

論文題目 水チャネル aquaporin-3 の発現変化とその役割に関する研究

審査内容

細胞膜を通じた水輸送において主要な役割を担う aquaporin ファミリーメンバーのうち、aquaporin-3 (AQP3)は皮膚ケラチノサイトや気道上皮細胞等に発現しており、それぞれの組織において重要な生理的機能を担うものと推定される。しかし、病態時における AQP3 の役割については十分に明らかになっていない。本論文は、炎症を伴う病態における AQP3 の発現挙動、および薬物による AQP3 の発現調節を介した皮膚創傷治癒効果に焦点を当て、分子レベルから個体レベルまで検討した結果得られた知見を論じている。

まず、炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$ がケラチノサイト細胞株における AQP3 の発現を転写レベルで抑制することを初めて見出した。また、肺上皮細胞株や滑膜細胞株においても炎症性サイトカインによる AQP3 の発現低下が生じることを明らかにした。加えて、このような AQP3 の発現低下に至る細胞内シグナル伝達機序として、MEK-ERK を介して C/EBP が動員されること、およびそれに伴って E2F-1 依存的な基本転写が阻害されることを見出した。次に、ケラチノサイト細胞株を用いて、AQP3 の発現増加作用を指標とした生薬エキスのスクリーニングを行った結果、荊芥に著明な AQP3 発現増加作用を認めた。荊芥には TNF- $\alpha$ による AQP3 の発現低下を回復させる作用も認められた。また荊芥が AQP3 の発現増大を介してケラチノサイトの遊走能を著明に亢進することも見出した。さらに、マウスの皮膚損傷モデルにおいて荊芥エキスの塗布が創傷治癒を促進することも明らかになった。

すなわち本研究は、炎症性サイトカインの介在する諸種病態において生じる AQP3 の発現変動が、細胞の遊走や創傷の治癒効率と密接な関係にあることを明らかにするとともに、荊芥をはじめとする薬物が AQP3 の発現調節という新規の薬理作用を有する創傷治癒促進薬となり得ることを提起した。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 薬物活性学分野

教授

香月 博志



審査委員 薬剤情報分析学分野

教授

入江 徹美



審査委員 遺伝子機能応用学分野

講師

首藤 剛

