

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 植 田 なみ紀

本研究は、小胞輸送において重要な役割を果たしているモーター蛋白質キネシンが膵腺房細胞酵素顆粒上にも存在し、コレシストキニン(CCK)やセクレチンの刺激により酵素顆粒上のキネシンの量が増加することが示されたことから、膵腺房細胞におけるキネシンの作用機構を明らかにする目的でキネシンの調節性膵外分泌における作用を検討し、さらにその分子機構の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. キネシンの生理学的作用を検討するために、膜透過性膵腺房細胞内に遺伝子組み換えキネシンを導入し、その調節性膵外分泌に対する作用を検討した。その結果、キネシンは酵素顆粒と微小管の両者と共在し、微小管上をモーターとして機能することにより、膜透過性膵腺房細胞からのカルシウム刺激によるアミラーゼ分泌を著明に増強することが示され、調節性膵外分泌において促進的役割を果たすことが示された。
2. 内因性キネシンの調節性膵外分泌における機能を検討するために抗キネシン抗体を膵腺房細胞内に導入し、内因性キネシンの機能を抑制してそのアミラーゼ分泌に対する効果を検討した。その結果、抗キネシン抗体はカルシウムとcAMP両者の刺激によるアミラーゼ分泌を著明に抑制したのに対し、カルシウムのみによるアミラーゼ分泌には影響を与えないことが示された。
3. さらにキネシンが膵外分泌刺激伝達経路に如何に組み込まれているかを検討するために、種々の分泌刺激物質による刺激により、キネシンのモーター活性を示すATPase活性がどのように変化するかを検討した。その

結果cAMPをsecond messengerとするセクレチンと8-bromo-cAMPによる刺激を受けたときに内因性キネシンのATPase活性が増大することが示された。

以上、本論文は、調節性膵外分泌においてモーター蛋白質キネシンが促進的役割を果たし、またcAMP依存性伝達経路を介して刺激分泌連関に組み込まれていることを明らかにした。本研究は、調節性膵外分泌における酵素顆粒輸送の分子機構の解明の一端を担っている。酵素顆粒輸送の異常により急性膵炎などの膵疾患が発症することなども明らかになりつつあり、酵素顆粒輸送機構の解明は膵疾患の病態解明にも重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。