

Clomiphenе enhances autophagic flux via inhibition of mTORC1 signaling

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平野, 一興 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001973

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1804 号

Clomiphene enhances autophagic flux via inhibition of mTORC1 signaling

(クロミフェンは mTORC1 経路抑制によりオートファジーを誘導する)

平野 一興 (ひらの かずおき)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、オートファジー調節作用をもつ薬剤を同定するための既存薬スクリーニングを実施し、ヒット化合物のひとつである clomiphene が mTORC1 経路を介してオートファジーを促進することを培養細胞実験系で示している。

近年、タンパク分解システム“オートファジー”の生物学的意義・機序が徐々に解明され、特に細胞内凝集体を伴う神経変性疾患（パーキンソン病、ハンチントン病等）においては、動物モデルにおいてオートファジー促進作用を持つ薬物の有効性が報告されるなど、オートファジーを標的とした新規創薬が期待されている。本論文は、clomiphene がオートファジー促進作用を有しハンチントンモデル細胞での凝集体クリアランスを上昇させること、その機序として mTORC1 抑制によることを新たに示した。mTOR、ragulator complex、リソソームはオートファジー誘導に極めて重要な役割を担っており、clomiphene はオートファジー・リソソーム系の研究分野において、その機序解明の点で有用と考えられる。オートファジー促進剤は新規パーキンソン病治療薬として期待されており、clomiphene は脳血液関門を通過することが明らかであり、かつ、細胞死を誘導しない濃度においてオートファジー活性を有することから新規パーキンソン病治療薬としても期待できるため、臨床的にも意義がある論文といえる。

よって、本論文は博士(医学)の学位を授与するに値するものと判定した。