

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 355 号	氏名	謝 維嬌
学位審査委員	主 査 塚元 和弘 副 査 植田 弘師 副 査 中嶋 幹郎		
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>1 研究目的の評価 本研究は神経因性疼痛の発症機序である、リゾホスファチジン酸受容体 LPA_1 受容体を介する脱髄現象に着目し、その分子基盤を明らかにすることを目指しており、研究目的として十分に妥当である。</p> <p>2 研究手法に関する評価 本研究では、LPA_1 受容体を介するミエリン関連分子群のタンパク質分解機構と遺伝子発現抑制機構を明らかにするために、生化学的および分子生物学的手法を用いて解析を行っている。さらに、得られた結果について、各種阻害剤を用いた行動薬理的解析により機能的に評価しており、これらの研究手法は十分に妥当である。</p> <p>3 解析・考察の評価 脊髄後根における LPA_1 受容体活性化がタンパク質分解酵素カルパインの酵素活性を誘導し、ミエリン関連分子のタンパク質分解および神経因性疼痛を生ずることを明らかにしている。この現象は、慢性炎症性疼痛モデルでは観察されず、LPA_1 受容体機構の観点において神経因性疼痛と炎症性疼痛の明確な相違点を見出すことに成功している。一方、LPA_1 受容体活性化がミエリン関連分子群の遺伝子発現低下を誘発することを明らかにし、その分子基盤においてセリン/スレオニンキナーゼ JNK の活性化と転写因子 c-Jun の発現増加が関与することが強く示唆されている。こうした一連の研究成果は独創性があり、新たな疼痛治療薬の開発に貢献することが大いに期待される。</p> <p>以上のように、本論文は神経因性疼痛の分子基盤解明に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士(薬学)の学位に値するものと判断した。</p>			