

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲 第 号	氏 名	片浦 哲志
論文審査担当者：			
	主査	慶應義塾大学教授	工学博士 岡 浩太郎
	副査	慶應義塾大学教授	博士(地球環境科学) 土居 信英
		慶應義塾大学准教授	博士(工学) 松原 輝彦
		慶應義塾大学名誉教授	農学博士 井本 正哉
<p>学士(理学), 修士(理学) 片浦哲志君提出の学位請求論文は、「Chemical biological studies for the development of drug seeds for Parkinson's disease(ケミカルバイオロジーによるパーキンソン疾患治療薬シードの創出研究)」と題し, 全4章より構成されている。</p> <p>パーキンソン病は未だ根治薬の存在しない難治性疾患であり, 病因とされる中脳黒質の神経細胞死を抑制するような画期的新薬の開発が強く求められている。本論文では, パーキンソン病態と深い関連のある酸化ストレスとオートファジーを標的とし, ケミカルバイオロジーの手法を用いた薬理活性化化合物の探索とその作用機構解析に関して述べている。</p> <p>第1章(序論)ではケミカルバイオロジーによる創薬研究と, これまでに明らかになっているパーキンソン病の分子機構について概説するとともに, 既存の抗パーキンソン病薬の問題点とそれに対する解決策として抗酸化ストレス応答・オートファジー経路の活性化剤の可能性について, 本研究の内容とともに概説している。</p> <p>第2章では, 抗酸化物質であるビリルビンを細胞レベルで増加させることにより神経保護効果を示す BRUP-1 という化合物について述べている。ビリルビンは生体内の強力な抗酸化物質であり, パーキンソン病患者ではビリルビン量が有意に減少していることが知られている。そこで, ビリルビン量の簡便な測定系を開発し, 10,000 化合物の中から細胞内ビリルビン量を増加させる化合物として BRUP-1 を同定した。BRUP-1 は Keap1 と Nrf2 の結合阻害を介して抗酸化応答シグナルである Nrf2-HO-1-ビリルビン経路 を活性化させる。そして BRUP-1 はビリルビン量の増加を介して, パーキンソン病モデル細胞における活性酸素の増加・Lewy 小体様の細胞内凝集物の増加・神経細胞死の全てを強力に抑制する有望な新規パーキンソン病治療薬シードであることを示している。</p> <p>第3章では, 様々なオートファジー誘導剤について作用機序と神経保護活性を統合した解析研究について述べている。神経様細胞に対しオートファジーを誘導する化合物を 39 種同定し, うち 26 種についてケミカルゲノミクスの手法を用いてオートファジー誘導パターンを分類した。その結果, メマンチンとクレマスチンという FDA 承認薬によるオートファジー誘導が ER ストレス応答を介したものであることを示唆し, また, 新規オートファジー誘導剤として同定した SMK-17 が PKC-TFEB 経路を介してオートファジーを誘導することを示した。さらにその後の神経保護活性解析により, プロテアソームおよび解糖系の阻害以外のメカニズムで誘導されるオートファジーには細胞内の異常凝集物を除去する活性があることを示した。以上のようにケミカルゲノミクスの手法を用いていくつかのオートファジー誘導剤について作用機序を明らかにすると同時に, オートファジー誘導がパーキンソン病治療の有効な治療戦略になり得ることを示唆している。</p> <p>第4章では, 本研究で得られた内容を総括すると同時に将来展望について言及している。BRUP-1 等を用いた酸化ストレス応答の活性化は, 残存する神経細胞の保全に寄与することからパーキンソン病の早期において有効である一方, 病状が進行して細胞内に異常タンパク質が蓄積した後でもオートファジー誘導によるこれらのクリアランスにより細胞恒常性の維持を実現できるのではないかと, さらにこれら複数の治療戦略を組み合わせることがパーキンソン病治療に有効であろうと示唆し, 本論文を締めくくっている。</p> <p>本論文の成果は, ケミカルバイオロジーの手法によってパーキンソン病治療に繋がる二つの戦略を示唆する有用な知見を示したことにある。よって, 本論文の著者は博士(理学)の学位を受ける資格があるものと認める。</p>			
学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会で試問を行い, 当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また, 語学(英語)についても十分な学力を有することを確認した。		