

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 創 第 87 号	氏 名	網 藤 惇
審査委員	主 査	小 暮 健太郎	
	副 査	大 高 章	
	副 査	立 川 正憲	

学位論文題目

中分子環状ペプチドおよび低分子ペプチド型プロドラッグの体内動態を規定する細胞膜輸送・代謝の分子機構解明

審査結果の要旨

ペプチドは、優れた標的特異性を示す創薬モダリティとして注目されている一方、細胞膜透過性や代謝安定性の制御および脳関門や胎盤関門などの生体関門の突破が課題となっている。そのため、標的分子に対する特異性だけでなく、細胞膜輸送システムを介したペプチド分子の細胞内への取り込みと細胞外への排出および細胞内における代謝の各過程を明らかにし、ペプチドの体内動態を制御する方法論を確立することが重要である。そこで本研究は、多様な薬理活性を有する環状ヘキサデブシペプチド Destruxin E および脳クレアチン欠乏症治療薬を指向して設計した低分子ペプチド型クレアチンプロドラッグをモデル化合物として、細胞膜輸送および代謝動態を規定する分子機構を解明することを目的とした。本研究では、Destruxin E の細胞外への排出機構として、ヒト子宮頸がん細胞 (HeLa 細胞) において、排出型トランスポーター P-glycoprotein/ABCB1 および Breast cancer resistant protein/ABCG2 が Destruxin E の代謝物 (ジオール体) の排出輸送に関与することを明らかにした。さらに、Destruxin E のジオール体への代謝には、エポキシド代謝酵素 EPHX2 が関与することが示唆された。さらに、クレアチンプロドラッグの細胞内への取り込み輸送は、*in vitro* 胎盤関門モデルとして用いたヒト胎盤栄養膜細胞 (BeWo 細胞) において、L-トリプトファン感受性の取り込み型アミノ酸トランスポーターが担うことが示唆された。以上から、網藤惇氏の博士論文は、細胞膜輸送システムおよび代謝機構の解明によって、ペプチド分子の体内動態を制御する方法論の確立に迫る知見を提供するものであり、大学院薬学研究科において博士の学位を授与するに値するものと判定された。