

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 山口 誠

論 文 題 目

Bicarbonate-rich fluid secretion predicted by a computational model of guinea-pig
pancreatic duct epithelium

(モルモット膵管上皮の数値モデルによる高濃度重炭酸イオン分泌)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳 田 芳 治 


名古屋大学教授

委員

松 田 直 之 


名古屋大学教授

委員

徳 藤 秀 実 

名古屋大学教授

指導教授

石 黒 洋 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

膵液は、アルカリ性で等張の消化液であり、その HCO_3^- 濃度は食事の刺激により約 140 mM に達する。 HCO_3^- は膵管の上皮細胞から分泌されるが、血液と膵液の HCO_3^- 濃度差は約 7 倍となる。本研究では、膵導管細胞がこの濃度勾配に逆らって HCO_3^- を分泌するメカニズムを明らかにするために、MATLAB/Simulink を用いて、シミュレーションモデルを作成した。管腔膜上の $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換（比率 1:1 または 1:2）の stoichiometry の影響は小さく、CFTR チャネルの HCO_3^- 選択性は 0.4 で十分であった。高濃度の HCO_3^- 分泌が達成されるためには、基底側膜の $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換輸送体（AE2）が抑制され、細胞内 Cl^- 蓄積が抑制される必要があった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 分泌液はイオンの分泌に伴って分泌される。基底側膜で生じる $1\text{Cl}^-/1\text{HCO}_3^-$ 交換輸送が抑制されることで細胞内への Cl^- 流入量が低下し、細胞内 Cl^- 濃度が低下する。このとき相対的に HCO_3^- の分泌量が増加するため、管腔の HCO_3^- 濃度が上昇し、その濃度勾配により、 HCO_3^- の分泌量は低下する。その結果、水の分泌流量は低下する。
2. 膵導管上皮細胞における PDE の発現については、そのサブタイプの同定を含めた検討が必要である。一方、シロスタゾールなどの PDE inhibitor による cAMP の上昇は、膵導管上皮細胞における HCO_3^- 分泌に影響を与える可能性があり、本研究における cAMP 刺激と同等の影響が推測される。現在、診療で用いられる PDE 阻害薬により、膵導管上皮細胞の cAMP 濃度の上昇が生じるかどうかは明確とできないが、PDE サブタイプの発現により本研究のような外部からの cAMP 刺激では cAMP は PDE により分解され、その細胞内濃度は減少されるように調節されていると推測される。本研究に用いた実験データでは cAMP 濃度の経時変化の影響は見られなかったため、本数理モデルではその影響を考慮していない。もし、その影響を考慮した場合、膵液および HCO_3^- の分泌量は経時的に減少し、分泌液の浸透圧もそれに伴って減少する可能性があると考えられる。
3. 本数理モデルにおいて、正常な条件下では管腔の HCO_3^- 濃度および水の分泌流量は、それぞれ、約 140 mM、約 $3.5 \text{ nl min}^{-1} \text{ mm}^{-2}$ （単位上皮面積あたり）である。CFTR 機能が無い場合、管腔の HCO_3^- 濃度は 108 mM、水の分泌はほぼなくなった。一方、CFTR 機能を 10%回復させることで、これらの値はそれぞれ 121 mM、 $1.6 \text{ nl min}^{-1} \text{ mm}^{-2}$ となった。治療目標としては、CFTR 機能は 100%回復させなくとも膵液分泌には十分であると結論づけた。

以上の理由より、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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	山口 誠
	主査	柳田 牙治		松田 直え
試験担当者	指導教授	石黒 洋		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 膵導管細胞における重炭酸イオンと水の分泌の関連について
2. Phosphodiesterase (PDE) のinhibitorを用いた場合などの、cAMP刺激による分泌液の浸透圧変化について
3. 嚢胞性線維症や慢性膵炎患者において、どの程度管腔膜上のCl⁻チャネル (CFTR) の機能を回復させれば十分な膵液を分泌できるか

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。

別紙 3

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	山口 誠
学 力 審 査 担 当 者	主 査	柳日秀治	松田直幸	後藤秀太郎
	指導教授	石黒洋		
<p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				