




論文審査結果の要旨

報告番号	甲創第 23 号	氏名	成相 祐希
審査委員	主査	土屋 浩一郎	
	副査	滝口 祥令	
	副査	伊藤 孝司	

学位論文題目

抗アレルギー物質(-)-maackiain の標的分子の探索及びヒスタミン H₁ 受容体遺伝子発現シグナルに対する影響

審査結果の要旨

アレルギー疾患は国民の約 30%が罹患する国民病であり、さまざまな遺伝子の発現異常を伴う難治性多因子疾患である。申請者は、ヒスタミン H₁ 受容体 (H₁R) 遺伝子発現レベルと鼻症状の重篤性が正に相関することから、H₁R 遺伝子発現に寄与する protein kinase C (PKC) δ シグナルの抑制によるアレルギー疾患治療の有効性を明らかにしてきた。また、和漢薬苦参に H₁R 遺伝子発現抑制活性を見出し、その有効成分として(-)-maackiain を同定した。申請者は本研究においてこれらの知見を発展させ、まず、(-)-maackiain の合成方法を確立し、動物実験に必要な試薬の確保を行った。次いで合成した(-)-maackiain の H₁R 遺伝子発現抑制効果を細胞レベルおよび動物レベルで明らかにした。(-)-Maackiain の H₁R 遺伝子発現抑制の分子機構解明を試み、(-)-maackiain 結合タンパク質の探索により PKC δ が Hsp90 のクライアントタンパク質であることを初めて明らかにするとともに、(-)-maackiain が PKC δ と Hsp90 の結合を阻害することで H₁R 遺伝子発現亢進を抑制することを証明した。また、既知の Hsp90 阻害薬がアレルギーモデル動物において鼻炎症状を改善することを証明し、Hsp90 がアレルギー性鼻炎の新たな創薬標的となることを明らかにした。

本研究の成果は、アレルギー性鼻炎に対する新たな治療法を提案するものであり、本研究論文が博士論文に値するものと判定した。