

Title	Autophagy impairment in pancreatic acinar cells causes zymogen granule accumulation and pancreatitis
Author(s)	岩橋, 潔
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72509
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 岩橋 潔	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 竹原 敏之
	副 査 大阪大学教授 南池 卓
	副 査 大阪大学教授 田中 敏
論文審査の結果の要旨	
<p>オートファジーは様々な生物・臓器において細胞内浄化・恒常性維持に重要な役割を果たしていることがこれまでの研究で判明しているが、膵腺房細胞における働きや重要性は判明していなかった。</p> <p>本研究ではオートファジーに必須の分子であるAtg7の膵特異的ノックアウトマウスを用いて検討することにより、膵腺房細胞における生理的条件下でのオートファジー不全状態によりザイモゲン顆粒が細胞内に蓄積されること、膵腺房細胞に持続的な細胞死が起こること、慢性膵炎が引き起こされることを示した。</p> <p>また、膵腺房細胞においてはザイモゲン顆粒が膵管上皮へと分泌されるが、オートファジー不全状態であっても分泌能は制限されておらず、ザイモゲン顆粒の蓄積はオートファジー不全に伴うザイモゲン顆粒の分解・浄化機構の異常によることが示唆された。</p> <p>上記のように本論文は膵腺房細胞におけるオートファジーの役割についての新たな知見をもたらしており、学位の授与に値すると考えられる。</p>	

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	岩 橋 潔
論文題名 Title	Autophagy impairment in pancreatic acinar cells causes zymogen granule accumulation and pancreatitis (膵腺房細胞におけるオートファジー機能不全はザイモゲン顆粒の蓄積と膵炎を引き起こす)
論文内容の要旨	
〔目 的 (Purpose)〕	
<p>オートファジーは種々の臓器において細胞内を浄化する働きを担っており、細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしていることが分かってきているが、膵腺房細胞における働きはまだ明らかになっていない。生理的条件下での膵腺房細胞におけるオートファジー（特にザイモファジー）の役割、慢性膵炎との関わりを明らかにすることを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕	
<p>膵臓特異的に発現するPdx1プロモーターの制御下にCre recombinaseを発現するPdx1CreマウスとAtg7 fl/flマウスを交配し、膵特異的Atg7欠損マウス (Pdx1Cre Atg7 fl/fl) (KOマウス) を作成し、同腹のAtg7 fl/flマウス (WTマウス) をコントロールマウスとし、3~10週齢で、生理的条件下で解析した。</p> <p>2~3週齢においては血清中の膵酵素や膵の組織学的な異常は認めなかった。KOマウスでは4週齢で血清リパーゼ値の上昇、膵浮腫像、TUNEL陽性細胞数の増加を認めた。5週齢以降では血清リパーゼ値の上昇は認めなかったが、組織学的にはglandular atrophy、pseudotubular complex、fibrosisといった慢性膵炎に特徴的な所見を認め、TUNEL陽性細胞数の増加も継続していた。透過型電子顕微鏡での観察では4週齢以降のKOマウスにおいて膵腺房細胞内のzymogen顆粒数の増加を認めた。Zymogen顆粒内に存在するトリプシノゲン濃度も4週齢以降で増加していた。</p> <p>単離した膵腺房細胞をセルレインやカルバコールで刺激して細胞内のzymogen顆粒の分泌能を調べたところ、KOマウス由来細胞においても分泌能の低下は認めず、zymogen顆粒数増加にはオートファジー機能不全による分解・浄化機構の異常が関与していると考えられた。</p>	
〔総 括 (Conclusion)〕	
<p>膵腺房細胞におけるオートファジー機能不全によりザイモゲン顆粒が蓄積し、慢性膵炎が誘導された。ザイモゲン顆粒放出能には違いを認めず、ザイモゲン顆粒の蓄積はザイモファジー不全によるものと考えられた。</p>	