

菅原 卓哉 論文審査の要旨

論文題目 上皮型 Na⁺チャンネルを創薬ターゲット分子とした呼吸器疾患治療薬の開発研究
～気道上皮特異的 βENaC 過剰発現マウスの薬効評価解析と新規 ENaC 制御因子 calreticulin の同定～

気道粘液による気道閉塞を改善する薬剤の開発において、創薬ターゲット分子の絞り込み、並びに、適切な薬効評価モデルの構築が全くなされていない現状に対して、本研究は、創薬ターゲット分子として上皮型 Na⁺ チャンネル (ENaC)に着目し、去痰薬などの呼吸器疾患治療薬の開発を推進するための基礎的知見を得ることを企図したものであり、以下の知見を得た。

1) 薬効評価に耐えうる、気道上皮特異的 ENaC 過剰発現マウス (βENaC Tg マウス)の確立に成功した。本モデルマウスにおいて、粘液栓が認められ、さらに、粘液産生細胞である goblet 細胞のマーカー Clca1、gob-5 の発現並びにムチン関連遺伝子 (MUC4、MUC5AC、MUC5B) の発現が高いことを明らかにした。次に、本マウスに対し、ENaC 抑制作用を有する急性膵炎治療薬メシル酸カモスタットの投与 (100 mg/kg、p.o.、2 weeks) を行ったところ、粘液の過多症状が改善されることを見いだした。さらに、気道病態の形成や修復過程を評価できるマウスモデルの作製を企図し、ENaC の発現制御が可能な、コンディショナルトランスジェニックマウスの作製に着手した。

2) 一般に、タンパク質の小胞体内における品質管理および形質膜上発現において重要な役割を果たしている小胞体分子シャペロン calreticulin (CRT) に着目し、ENaC の発現制御機構に対する影響を検討した結果、CRT は ENaC の全てのサブユニット (α、β、γ) の細胞内発現量を増加させること、ENaC と CRT の間には直接的な相互作用が存在すること、また、CRT は ENaC の形質膜上における発現量を増加させ、ENaC のチャンネル機能を亢進させること等を明らかにした。

以上、従来、去痰薬開発の基礎研究において、薬効評価に耐えうる病態モデルが存在しなかったこと、並びに、創薬ターゲットとしてふさわしい分子が見いだされていなかったことから、本研究で得られた知見は、既存の去痰薬の再評価、さらには、ENaC を標的とした新規呼吸器疾患治療薬の開発において十分貢献しうる重要な知見であり、博士の学位論文として十分値するものと判定した。




審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

審査委員 環境分子保健学分野 教授 高濱 和夫

審査委員 医療薬剤学分野 教授 丸山 徹



試験結果の要旨

報告番号	甲 第	号	氏 名	菅原 卓哉
試験担当者	職 名	氏 名		
	教 授	甲斐 広文		
	教 授	高濱 和夫		
	教 授	丸山 徹		
(成 績)				
合格 ・ 不合格				
(試験の結果の報告)				
試験担当者全員は、菅原 卓哉 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。				