

青井 一憲 氏の学位審査結果の要旨

主査：小林 拓也

副査：上野 博夫、関本 貢嗣

急性膵炎は予後良好な疾患であるが、重症化した場合、死亡率が高くなる。膵炎の進展と小胞体（endoplasmic reticulum: ER）ストレスは密接に関係しており、炎症などにより ER 機能が障害されると、細胞内には異常蛋白が蓄積され ER ストレス状態に陥る。これまで、膵炎と ER ストレスに関して、IRE1（inositol-requiring enzyme）経路および ATF6（activating transcription factor 6）経路の研究報告はあったが、PERK（protein kinase RNA-like ER kinase）経路については十分検討されていなかった。PERK 経路では、ER ストレスによる PERK リン酸化を介して eIF2 α （ α subunit of eukaryotic translation initiation factor）のリン酸化が誘導され、リン酸化された eIF2 α が蛋白翻訳を抑制し、小胞体での蛋白蓄積による負荷を軽減する。申請者らは、eIF2 α 脱リン酸化を抑制する薬剤である Salburinal を用いて PERK シグナル伝達の増強による膵炎の治療効果について検討した。その結果、無治療群と比べて Salburinal 投与により、血清アミラーゼおよびサイトカインの上昇抑制が認められた。病理組織学的検討および膵炎病理スコアにおいても、Salburinal 投与により膵炎の改善を認めた。Salburinal 投与により、リン酸化された eIF2 α が上昇していることから、PERK 経路では、eIF2 α のリン酸化を介して蛋白質翻訳が抑制され ER ストレスを軽減していると考えられる。本研究の結果は、薬剤投与による PERK シグナル伝達の増強が膵炎の新規治療法になりうることを示唆しており、基礎研究のみならず、その臨床的意義は大きいことから、学位に値すると考える。