

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	岩間 英明
論文担当者	主査 三輪 洋人
	副査 鈴木 敬一郎
	副査 廣田 誠一
学位論文名	Cathepsin B and D deficiency in the mouse pancreas induces impaired autophagy and chronic pancreatitis (マウス膵腺房細胞におけるカテプシン B および D の二重欠損はオートファジー不全を誘導し、慢性膵炎を発症する)
論文審査の結果の要旨	
<p>オートファジーはリソソーム酵素を介する非選択的で大規模な細胞内分解系であり、カテプシン B・D・L (CTSB・CTSD・CTSL) は生体内での主要なリソソーム酵素である。カテプシンは急性膵炎発症に関わるとされるが詳細は不明であり、また各カテプシンの役割は臓器により異なるが膵臓での役割は分かっていない。本論文では、Ctsb、Ctsd、Ctsl が膵腺房細胞内のオートファジーにおいて担う役割を明らかにするため、膵臓特異的に Ctsb、Ctsd、Ctsl の欠損したマウスおよび Ctsb;Ctsd、Ctsb;Ctsl、Ctsd;Ctsl の二重欠損マウスを樹立した。</p> <p>Ctsb、Ctsd、Ctsl が膵特異的に単独欠損したマウスは出産・成長に関して野生型と差を認めず、オートファジーにも異常を認めなかった。しかし膵特異的に二重欠損したマウスを調べると、出産に関してはどのマウスも異常を認めなかったものの、Ctsb;Ctsd の二重欠損マウスでのみ有意な成長抑制を認め、またこの二重欠損マウスにのみ組織学的に膵腺房細胞内に巨大な空泡を認めた。これは膵特異的 Atg5 欠損マウス (膵でのオートファジー欠損マウス) と同様な所見であり、加えてオートファジーのマーカーである LC3 と p62 の蓄積を認めた。このことから Ctsb;Ctsd の二重欠損マウスではオートファジー不全が誘導されていると考えられた。また、電顕による観察でもオートファジー不全が確認された。またこのマウスでは経時的に線維化が進行し、単球、マクロファージ、形質細胞などの炎症細胞の浸潤が認められ、さらに炎症性サイトカインの初便更新も認められ、ヒトと類似した慢性膵炎を発症していた。本研究により、膵腺房細胞のオートファジーでは Ctsb と Ctsd が協調して機能しており、また膵炎の発症メカニズムにはオートファジーが関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究は膵炎発症にカテプシンを介したオートファジー不全が関与することを明らかにしたがこれは膵炎発症機作にせまる優れた内容の報告であり、学位論文に値するものと評価した。</p>	