

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 持丸由香

論 文 題 目

Caffeine Inhibits Fluid Secretion by Interlobular Ducts

from Guinea-pig Pancreas

(カフェインはモルモットの小葉間膵管における液体分泌を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

抑 日 芳 治 

名古屋大学教授

委員

後 藤 秀 実 

名古屋大学教授

委員

久 場 博 司 

名古屋大学教授

指導教授

石 黒 洋 

論文審査の結果の要旨

本研究は、モルモットの膵臓から単離した小葉間膵管を用いて、カフェイン含有飲料摂取後の血中濃度に相当する低濃度のカフェイン (≥ 0.03 mM) が、セクレチンあるいはアセチルコリン刺激によって増加した膵導管細胞からの液体分泌を、強く、可逆的に抑制することを明らかにした。作用機序としては、細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出抑制による Ca^{2+} 濃度の低下によると考えられた。また、エタノールによる液体分泌の増加をカフェインが完全に抑制することを明らかにした。低濃度のカフェインを用いた本研究は、これまでの疫学研究によるコーヒーの膵炎予防効果が、カフェインの膵導管細胞に対する液体分泌減少作用であることを示唆している。



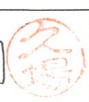

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 膵導管細胞は、消化酵素を産生・分泌する腺房細胞とともに、膵臓の外分泌腺を構成しており、高濃度の重炭酸イオン (HCO_3^-) を含む液体成分を分泌する。
 HCO_3^- の分泌には、膵液中のたんぱく質の沈殿を防ぐ、十二指腸内で胃酸を中和するなどの生理的役割がある。
2. カフェインは、 $0.03 \sim 2$ mM の濃度では、セクレチン (1 nM) 刺激下、アセチルコリン (10 μM) 刺激下ともに、増加した液体分泌を有意 ($p < 0.05$) に抑制し、その作用には濃度依存性が見られた。カフェイン 0.02 mM では、液体分泌の抑制は見られなかった。
3. カフェインには様々な作用機構があるが、ホスホジエステラーゼを阻害することが知られており、膵導管細胞内の cAMP を増やすことにより、液体分泌を亢進させる可能性が想定されたが、実際には細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出を抑制することにより、液体分泌を減少させた。膵導管細胞におけるカフェインの作用部位としては、 IP_3 - Ca^{2+} 経路の遮断の可能性が高い。

本研究は、日常摂取レベルのカフェイン摂取後の血中濃度に相当する低濃度のカフェインの効果を明らかにし、その作用機構を解明するうえで、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	持丸 由香
試験担当者	主 査 押田 牙直  後藤 香  久場 博司 			
	指導教授 石黒 洋 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 腭導管細胞とはどのようなものか2. カフェインの影響には濃度依存性が見られるか3. カフェインによる液体分泌抑制のメカニズムについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、健康栄養医学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				