

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	王 敬仁
論文担当者	主 査 廣野 誠子
	副 査 大江 知里
	副 査 榎本 平之
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>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、病態メカニズの解明、治療法の開発が進められている。P62/Sequestosome1 (p62) は、オートファジー選択的基質であるが、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キングといった多彩な機能を持っている。本研究では、AP において膵腺房細胞に蓄積する p62 の意義を明らかにするため、膵臓特異的 p62 欠損マウスを樹立 (<i>p62ΔPan</i>) し、生理的条件下と AP 下における解析を行った。<i>p62ΔPan</i> は <i>p62 flox</i> マウスと <i>Ptf1a-Cre</i> マウスを交配し、AP 惹起刺激は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、最終投与の 1 時間、8 時間後に血液と膵臓を摘出した。</p> <p><i>p62ΔPan</i> は正常に成長し、異常は見られなかった。セルレイン投与後、対照群には p62 が膵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。<i>p62ΔPan</i> 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。<i>p62ΔPan</i> では、炎症性サイトカインの発現亢進はなかったが、抗酸化関連因子 <i>Nqo1</i> が有意に低下していた。小胞体ストレス関連遺伝子では 8 時間後に <i>Xbp1</i> が低下していた。<i>p62ΔPan</i> の膵臓では <i>Keap1</i> 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) および FTH1 (8 時間) の発現は有意に減少しており、鉄恒常性が損なわれ、フェロプトーシスのリスクが上昇していることが示唆された。<i>p62ΔPan</i> の膵臓におけるオートファゴソームマーカー LC3 およびネクロプトーシスのマーカー 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、<i>p62ΔPan</i> 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、<i>p62ΔPan</i> 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。</p> <p>本研究では、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、フェロプトーシス感受性、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を示唆しており、今後の急性膵炎の診断、治療に応用出来る可能性がある。基礎的だけでなく臨床的にも極めて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	