

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	Identification of ferrochelatase as a novel target of salicylic acid-induced mitochondrial injury
著者(和文)	GUPTAVIPUL
Author(English)	Vipul Gupta
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9355号, 授与年月日:2013年12月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山口 雄輝,工藤 明,川上 厚志,立花 和則,小倉 俊一郎
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9355号, Conferred date:2013/12/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		Vipul GUPTA	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	山口 雄輝		教授		小倉 俊一郎	准教授
	審査員	工藤 明		教授	審査員		
		川上 厚志		准教授			
		立花 和則		准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「Identification of ferrocyclase as a novel target of salicylic acid-induced mitochondrial injury」と題し、代表的な非ステロイド性抗炎症薬であるサリチル酸の新規標的因子としてフェロケラターゼを同定したものであり、5 章から構成されている。

第 1 章「General introduction」では、本研究の背景と目的が述べられている。ヤナギの樹皮に多く含まれるサリチル酸は抗炎症薬として 3500 年以上の歴史を持ち、分子レベルではプロスタグランジンの産生を阻害することが述べられている。また、サリチル酸やそのアセチル化誘導体であるアセチルサリチル酸（アスピリン）が多様な薬理作用を持っていることが概説され、それらの細胞内標的だとされている細胞内の経路や因子がまとめられている。その上で、既知の細胞内標的だけではサリチル酸の多様な薬理作用を説明しきれない、という現状の問題点が指摘され、サリチル酸の新規標的因子の同定・解析を本研究の目的としたことが説明されている。

第 2 章「Identification of novel salicylic acid-binding protein」では、サリチル酸を固定化したナノ磁性粒子を用いたアフィニティ精製によりサリチル酸結合タンパク質を探索した結果、フェロケラターゼが同定されたことが述べられている。フェロケラターゼはヘム合成の最終ステップに関与するミトコンドリアタンパク質である。さらに、サリチル酸（*o*-ヒドロキシ安息香酸）の異性体である *m*-ヒドロキシ安息香酸や *p*-ヒドロキシ安息香酸を用いて構造活性相関を調べた結果、サリチル酸がフェロケラターゼに特異的に結合して、その酵素活性を阻害することが明らかとなったことが示されている。

第 3 章「Mechanism of salicylic acid induced FECH inhibition」では、物理化学的な手法等を用いて、サリチル酸がフェロケラターゼを阻害する機構を研究した結果が述べられている。まず、サリチル酸とヒト由来フェロケラターゼの共結晶構造が 2.0 Å の分解能で得られたことが示されている。ヒトフェロケラターゼは二量体を形成し、二量体の形成が酵素活性に必須であることが知られているが、新たに得られた共結晶構造から、サリチル酸はフェロケラターゼの二量体界面に結合することが示唆された。得られた構造の妥当性を検討するため、種々の点変異体を用いて生化学的解析を行った結果、構造解析のデータと一致するデータが得られた。さらに、ゲルろ過解析等を通じて、サリチル酸がフェロケラターゼ二量体の構造変換を誘導するが、完全な解離は引き起こさないことを示唆するデータが得られたことが述べられている。

第 4 章「Salicylic acid inhibits heme synthesis *in vivo*」では、ヒト培養細胞とゼブラフィッシュをモデル系として用いて、サリチル酸がフェロケラターゼを介してヘムの合成を阻害するという仮説の検証が行われている。ヒト培養細胞において、サリチル酸がヘムの合成を阻害してミトコンドリアの機能阻害を誘導するという結果や、フェロケラターゼをノックダウンした細胞ではサリチル酸の阻害効果が現れないという結果が示されている。さらにゼブラフィッシュにおいて、サリチル酸がヘムの合成を阻害し、その阻害効果がフェロケラターゼの過剰発現によって部分的にレスキューされることが示されている。

第 5 章「Discussion and perspective」では、第 4 章までに得られた結果を整理した上で、サリチル酸がフェロケラターゼの酵素活性を阻害する分子メカニズムを考察している。また、フェロケラターゼがサリチル酸の多様な薬理作用にどのように関わっているのか、という問題について、既知のサリチル酸標的因子と新規の標的因子（フェロケラターゼ）がクロストークする可能性を含め、種々の可能性を議論している。

これを要するに、本論文は代表的な非ステロイド性抗炎症薬であるサリチル酸の新規標的因子としてフェロケラターゼを同定し、サリチル酸がミトコンドリアにおけるヘムの合成を阻害することでミトコンドリアの障害を引き起こすことを明らかにしたものである。さらに、原子レベルから個体レベルまで多岐にわたる実験系を用いて、サリチル酸によるフェロケラターゼ阻害の分子メカニズムと生理学的意義を詳細に解析したものであり、薬学上、基礎医学上、意義深い。よって本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。