

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	陳 文婷
論文担当者	主 査 新崎 信一郎
	副 査 大島 健司
	副 査 塚本 蔵
学位論文名	Reg family proteins contribute to inflammation and pancreatic stellate cells activation in chronic pancreatitis (Reg ファミリー蛋白は慢性膵炎における炎症と膵星細胞の活性化を制御している)
論文審査の結果の要旨	
<p>慢性膵炎 (CP) モデルマウス (X-SPINK1) の膵臓において複数の Regenerating gene (Reg) ファミリー遺伝子が高い発現を示すが、Reg ファミリー蛋白質のマウスにおける生理的役割、及び CP の発症における役割は不明である。そこで本研究では、CRISPR/Cas9 システムを用いて Reg1-3 欠損マウス (Reg<sup>-/-</sup>) を樹立し検討を行った。</p> <p>Reg<sup>-/-</sup> マウスは生育に異常は見られず、膵臓、消化管上皮組織には病理学的に異常は見られなかった。次に Reg<sup>-/-</sup> と CP モデルマウス (X-SPINK1) を交配して、Reg<sup>-/-</sup>; CP マウスを樹立した。出生直後は CP マウス、Reg<sup>-/-</sup>; CP マウス共にモザイク状に膵腺房細胞の壊死が見られ、差がなかった。しかし、2 週齢以降、CP マウスは約半数が死亡したのに対し、Reg<sup>-/-</sup>; CP マウスは致死性がレスキューされ、病理学的には膵腺房細胞の脱落、炎症細胞の浸潤、線維化いずれも抑制されていた。また定量 PCR にて炎症性サイトカインの発現も抑制されており、Reg ファミリー蛋白質の欠損が CP への進展を阻止することが示された。また線維化抑制の機序を検討したところ、Reg<sup>-/-</sup>; CP マウスでは膵線維化の原因となる活性化膵星細胞のマーカーである <math>\alpha</math> SMA の発現レベルが 2 週齢から著しく減少していた。以上より Reg ファミリー蛋白質は膵腺房細胞から放出され、膵星細胞の活性化を促進することで膵炎後の修復に貢献する一方、線維化を促進し、慢性炎症の持続に寄与している可能性が示された。</p> <p>本研究は Reg ファミリー蛋白質の CP 発症における新たな知見を提供し、有望な治療対象となり得る可能性を示した将来性の高い研究成果であり、学位授与に値すると判断した。</p>	