

審査の結果の要旨

氏名：二木 啓

本研究は、高等動物において様々な生理応答を引き起こす細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加を担う分子のうち、その具体的機能や重要性が不明であった2型および3型 IP_3 受容体について、これら受容体を欠損したマウスを作製して、その生理機能を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 2型か3型の IP_3 受容体のいずれか一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はわたって外見上目立った異常はなかったが、両方の型を欠損した二重欠損マウスは、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、固形餌を食べることができず生後4週までに全例が死亡した。一方、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。固形餌の摂取に重要と考えられる唾液について、その分泌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。

2. 練り餌によって死亡を回避した二重欠損マウスの体重は、依然として低かった。練り餌の摂取量は正常で、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による発育不良の可能性が考えられた。

3. 各臓器の観察の結果、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おり、正常な分泌が行われていないことが示唆された。

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。

4. 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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 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 Ca^{2+} 濃度の上昇が見られなかった。

以上、本論文は、マウスの唾液腺や膵臓において、2型および3型 IP_3 受容体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を明確に示した。本成果は、小胞体からの Ca^{2+} 放出を担う2型および3型 IP_3 受容体の役割を、細胞レベルならびに個体レベルで発見および証明したもので、その生理機能の解明に重要な貢献をしたものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。