

Sonic Hedgehog N 末端ポリペプチドによる胃プロトンポンプ活性抑制

富山大学学術研究部 薬学・和漢系 薬物生理学研究室 助教

藤井 拓人

胃プロトンポンプ (H^+,K^+ -ATPase) は、胃酸 (塩酸; HCl) の H^+ 分泌を担うタンパク質であり、逆流性食道炎や胃潰瘍など酸関連疾患の最も重要な治療標的分子である。胃プロトンポンプを標的とするプロトンポンプ阻害剤 (PPI) やカリウムイオン競合型アシッドブロッカー (P-CAB) の世界市場規模は 2 兆円とも言われている。しかし一方で、プロトンポンプ阻害剤を長期投与することでポリープや腫瘍の発生リスクが上昇するなど、問題点も指摘されている。また、胃プロトンポンプを含めた胃酸分泌の最終段階の分子メカニズムの全容は未解明である。

本研究では、発達の過程において組織形成等に重要な役割を担うモルフォゲンである Sonic Hedgehog (Shh) に着目した。胃において Shh は、胃酸の分泌を担う胃酸分泌細胞 (胃壁細胞) で合成され、消化酵素であるペプシンによって N 末端が切断されることで、そのペプチド断片 (Shh-N) が胃管腔に分泌される。特異的抗体を用いた解析により、Shh-N が胃プロトンポンプの発現する胃酸分泌細胞の分泌膜に高発現することを見出した。分泌膜において、Shh-N の局在は胃プロトンポンプの局在と大部分一致していた。また、密度勾配遠心法によりブタの胃より精製した胃プロトンポンプを高純度を含んだ胃ベシクル、胃プロトンポンプを安定的に遺伝子導入した腎臓細胞を用いた解析により、Shh-N が胃の管腔側 (細胞外) から胃プロトンポンプに作用し、そのポンプ機能 (酵素活性および K^+ 輸送活性) を有意に抑制することが示唆された。我々の知見は、新たな作用メカニズムを有する胃プロトンポンプ抑制法の開発につながる可能性が考えられる。

略歴

【学歴】

- 2004年：富山医科薬科大学 薬学部卒業（第91回）
- 2006年：富山医科薬科大学大学院 薬学研究科 博士前期課程 修了
- 2009年：富山大学大学院 医学薬学教育部 博士課程 生命薬科学専攻 修了
博士（薬学）取得

【職歴】

- 2008年：日本学術振興会特別研究員（DC2）
- 2009年：日本学術振興会特別研究員（PD）
- 2009年：富山大学大学院 医学薬学研究部 助教
- 2017年：フランス CNRS 分子細胞薬理学研究所 短期留学
- 2019年：富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 助教

【学会】

- 日本生理学会（評議員）
- 日本薬学会
- 日本薬理学会
- 日本消化吸収学会

【受賞】

- 2012年 The 3rd Symposium of the International Society for Proton Dynamics in Cancer;
The Young Investigator Award
- 2015年 日本生理学会； 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞
- 2015年 第8回 アジア・オセアニア生理学会連合大会； Young Scientist Award
- 2019年 日本消化吸収学会； 天野学術研究奨励賞