

Title	Xanthine oxidase-derived oxygen radicals play significant roles in the development of chronic pancreatitis in WBN/Kob rats.
Sub Title	自然発症慢性膵炎モデルラット(WBN/Kobラット)の膵組織障害におけるxanthine oxidaseにより産生される活性酸素の関与
Author	是木, 茂幸(Zeki, Shigeyuki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.22-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0022">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0022</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Xanthine oxidase-derived oxygen radicals play significant roles in the development of chronic pancreatitis in WBN/Kob rats.

(自然発症慢性膵炎モデルラット (WBN/Kobラット) の膵組織障害における xanthine oxidaseにより産生される活性酸素の関与)

是 木 茂 幸

## 内容の要旨

活性酸素が細胞障害およびDNA障害を引き起こすことは知られているが、慢性膵炎における活性酸素の役割についてはいまだ不明な点が多い。今回、著者は自然発症慢性膵炎モデルラットであるWBN/Kobラットを用いて慢性膵炎においてxanthine oxidase (XOD)により産生される活性酸素の膵細胞障害への関与について検討した。

WBN/Kobラットにコントロールの飼料あるいはXOD活性を抑制するタングステンを含む飼料を与えた。膵組織の変化、膵組織における活性酸素生成系としてのXOD活性、および活性酸素消去系としてのglutathione (GSH)量、superoxide dismutase (SOD)活性を測定した。さらに膵組織の酸化的核酸障害を、膵組織よりDNAを抽出し8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OH-dG) /dGを測定することにより検討した。またlithostathineは膵腺房細胞で産生され膵管内に分泌される蛋白であるが、慢性膵炎では膵石の形成および慢性膵炎の進行に関与している可能性が示唆され、lithostathine mRNAの発現動態についても検討を行った。

コントロールの飼料を与えたWBN/Kobラットでは病理組織学的には12週齢から徐々に炎症性変化に伴い膵実質の脱落、壊死および線維化などの変化が起り、24週齢にかけて線維化、腺房細胞の萎縮が著明となった。XOD活性は12週齢をピークに有意に上昇し、以後20、24週齢で低下した。GSH量は週齢とともに低下傾向を示し、20週齢以後で有意に低下した。SOD活性も週齢とともに低下傾向を示し、16週齢以後で有意に低下した。8-OH-dG/dGの割合は16週齢より有意に増加し24週齢まで続いた。lithostathine mRNAの発現をreverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)法で半定量的に検討すると8週齢から上昇し、膵炎が比較的軽度と思われる12週齢で有意に上昇した後、膵炎がさらに進む16週齢以後は減少傾向を示し、20週齢以後で有意に低下した。タングステンを含む飼料を4週より16週まで与えたWBN/Kobラットでは慢性膵炎の組織変化は12、16週齢で有意に抑制された。またXOD活性は8-16週齢で、8-OH-dG/dGの割合は16週齢で有意に抑制された。lithostathine mRNAの発現はタングステンを含む飼料により16週齢まで有意に維持された。

以上の結果から、WBN/Kobラットの膵組織においてXODにより産生される活性酸素によって膵細胞障害および膵細胞の核酸の酸化的損傷が惹起されることが示唆され、慢性膵炎における成因の一つと考えられた。

## 論文審査の要旨

近年、多くの病態の発症に酸化ストレスの関与が報告されているが、慢性膵炎における活性酸素の役割についてはいまだ不明な点が多い。本研究では自然発症慢性膵炎モデルとして注目されているWBN/Kobラットを用いて、xanthine oxidase (XOD)により産生される活性酸素の関与につき検討した。WBN/Kobラットでは12週齢より慢性膵炎の組織学的変化を認めたが、XOD活性は8週齢より有意な上昇を認め、XOD活性により生成される活性酸素が慢性膵炎の初期の段階で組織傷害の成因に関与していることが示唆された。また膵組織中のGSH量とSOD活性は組織傷害が進行するにつれて低下し、活性酸素消去系の低下も慢性膵炎の重要な進展要因と考えられた。さらに膵組織における8-OH-dG量は膵炎の進行とともに有意に増加し、活性酸素により膵組織のDNA傷害も惹起されることが示唆された。膵組織中のlithostathine mRNAはXOD活性が上昇する8週齢より増加し、12週齢で有意な増加が認められた。lithostathineは膵液中に含有される蛋白で慢性膵炎で認められる蛋白検の主要な構成成分であるが、近年、膵組織の再生、抗炎症作用も報告され、lithostathineは膵組織の慢性炎症に対して代償的に増加した可能性が示唆された。

審査ではまず、WBN/Kobラット血清中のamylase、prolyl hydroxylaseの変化に有意差が認められなかったことに関して質問がなされた。これに対し膵は組織量が肝臓に比べ小さく、本ラットの膵組織の炎症、線維化は血清には反映されなかった可能性があること回答されたが、血清中でモニターできる他のマーカーにつき、さらに検討すべきとの指摘がなされた。次に膵炎の組織所見の判定は、その程度に応じて0点から3点の4段階で半定量化しているものの、組織の評価基準が不明瞭であるとの指摘を受けた。基準を明確にし、その判定に病理学者の意見を取り入れるべきであるとのコメントがなされた。またDNAの酸化的損傷についてXOD活性が8-16週齢で増加し組織傷害が進行しているが、8-OH-dG量は8-12週で有意な増加が認められないことに対して質問があり、膵炎初期では膵細胞のDNA修復機構が働いており、かなり膵炎が進行してから8-OH-dG量が増加してきた可能性があること回答された。さらにXOD活性の測定にあたり、蛋白分解酵素阻害薬を使用しているものの、XDHIはXODに比較的容易に変化しやすく、XODの活性の増減を評価するのにmRNAレベルで測定することが助言された。

以上、本研究は今後検討されるべき課題を残してはいるものの、慢性膵炎の発生・進展過程において、XOD活性により産生される活性酸素が膵組織傷害および核酸の酸化的損傷を惹起し、慢性膵炎における成因の一つとして重要であることを示した点で消化器病学上有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正  
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹  
病理学 岡田 保典  
学力確認担当者: 北島 政樹、末松 誠  
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成15年10月10日