

学位論文の要旨

Caerulein-induced pancreatitis augments the expression and phosphorylation of collapsin response mediator protein 4

(急性・慢性膵炎組織において)

Collapsin Response Mediator 4 の発現とそのリン酸化は亢進する)

Sho Sato

佐藤 渉

Yokohama City University Graduate of Medicine

Department of Gastroenterological Surgery

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員 : 遠藤 格 教授)

学位論文の要旨

急性・慢性膵炎組織において

Collapsin Response Mediator 4 の発現とそのリン酸化は亢進する

Caerulein-induced pancreatitis augments the expression and phosphorylation of collapsin response mediator protein 4

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207309>

【背景】

急性膵炎はアルコールや胆石などの要因により膵酵素の活性化が誘発され、大量の細胞死がもたらされる膵臓の急性炎症反応である。重症化した場合、死亡率は高く、罹患率は近年増加している。反復性急性膵炎は繊維化を伴い慢性膵炎へと発展すると考えられておる。慢性膵炎は膵癌の重要なリスク因子とされており、膵癌発症のリスクは約 13.3 倍とされている。膵癌は最も死亡率の高い癌の一つであり、病態の解明が急務である。膵癌細胞は collapsin response mediator protein 4 (以下 CRMP4) を強発現し、静脈浸潤、肝転移と予後増悪に深く関与することが報告されている (Hiroshima, Nakamura et al., 2013)。しかしながら、これまでに CRMP4 と急性膵炎・慢性膵炎との関連性は解明されていない。CRMPs は神経軸索ガイダンス分子である Sema3A の下流分子であり、Cdk5 などのリン酸化酵素によりリン酸化され制御される。リン酸化された CRMPs は細胞骨格を制御し、神経細胞の成長円錐を退縮する。リン酸化機構の解明は CRMPs の機能的解析に極めて重要である。

【目的】

膵癌細胞で CRMP4 が高発現することから、そのリスク因子である急性膵炎・慢性膵炎組織に CRMP4 が発現し、またリン酸化されるという仮説を立てた。セルレイン誘発性膵炎モデルマウスを用いた解析を行った。

【方法】

急性・慢性膵炎モデルマウスはコレシストキニンアゴニストであるセルレインの複数回注射によって作成した。急性膵炎モデルは 1 時間毎に 50 μ g/Kg のセルレインを 7 回腹腔内注射し、48 時間後に同量を投与し作成した。慢性膵炎モデルは 5 μ g のセルレインを 1 日 1 回、週 5 日間、計 6 週間投与し作成した。膵炎組織は CRMP4 の発現強度とそのリン酸化を

抗 CRMP4 抗体とリン酸化 CRMP4 抗体を用いた免疫組織学的染色，ウェスタンブロットを行い評価した。また，蛍光免疫染色で抗 CD3 抗体または抗 Cdk 5 抗体と共染色し，共焦点レーザー顕微鏡を用いて共局在の有無や CRMP4 発現部位の詳細な解析を行った。

【結果】

免疫組織学的染色では CRMP4 は急性膵炎・慢性膵炎ともに主に浸潤したリンパ球と膵腺房細胞の細胞質の一部に発現していた。リン酸化 CRMP4 の発現も同様のパターンで発現していた。慢性膵炎ではより腺房細胞の細胞質に CRMP4・リン酸化 CRMP4 の発現が目立つ傾向があった。CRMP4 は CD3 陽性細胞と共局在しており T リンパ球に発現していることが明らかになった。また，Cdk5 も急性・慢性膵炎組織で発現が促進されており，一部リン酸化 CRMP4 と共局在を示した。

【考察】

急性・慢性膵炎は膵実質と浸潤 T リンパ球に CRMP4 発現を促進する。一部のリン酸化 CRMP4 と Cdk5 の共局在は Cdk5 が CRMP4 のリン酸化に部分的に貢献している可能性を示唆した。これらの結果より CRMP4 が膵臓の炎症反応に関わっており，膵癌発癌にも影響を及ぼしている可能性も示唆された。そのため今後は膵前癌病変である PanIN での CRMP4 発現を解析する必要がある。膵内の炎症反応における CRMP4 の機序を解明することにより急性・慢性膵炎だけでなく膵癌の発癌機構や膵癌の新たな治療戦略の開発に寄与すると考えられた。

【結語】

急性膵炎・慢性膵炎組織において CRMP4 発現とリン酸化の促進が示された。CRMP4 は膵炎治療のターゲットとなる可能性があり，膵癌発癌機構に関わっている可能性がある。

引用文献

Collapsin response mediator protein 4 expression is associated with liver metastasis and poor survival in pancreatic cancer

Hiroshima, Y., F. Nakamura, H. Miyamoto, R. Mori, K. Taniguchi, R. Matsuyama, H. Akiyama, K. Tanaka, Y. Ichikawa, S. Kato, N. Kobayashi, K. Kubota, Y. Nagashima, Y. Goshima and I. Endo. *Ann Surg Oncol* 20 Suppl 3, S369-378. 2013 Dec.

論文目録

I 主論文

Caerulein-Induced Pancreatitis Augments the Expression and Phosphorylation of Collapsin Response Mediator Protein 4

Sato S, Nakamura F, Hiroshima Y, Nagashima Y, Kato I, Yamashita N, Goshima Y, Endo I. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 23, 422-31, 2016 Jul.

II 副論文

Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly: Selecting Hepatectomy Procedures Based on Patient Age

Sato S, Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Mori R, Taniguchi K, Matsuyama R, Takeda K, Ueda M, Akiyama H, Taguri M, Endo I. Anticancer Res. 35, 6855-60, 2015 Dec.