

本田 宗吉 論文審査の要旨

論文題目 **GIRK** チャネル作用物質の難治性脳疾患治療薬としての開発研究
～新規創薬パラダイムを念頭において～

審査内容 本論文は、現代創薬の主流を占める「一分子標的」の考え方に対して、脳神経疾患治療薬の開発においてはネットワークモデュレーションという考え方が重要という独自の考え方を提示し、これに基づき、**GIRK** チャネル阻害作用をもつチペピジンが強迫性障害の動物モデルにおいて顕著かつ新規な作用を示すことを発見した論文である。具体的には、以下の成績を得ている。1) 強迫性障害モデルとして定評のあるビー玉覆い隠し行動に対する作用を正常マウスで検討し、臨床で強迫性障害の第一選択薬として使用されているフルボキサミンに比べて、作用の力価と効力の双方においてより強い作用を示した。2) ACTH を連続投与することにより、既存の治療薬が奏功しない強迫性障害のマウスモデルを初めて確立、このモデルに対してもチペピジンは強い抑制作用を示した。3) 正常および ACTH 処置マウスにおけるビー玉覆い隠し行動に対する抑制作用のメカニズムは、フルボキサミンなど従来の治療薬と異なっていた。4) 線条体のドパミンレベルを増加させるメタンフェタミンは線条体の *Girk1*、*Girk2*、*Girk3* および *Girk4* の mRNA レベルを増加させ、これらの中で、特に *Girk2* mRNA の増加はドパミン D₁ 受容体ブロッカーによって、*Girk4* mRNA の増加はドパミン D₄ 受容体ブロッカーにより完全に抑制された。5) *Girk2* コンディショナルノックアウトマウスの作成を試み、*floxed Kenj6* マウス作出のためのターゲティングベクターを構築、このベクターを導入した ES 細胞のコロニーの中に、該当遺伝子が導入された陽性バンドを示すコロニーを一つ単離できた。このように、本論文は、博士論文として、質、量ともに十分であり、博士号に値すると認められる。

審査委員 高 濱 和 夫



審査委員 甲 斐 広 文



審査委員 香 月 博 志

