

上村 立記 論文審査の要旨

論文題目 クレアチントランスポーター欠損症の治療を目指した病態発症分子メカニズムの解明

審査内容

本論文はクレアチントランスポーター (CRT) をコードする遺伝子 SLC6A8 の欠損あるいは変異によって生じる病態の機構解析に着目し、CRT タンパクの変異に伴う糖鎖修飾や膜画分への発現レベルなど細胞レベルでの詳細な検討を加えている。更に CRT 欠損モデルマウスを用いて、ミトコンドリア機能低下に関して言及し、プロテオミクスや RNA-seq などの omics 解析を交えた研究を展開している。その結果、1) CRT 輸送活性部位とは異なる新規の CRT 変異 (CRT_{G561R}) はその細胞内局在が変化すること、2) CRT 機能欠損患者の線維芽細胞を用いて、細胞内のクレアチニン濃度低下による ATP 供給速度低下やミトコンドリアの活性低下が病態と相関する可能性、3) CRT ノックアウトマウスでは、クレアチニンが主に大脳皮質・海馬・小脳に局在し、海馬でのグルタミン酸の放出低下が生じていることを明らかにした。最終章ではクレアチニンの類縁体で CRTD 患者の治療薬候補であったシクロクレアチニンが同じく CRT からの能動輸送で主に取り込まれていることを実証し、CRT 機能解明が創薬の観点からも重要であることも示している。

最終試験における質疑では、海馬以外(小脳など)でのグルタミン酸放出等の神経機能変化について、CRT_{G561R} のトポロジー変化や活性変化について、ATP アナログの有用性などについて議論された。上村氏からは要領を得た良好な回答がなされた。以上、本論文は、CRT 変異の病態原理と今後の創薬を考慮する有益な情報を示すものであり、特にマルチオミクスの解析技術や imaging MS などの技術展開を含めた実験のデザインと、その質・量を鑑みて博士学位論文にふさわしいと判断する。

審査委員	分子血管制御学分野	教授	南 敬
審査委員	薬学生化学分野	教授	杉本 幸彦
審査委員	薬物活性学分野	准教授	関 貴弘
審査委員	薬剤情報分析学分野	准教授	石塚 洋一

