

# 論 文 要 旨

Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of pancreatic stem/progenitor cells in the regenerative phase of acute pancreatitis

(急性膵炎再生期におけるSmad2/3リンカー部リン酸化が果たすステムセル・前駆細胞マーカーとしての可能性)

関西医科大学内科学第三講座  
(指導：岡崎和一 教授)

坂尾 将幸

## 【研究目的】

膵炎による膵組織の再生には興味深い現象がみられる。成体マウスにおいてはラ氏島や腺管細胞と同様腺房も静止状態にあるが、損傷などにより再生のメカニズムが活性化された腺房細胞には通常発現していない細胞マーカーの出現がみられる。この状態においては膵組織がいったん未分化な状態へと脱分化した後に再度細胞分化が起こり、さらには胎生期膵形成のメカニズムが一部再現されていることが示されている。当研究室では Smad2/3 におけるスレオニンのリン酸化部位 (pSmad2/3L-thr) の機能制御が各種臓器において果たす役割に着目してきた。これまでにヘリコバクターピロリ菌関連胃炎マウスにて pSmad2/3L-thr 陽性細胞が細胞周期から逸脱した状態にあることを見出し、それらをもとに食道や小腸において同細胞は細胞周期に再進入しようとする G0G1 移行初期の臓器幹細胞である可能性を示した。今回われわれは膵炎によって腺房細胞にもたらされる形態的・機能的変化を解析し、さらには胎生期におけるその発現について既存の膵幹/前駆細胞マーカーと併せて pSmad2/3L-thr のバイオマーカーとしての意義を検証する。

## 【研究方法】

8-10 週齢の C57/BL6 マウスに 50  $\mu$  g/kg のセルレインを 7 回の腹腔内投与し膵炎を惹起させ、投与後 1, 2, 4, 7 日目のマウスより摘出した膵臓からパラフィン切片を作成し、各種膵幹/前駆細胞マーカー他による免疫染色を行った (CD133, PDX-1, SOX9, Ngn3, CK19, Ki67, pSmad2/3L-thr)。ホールマウント切片から得られた胎生 13.5 日および 18.5 日の膵組織の免疫染色を行った (PDX-1, SOX9, pSmad2/3L-thr)。

## 【結果】

セルレイン投与 1 日後より病理組織学的な炎症性変化が出現し腺房の破壊像の進行とそれに伴う Ki67 陽性細胞数の増加を認めた。この際通常成体では見られない膵幹/前駆細胞マーカーの活性化がみられ、すなわちセルレイン膵炎は一時的に腺房細胞を脱分化により前駆状態へと誘導している。pSmad2/3L-thr 陽性細胞はセルレイン投与形態変化の出現とともに投与後 1 日後より上昇を認め 2 日目をピークとした活性化を来した。一方蛍光二重免疫染色では pSmad2/3L-thr 陽性細胞は Ki67 陰性であり、さらには SOX9 陽性のごく一部の細胞を除き pSmad2/3L-thr 陽性細胞は他のマーカーと異なる細胞を標識した。形成早期の胎生膵では膵形成早期では pSmad2/3L-thr は SOX9・PDX-1 陽性部位に発現を認める一方、形成後期においては PDX-1 がラ氏島、SOX9 が腺房中心細胞を含む膵管細胞を中心に異なる細胞を標識するなか、pSmad2/3L-thr は残存する未分化な細胞集塊の腺管様構造において発現を認めた。

### 【考察】

膵臓の再生プロセスは発生期の組織分化に逆行する脱分化として表現され、双方にみられる構造物は類似した特性を持っていた。膵臓における pSmad2/3L-thr 陽性細胞は ki67 陰性の未分化な性質を有した細胞であり膵幹/前駆細胞である可能性が示唆された。膵炎による腺房細胞が腺管様のフェノタイプへと形態変化するなかで pSmad2/3L-thr はそのメカニズムを解明する一助になると思われる。