

審査の結果の要旨

氏名 栗島 謙

本研究は、哺乳類において受容体 X が揮発性吸入麻酔薬の直接作用する標的分子であることを示すために、様々な受容体 X 変異体と *in vitro* アッセイ系を用いて受容体 X の麻酔薬に対する反応性の詳細な解析を試みたものであり、以下の知見を得ている。

1. 受容体 X の各アイソフォームの過剰発現細胞株と蛍光測定系を用いることで、複数の条件を同時に測定することが可能な評価系を導入した。このアッセイ系を用いて、複数の麻酔薬に対する反応性を評価したところ、受容体 X の各アイソフォームによって麻酔薬に対する反応性が異なること、そしてあるアイソフォームが麻酔薬に強い感受性を有することを示した。
2. アイソフォーム間で麻酔薬反応性が異なることを利用し、2つのアイソフォームから構成される様々なキメラ受容体を作製し培養細胞株への遺伝子導入を行い、その麻酔薬反応性を評価することにより、麻酔薬反応性に関与する領域の絞り込みを行った。その結果、受容体 X の機能に重要と考えられる中心的なドメインに位置する特定の領域が麻酔薬反応性に必要かつ十分な領域であることを示した。
3. 複数のアミノ酸変異体を作製し、培養細胞株への遺伝子導入を行い、その麻酔薬反応性を評価した結果、麻酔薬反応性に寄与するアミノ酸残基を同定した。さらにアミノ酸変異体の麻酔薬反応性を詳細に検証した結果、麻酔薬に対する反応性が大きく減弱する1アミノ酸変異体を同定した。
4. 同定された麻酔薬反応性に必要十分な領域において、ドッキングシミュレーション（共同研究）を用いて麻酔薬結合部位を推定した結果、候補となる部位を絞り込んだ。さらに候補結合部位の構成残基のアミノ酸変異体を作製し、培養細胞株への遺伝子導入を行い、麻酔薬反応性を検証した結果、ある特定の部位が麻酔薬結合部位であることが示唆された。
5. 結果麻酔薬結合部位に特異的に結合し、受容体 X 機能を修飾する化合物を探索するにあたり、ドッキングシミュレーション（共同研究）を用いることで、膨大な化合物ライブラリーに収載にされた膨大な化合物から適切にスクリーニング化合物を絞り込んだ。培養細胞を用いた *in vitro* アッセイの結果、麻酔薬と同様に受容体 X を活性化させるアゴニスト化合物を同定した。

以上、本論文は、受容体 X の特定の結合部位に麻酔薬が直接作用することを明らかにし、さらに同部位に結合し受容体 X を活性化させる新規のアゴニストを同定した。これまで未解明であった麻酔作用の分子メカニズムの解明につながる貢献をなすものであり、学位（博士）の授与に値するものと考えられる。