

論文審査の結果の要旨

平成29年2月15日

学位論文題目 培養細胞におけるエパルレスタットの新規作用に関する研究

学位申請者 村尾 優

審査委員 主査 丹保 好子



副査 江川 祥子



副査 今田 愛也



エパルレスタットは、糖尿病性末梢神経障害に伴う痺れ感や疼痛を改善する医薬品として、日本において使用されている。これまでに申請者の研究室では、培養細胞を用いた基礎研究により、エパルレスタットが Nrf2-Keap1 システムを活性化し、GSH を合成誘導することを明らかにしている。GSH は細胞内の主要な抗酸化物質であり、また、有害重金属の解毒にも重要な役割を担っている。本研究は、エパルレスタットの新たな有用性を見出すことを目的として、酸化ストレス及び重金属毒性に対するエパルレスタットの影響について検討している。

申請者は、ラジカル発生剤や医薬品などを用いて、エパルレスタットが酸化ストレス誘導細胞傷害を抑制することを実証している。さらに、カドミウムによる細胞毒性をエパルレスタットが抑制することを見出し、その抑制機構について検討している。エパルレスタットはカドミウムの細胞内取り込みに関わるトランスポーターの発現を抑制し、さらにカドミウムの細胞外への輸送排出を促進することにより、細胞内カドミウム量を減少させることを明らかとした。また、有害重金属の解毒タンパク質であるメタロチオネインの誘導を促進することも明らかにしている。現在、カドミウムをはじめとする有害重金属の治療には、EDTA キレート療法が用いられているが、これには腎毒性などの懸念があり、新規治療薬の開発が求められている。本研究により得られた研究成果は、エパルレスタットがカドミウムの新たな解毒薬になり得るという重要な情報を提案するものと考えられる。

以上のことから、本論文は本学の博士論文として相応しいと認定した。