

告 恭史郎 論文審査の要旨

論文題目 ゼブラフィッシュ Gs 共役型プロスタノイド受容体の同定と初期発生における生理機能の解明

審査内容

本論文は、ゼブラフィッシュをモデル生物として選択し、プロスタグランジン類が個体発生過程、特に腎組織の発生過程において果たす役割を解明した研究の成果をまとめたものである。具体的にはまず、哺乳類のプロスタノイド受容体との相同性を手がかりとして、ゼブラフィッシュゲノム内のプロスタノイド受容体候補遺伝子を 6 種類同定した。また、これら遺伝子のコードするタンパク質の機能解析により、同定した遺伝子群がいずれもプロスタノイド受容体遺伝子であることを証明するとともに、各受容体サブタイプの薬理的性質を明らかにした。続いて、これらのプロスタノイド受容体の中で、ゼブラフィッシュの初期発生過程において特徴的な発現パターンを示した IP 受容体に焦点を当てた解析を進めた。すなわち、IP 受容体が初期胚の腎臓部位に選択的に高発現しており、特に近位尿細管で主に発現していることを見出した他、IP 受容体欠損ゼブラフィッシュを作成し、当該動物が腎機能の低下を呈することや腎のネフロン形成過程において近位尿細管の短縮を伴う分節パターンの異常をきたすことを示した。さらに、近位尿細管の分化に重要な役割を果たすことが知られるレチノイン酸のシグナルとの関係に着目した検討を進めた結果、 PGI_2 が IP 受容体を刺激することで動員される cAMP シグナル伝達系が、レチノイン酸の下流で駆動することによって正常な腎組織形成が導かれることをも明らかにした。

これらの知見は、ゼブラフィッシュを利用した今後のプロスタノイド研究の強力な礎となり得るという点に加え、哺乳類にも外挿可能な PGI_2 の腎形成における役割を初めて明らかにした点においても重要な成果を提供したものと評価できる。申請者は自身の研究に関連する知識を幅広く有しており、その知識に基づいて綿密な研究を遂行し、これら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(薬学)の学位授与に十分値するものと判断された。

審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志



審査委員 微生物薬学分野 教授 大槻 純男



審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 城野 博史

