

4. 考察

今回の研究において、RT-PCR や免疫組織化学染色の結果から鼻粘膜中(ヒトおよびマウス)の線溶因子の存在が確認できた。特に、ヒト・マウスともにアレルギー性炎症において u-PA と PAI-1 の発現が増加し、u-PA は PAI-1 と結合して複合体を形成することでその活性が抑制されることを考えると、アレルギー性炎症における PAI-1 の増加は生体の持つ u-PA 活性の制御機構という点から非常に合理的に説明できる。また、t-PA の発現場所や鼻汁中での活性を考えると、鼻粘膜-鼻汁における t-PA の役割の 1 つが、平時における鼻汁の性状(特に粘稠度)の調節を行うことと考えられる。一方でアレルギー性鼻炎における u-PA 発現の増加・鼻汁中の活性出現などは、アレルギー性鼻炎で特徴的な多量に産生される鼻汁の粘稠度を下げ、その排泄を容易にするのに役立っていると考えられる。

抗原に対する免疫応答は、Th1 および Th2 反応に大きく分けられる。PAI-1 ノックアウトマウスの感作モデルでは、アレルギー性炎症が抑制されるという結果(Th2 反応は抑制され Th1 反応が優位な傾向)が、行動観察・特異的抗体価やサイトカインの測定・組織所見の観察などで得られた。過去の関連する報告では、PAI-1 は細胞接着・移動を促進することで cell-to-cell あるいは cell-to-ligand を介した細胞(白血球・炎症細胞)のシグナル伝達に深く関与することが示唆されている。よって PAI-1 は、抗原刺激に対する免疫反応の調節因子としての役割を有することがうかがえる。以上を踏まえて今後は、鼻粘膜の病態への線溶因子の関与を逆に利用し、疾患の予防・制御・治療に役立つ方法の考案も期待される。

5. 結論

線溶因子が粘稠度など鼻汁の性状を調整している可能性が示唆された。特にアレルギーでは u-PA や PAI-1 が、鼻汁の量や質的变化に加え、炎症細胞浸潤や組織改変にも関与する可能性が示された。またノックアウトマウスを用いた実験では、PAI-1 欠損によりアレルギー性炎症が抑制されるという結果が得られ、PAI-1 を含む線溶因子はアレルギーの成立過程でも重要な因

子であることが示された。

膵星細胞増殖機構における Angiotensin II と TGF- β_1 の細胞内情報伝達機構の検討

地域医療学系専攻 4 年 濱 公治

1. 研究目的・背景

慢性膵炎とは膵の線維化と外分泌・内分泌機能の障害を特徴する疾患であるが、未だに根本的な治療法は確立していない。それどころか、膵線維化の分子機序には未だ不明な点が多い。1998年に単離・同定された膵星細胞(Pancreatic stellate cell: PSC)は、膵線維化の発症・進展において中心的な役割を果たしている。PSC は膵に炎症が生じると各種炎症性サイトカインにより活性化され、盛んに増殖し、コラーゲンやファイブロンectinなどの細胞外基質を産生・放出することで膵の線維化を促進する。一方、Angiotensin II は慢性膵炎における膵線維化において促進的に作用していることが *in vivo* 実験より示唆されたが、その機序は未だに明らかではない。本研究では、Angiotensin II の膵線維化促進機構を明らかにする目的で、Angiotensin II の PSC 増殖に対する作用とその分子機構を検討する。

2. 研究方法

PSC は、Nycodenz 勾配遠心法によってラット膵より単離した。TGF- β_1 刺激伝達経路抑制タンパクである Smad7 の発現は、Reverse transcription-polymerase chain reaction 法によって測定し、検討した。Angiotensin II の Smad7 発現促進作用における Protein kinase C (PKC) の機能を、PKC 抑制剤である Go6983、および PKC 活性化剤である 12-O-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate でそれぞれ PSC を前処理することにより検討した。

3. 研究結果

これまで我々は、Angiotensin II が Angiotensin II-type1 (AT₁) 受容体を介して PSC の増殖を促進する経路として、1) EGF 受容体を transactivate し、更にその下流にある ERK を活性化する経路と、2) Smad7 発現を増強す

ることによって TGF- β_1 の Smad3 依存性情報伝達経路を抑制し、その結果オートクリン TGF- β_1 による PSC 増殖抑制作用を阻害する経路を明らかにし、報告してきた。今回我々は、上記 2) の過程において Angiotensin II が Smad7 発現を増強する経路の検討を行った。その結果、PKC 抑制剤は Angiotensin II の Smad7 mRNA 発現促進作用を抑制し、PKC 活性化剤は Smad7 mRNA の発現を促進した。以上より、Angiotensin II は PKC 依存性経路を介して Smad7 の発現誘導をすることが推察された。

4. 考察・結論

Angiotensin II は AT₁ 受容体を介して PSC の増殖を促進し、その細胞内分子機構として、EGF 受容体の transactivation を介した ERK 活性化機構と、PKC の活性化を介した Smad7 タンパク発現誘導によるオートクリン TGF- β_1 増殖抑制作用阻害機構の二つの機序の存在が推察された。これらの知見は、線維化の分子機序の研究のみならず、様々な臓器における Angiotensin II の線維化促進作用の研究をも前進させたものと考えられる。