



オートファジー不全を伴う 慢性膵炎発症メカニズムの解明

おおむらや まさ き

大村谷 昌樹

熊本大学 生命資源研究・支援センター 技術開発分野 准教授

Web page: <http://card.medic.kumamoto-u.ac.jp/card/japanese/kenkyu/gijyutu/>

研究概要

慢性膵炎は膵内の持続性炎症により、膵外・内分泌機能が低下していく原因不明の慢性炎症性疾患であり、消化・吸収障害、糖尿病に加え、膵癌を高頻度に併発することから、原因の解明と治療法の開発が急がれている。我々は遺伝性膵炎の原因遺伝子 *SPINK1* のノックインマウスを樹立し、慢性膵炎を発症する過程で、① オートファジー、② p62 の蓄積、③ 膵内トリプシン活性の亢進、を確認している。この結果は、オートファジー不全に伴う p62 の蓄積とトリプシンの異所性（膵内）活性化が、慢性膵炎を誘発している可能性を示唆している。

本研究課題では、慢性膵炎発症とオートファジー不全、p62 の蓄積、膵内トリプシン活性との相関関係を、遺伝子改変マウスを用いて明らかにする。さらに、膵腺房細胞（外分泌細胞）におけるオートファジーの活性調節に関わる因子の探索を、オートファジー不全状態の膵腺房細胞を単離・培養し、化合物ライブラリースクリーニングによって行う。さらに慢性膵炎モデルマウスを用いて、慢性膵炎の治療効果を確認する。

これらの結果を基に慢性膵炎、遺伝性膵炎の原因解明と、その成果を生かした臨床応用に繋がりうるオートファジー制御化合物の特定を目指す。

代表論文

1. Autophagy regulation in pancreatic acinar cells is independent of epidermal growth factor receptor signaling. Ozaki N, Fukuchi Y, Tomiyoshi SR, Uehara H, Ida S, Wang J, Araki K, Sibilia M, Baba H, Yamamura K, Ohmuraya M. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Mar 28;446(1):224-30.
2. Serine protease inhibitor Kazal type 1 promotes proliferation of pancreatic cancer cells through the epidermal growth factor receptor. Ozaki N, Ohmuraya M, Hirota M, Ida S, Wang J, Takamori H, Higashiyama S, Baba H, Yamamura K. *Mol Cancer Res*. 2009 Sep;7(9):1572-81.
3. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, Okumura Y, Takahashi E, Kido H, Araki K, Baba H, Mizushima N, Yamamura K. *J Cell Biol*. 2008 Jun 30;181(7):1065-72.

キーワード

慢性膵炎
遺伝性膵炎
Spink3
オートファジー不全