



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (薬学)
報告番号	甲第1964号
学位記番号	第395号
氏名	秋野 翔伍
授与年月日	令和5年3月24日
学位論文の題名	リソソーム膜局在性排出トランスポーターとしてのDIRC2/SLC49A4の機能的同定
論文審査担当者	主査： 山村 壽男 副査： 湯浅 博昭, 伊藤 佐生智, 岩尾 岳洋

氏名	あきの しょうご 秋野 翔伍
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 395 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	リソソーム膜局在性排出トランスポーターとしての DIRC2/SLC49A4 の機能的同定
論文審査委員	(主査) 教授 山村 壽男 (副査) 教授 湯浅 博昭 ・ 准教授 伊藤 佐生智 ・ 准教授 岩尾 岳洋

論文内容の要旨

リソソームは各種の生理活性物質及び薬物の貯留や処理に働く細胞内小器官であり、リソソーム膜では、各種物質の流入及び排出の制御に働く多様なトランスポーター群がその貯留及び処理に関係する重要な役割を担っているとみられている。しかし、その分子機構に関する情報は乏しい。本研究は、その解明を図るために取組んだものである。

はじめに、リソソーム内貯留機構が働いている可能性のある生理活性物質としてピリドキシン（ビタミン B6）を取り上げ、その輸送に関わるリソソーム膜局在性トランスポーターの探索を行った結果、機能未知であった DIRC2/SLC49A4 が H⁺依存性かつ Cl⁻依存性の排出トランスポーターとしての機能を持つことを見出した。この取組みでは、改変型 DIRC2（細胞膜局在性）を用いて細胞膜での輸送機能に関する一連の評価・解析を行った後、Caco-2 細胞（モデル細胞系）におけるリソソーム膜での DIRC2 の機能の検証等を行い、その機能を明らかにした。

続いて、カチオン性である点でピリドキシンと共通の特性を持ち、またリソソーム内に貯留し易いとされる CADs の一つであるピリラミンに対しても、DIRC2 が H⁺依存性の排出トランスポーターとして働くことが見出された。さらに、DIRC2 が多様な CADs の排出輸送にも働き、それらのリソソーム内貯留にも関わっている可能性が示唆された。

以上の成果は、DIRC2 の機能と pyridoxine の細胞内局所等での動態及び関連の生理反応等との関係の解明を経て、pyridoxine 欠乏症及び関連の病態の理解、治療法・治療薬の開発等に役立つことが期待されるものである。また、CADs の細胞内局所等での動態特性及び薬効・毒性との関係の解明を経て、関連の薬物療法の最適化に役立つことも期待される。

論文審査の結果の要旨

リソソーム膜局在性排出トランスポーターとしての DIRC2 の機能を見出し、機能特性の解明を進展させた。ピリドキシン及びピリラミンに対する輸送活性がみられた他、多様なカチオン性薬物等の輸送に働く可能性も示唆され、生理的及び薬物動態的な観点で注目される。これらは、関連の薬物療法や医薬品開発に関わる基礎情報を提供するものとして価値ある成果である。論文での表現も妥当であり、博士論文として合格であると判定する。