

論文の内容の要旨

論文題目: **Inositol 1,4,5-trisphosphate Receptor Types 2 and 3 (IP₃R2 and IP₃R3)
are Essential for Exocrine Secretion**

(2型および3型イノシトール三リン酸受容体は
外分泌機能に必須の役割を担う)

氏名: 二木 啓

細胞内 Ca^{2+} 濃度は通常、細胞外の約1万分の1程度に保たれているが、細胞外からの種々の刺激に応じて Ca^{2+} が増加し、それが標的分子に働きかけることにより多岐にわたる生理的応答（神経の興奮、筋収縮、分泌、受精、免疫応答、細胞の運動、細胞死など）が引き起こされる。細胞内 Ca^{2+} 濃度は、細胞外からの流入や細胞内貯蔵部位（主に小胞体）からの放出により増加するが、それにより引き起こされる応答の多様性は、細胞の種類のみならず Ca^{2+} の量や流入経路にもよると考えられる。IP₃受容体は、刺激によって産生されたIP₃の結合によって小胞体から Ca^{2+} を放出させるチャンネルで、哺乳類においては異なる遺伝子に由来する3種類の型（1型、2型および3型）が存在している。また、IP₃受容体は、唾液腺や膵臓などの外分泌細胞において、刺激から分泌に至る情報伝達の中心的役割を担う分子であることが示唆されていた。しかし、IP₃受容体のどの型がそれを担うのか、また動物個体にとっての機能や重要性については

不明であった。

本研究では2型および3型 IP₃受容体の生理機能を明らかにするため、これら受容体各々、ならびに両方の型を欠損したマウス（二重欠損マウス）を作製した。片方の遺伝子を欠損したマウスはいずれも正常に発育し、少なくとも生後数カ月にわたって外見上目立った異常はなかった。一方、それらを交配することにより作製した二重欠損マウスは、正常に生まれてくるものの生後の体重増加が鈍く、離乳期（生後3週）を過ぎると急激に衰弱し、通常の飼育条件下では生後4週までに全例が死亡した。離乳後に二重欠損マウスが通常の固形餌を食べていないことを観察したので、これらのマウスに練り餌（粉状の餌を水で練った流動食）を与えたところ、死亡が回避できた。二重欠損マウスが固形餌を食べることができない理由として唾液分泌の有無が関与しているのではないかと考え実験を行ったところ、二重欠損マウスでのみ唾液がほとんど産生されないことが判明した。練り餌で二重欠損マウスの生存が可能になったのは、練り餌中に含まれる水が唾液分泌不全を相補したためと考えられる。

練り餌によって死亡が回避できたものの、二重欠損マウスの体重は依然として低かった。そこで、練り餌の摂取量を二重欠損マウス以外のマウスと比較したところ差がなく、食欲不振のために発育が悪い可能性は否定された。一方、二重欠損マウスでは糞の量が大きく増加しており、その中の脂肪や蛋白質などの量も同じく増加していた。二重欠損マウスでは血糖値も低く、消化器系の機能不全の可能性が考えられた。そこで各臓器を詳しく観察したところ、膵臓外分泌細胞において、消化管中に分泌される前の消化酵素が含まれる「酵素顆粒」と呼ばれる構造体が、二重欠損マウスで細胞内に異常に充満していた。この結果は正常な分泌が行われていないことを示唆するものであり、実際に膵臓からの消化酵素の分泌能を調べたところ、二重欠損マウスにおいてのみ、刺激による消化酵素の分泌が起きていないことが示された。二重欠損マウスでは、唾液中に含まれる消化酵素の量も大幅に減少しており、これらの外分泌機能の不全により食物の消化が障害され、それによって栄養の吸収が十分行われずに成長の阻害が起きたものと考えられる。

唾液や消化酵素の分泌は、分泌細胞である腺房細胞の細胞内 Ca²⁺濃度の上昇により引き起こされることが知られていたため、唾液腺や膵臓から単離した細胞を用いた Ca²⁺イメージングを行ったところ、二重欠損マウスでのみ、刺激に応じた十分な細胞内 Ca²⁺濃度の上昇が見られなかった。これらの結果から、正

常マウスの唾液腺や膵臓では、2型および3型 IP₃ 受容体による Ca²⁺放出機能が刺激から外分泌に至る信号の中心的役割を果たしていること、またそれにより動物の正常な発育が担われていることが明確に示された。本成果は、2型および3型 IP₃ 受容体の生理機能を発見および証明したもので、これら受容体の細胞レベルのみならず個体レベルでの重要性を示すことで、その役割の全体像解明に大きく貢献した。

また、2型および3型 IP₃ 受容体二重欠損マウスは、その表現形から、口腔乾燥症や、消化不良による栄養失調の病態の研究に有用であると考えられる。さらに、外分泌機能や細胞内 Ca²⁺濃度を調節することによる応用という観点からは、2型および3型 IP₃ 受容体を標的とした薬剤の開発は、食物の消化調節による肥満の制御、トリプシノーゲン活性化抑制による急性膵炎の治療など、様々な医学的利用が期待される。