

倉内 祐樹 論文審査の要旨

論文題目 レチノイドによる新規シグナル伝達機構とその生物学的意義の解明および新規ドパミンニューロン保護薬の探索

審査内容

本論文は、低分子量化合物の薬理作用機序の詳細な解析を通じて、難治性の神経変性疾患であるパーキンソン病の根本的治療戦略の構築を目指した研究結果を提示している。申請者はまず、レチノイド受容体(RAR)作動薬 Am80 が脳由来神経栄養因子(BDNF)の発現誘導を介してドパミンニューロンに対する保護効果を発揮することに着目し、RAR 刺激以降の細胞内シグナル伝達機序について解析を行った。その結果、中脳組織においては RAR 刺激によって神経型 NO 合成酵素の発現が亢進し、それに伴って cGMP の産生とプロテインキナーゼ G の動員が起こること、さらにその下流で ERK の活性化が生じ、これが最終的に BDNF の発現増大を引き起こすという複雑かつ特異なシグナル伝達経路が関与することを明らかにした。次に、NO および cGMP の産生に伴って求電子性化合物である 8-nitro-cGMP が生成することに着目し、8-nitro-cGMP による SH 基の修飾 (S-グアニル化修飾) を受けるタンパク質の同定を試み、その一つとして微小管の構成要素である β 3-tubulin を見出した。さらに、RAR 刺激によって促進される神経突起の形態形成過程や神経毒に対する抵抗性の形成において、NO/cGMP シグナルの動員と β 3-tubulin の S-グアニル化修飾が重要な役割を果たす可能性を見出した。一方、ドパミンニューロン保護を達成するための別のアプローチとして、ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現誘導作用を有する化合物 (CAPE) の作用について検討した結果、CAPE が HO-1 の発現を誘導するとともに、BDNF の発現を亢進することによってドパミンニューロン保護効果を発揮することを新たに見出した。これらの知見はいずれも、神経保護を基盤としたパーキンソン病治療薬の創製戦略の構築に資する重要な内容を含んでいる。また申請者は、自身の研究に関連する諸分野の知識を広く有しており、その知識に基づいて綿密な研究を遂行し、上記の新知見を得るに至った。以上のことから、本申請論文は博士の学位授与に値するものと判断された。

審査委員 薬物活性学 教授 香月 博志



審査委員 環境分子保健学 教授 高濱 和夫



審査委員 医療薬剤学 教授 丸山 徹

