

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 中川 文雄

学位論文題目 Modification of TRPV4 activity by aceaminophen

審査委員 (主査) 古 株 彰一郎



(副査) 人 見 涼 露



(副査) 有 吉 渉



学位審査結果の要旨

アセトアミノフェンは解熱鎮痛薬として広く用いられている。アセトアミノフェンは中枢において、その代謝産物である AM404 が TRPV1 や TRPA1、カンナビノイド受容体 1 などの活性化を制御して薬理作用を発揮することが報告されているものの、詳細なメカニズムはわかっていない。申請者ら研究グループはこれまでアセトアミノフェンが TRPV4 を介して細胞遊走能を修飾することを見出したことから、本研究ではアセトアミノフェンが TRPV4 のカルシウム(Ca^{2+})チャネルに与える作用を検討した。

TRPV4 の強い発現と TRPV1 の弱い発現を認めたラット副腎褐色細胞腫細胞 PC12 ではアセトアミノフェンおよび AM404 はいずれも単独で細胞内 Ca^{2+} 濃度変化を起こさなかったが TRPV4 選択的作動薬による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を抑制した。また、TRPV4 を発現しないヒト HeLa 細胞にマウス TRPV4 を遺伝子導入し、安定的に外来性 TRPV4 を発現する細胞株を樹立し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を測定すると、TRPV4 選択的作動薬による細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇とアセトアミノフェンによる抑制効果を認めた。

以上の結果はアセトアミノフェンが TRPV4 に対して抑制的に作用することを示唆している。

本研究内容について申請者の中川氏に対し、主査と 2 名の副査による試問を行い、実験手法や結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等についておおむね適切な回答を得た。本研究は TRPV4 が臨床で頻用されるアセトアミノフェンの新たな分子標的である可能性を示唆するものであり、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。