

新規薬物吸収促進法構築のための密着結合 (tight junction) の 開閉速度の制御及びメカニズムに関する研究

薬学専攻 薬剤学研究室 鷲山 真紀子

【論文内容の要旨】

新規吸収促進法の構築のためには、タイトジャンクション開閉状態の時間変化を制御することが必要であるものの、時間変化に着目した研究例が少ないことから、申請者は開閉の時間変化を説明する物理モデルを構築し、タイトジャンクション開閉にかかる因子を計測した。またタイトジャンクション開閉速度制御の機構を解明しようとする研究を実施した。

その結果、タイトジャンクションの開口挙動を表すための物理モデルの構築を達成した。さらに、分子生物学的手法を利用して、タイトジャンクションの開閉速度の亢進は、claudin-4 (CLDN-4)とよばれるタイトジャンクションの開閉を司るタンパク質の細胞内局在性の変化として説明できる可能性を示した。また CLDN-4 の機能発現には、Sec61 β とよばれるタンパク質との相互作用が必要なことから、タイトジャンクションの開口速度を考慮した新規薬物吸収促進法においては、Sec61 β が標的となる可能性を示した。

これらの成果は、薬剤学的に重要かつ新規の知見をもたらすものと考えられる。

【審査結果の要旨】

本研究は、新規吸収促進法の構築をめざし、その物理モデルの解析と分子メカニズムの解明を企図したものであり、本論文で得られた研究成果は、医薬品開発等への波及効果も期待できることから、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認める。

平成 26 年 3 月

(主査) 小椋 康光

(副査) 秋澤 宏行

(副査) 田口 恭治