

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目

P62/Sequestosome1 deficiency disrupts antioxidant and stress homeostasis during acute pancreatitis without exacerbating inflammation

(P62/Sequestosome1 欠損は急性膵炎における抗酸化能およびストレス応答の恒常性を障害するが、炎症は増悪させない)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御系

分子遺伝医学 (指導教授 大村谷昌樹)

氏 名 王 敬仁

**【研究目的】** 急性膵炎 (Acute pancreatitis; AP) は、消化酵素による“膵臓の自己消化”であり、発症、重症化のメカニズム解明、治療法の開発が進められている。P62/Sequestosome1 (p62) は、複数のドメインを有する広く保存されたタンパク質であり、オートファジー選択的基質として知られている。また p62 は酸化ストレスを誘導するが、転写因子 Nrf2 の制御を受け、Nrf2 の抑制因子である Keap1 と相互作用するなど細胞内シグナル伝達の調節やユビキチン依存性のタンパク質トラフィックといった多彩な生理機能を持っている。本研究では、AP において膵臓に蓄積する p62 の意義を明らかにするため、膵臓特異的 p62 KO マウス (p62DPan) を樹立して、生理的条件下と AP 下における解析を行った。**【研究方法】** 膵臓特異的 p62 KO マウス (p62ff;PtflaCre/+;p62ΔPan) を作製した。コレシストキニンアナログのセルレインを腹腔内投与して AP を惹起し、注入 1 時間後および 8 時間後に血液、膵臓を採取した。炎症因子、抗酸化活性、小胞体ストレスに関連する遺伝子の発現、ならびに細胞死、オートファジー、フェロптоーシスに関連するタンパク質を測定した。また、膵腺房細胞の小胞化およびグリコーゲン代謝を観察した。**【結果】** p62ΔPan マウスは正常に成長し、膵臓発生に異常は見られなかった。セルレイン投与後、対照群には p62 が腺房細胞の細胞質にびまん性に蓄積することを確認した。p62ΔPan の血清アミラーゼ値、トリプシン活性、組織損傷は対照群と差がなかった。p62ΔPan では、注入後 1 時間および 8 時間で炎症誘発性サイトカインの発現は亢進しなかったが、抗酸化関連因子 Nqo1 が有意に低下していた。小胞体ストレス関連遺伝子にも差が見られず、8 時間後に Xbp1 のみが低下していた。p62ΔPan の膵臓では Keap1 の発現が有意に上昇しており、Nrf2 経路が阻害されている可能性が示唆された。GPX4 (1 時間) の発現は有意に減少しており、鉄恒常性が損なわれ、フェロптоーシスのリスクが上昇していることが示唆された。p62ΔPan の膵臓におけるオートファゴソームマーカー LC3 およびネクロптоーシス (プログラムされた壊死) のマーカー RIPK3 の発現は、対照群と差がなかった。さらに、LAMP 免疫蛍光染色では、p62ΔPan では小胞化の程度に有意な影響を与えないことが明らかになった。8 時間後の PAS 染色では、p62ΔPan が膵グリコーゲンを著しく減少させ、代謝不均衡を引き起こしていることが明らかになった。**【考察】** p62 はヒトおよび動物モデルの急性、慢性膵炎において蓄積し、持続的な炎症および線維化との関連が示唆されている。慢性炎症または線維化におけるその役割は、今後さらに検証される必要がある。**【結語】** p62 は急性期の膵炎に対して限定的な効果しか示さないが、回復期には抗酸化システム、フェロптоーシス感受性、小胞体恒常性に影響を及ぼすことで、細胞のストレス応答能力と修復能力を高める可能性がある。