論文審査の結果の要旨

アミハナイグチ (*Boletinus cavipes*) および アミタケ (*Suillus bovinus*)から
の BACE1 阻害活性物質の探索

BACE1 Inhibitory Constituents from the Fruiting Bodies of *Boletinus cavipes* and *Suillus bovinus*

論文提出者 山口 剛賢 (Yamaguchi, Takamasa)

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease, AD) は高齢化社会において深刻な問題となっており、今後認知症患者の更なる増加が予測されている。現行の AD 治療薬 (ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、メマンチン) は対症療法に留まり、根本治療には至っていない。2023 年以降、抗アミロイド β ($A\beta$) モノクローナル抗体 (レカネマブ、ドナネマブ) が承認され、アミロイドカスケード仮説が支持されるようになったが、依然として課題が多く、モノクローナル抗体以外のアプローチが求められている。申請者は、キノコ由来の天然化合物に着目し、AD の根本治療薬として期待される BACE1 (β -site Amyloid precursor protein Cleaving Enzyme 1) 阻害物質の探索を目的とし研究を展開した。

本研究では、ヌメリイグチ科に属するアミハナイグチ (*Boletinus cavipes*) とアミタケ (*Suillus bovinus*) の子実体からクロロホルムおよびメタノール抽出エキスを作成し、BACE1-FRET アッセイ法を用い、BACE1 阻害活性を

随時測定し、活性成分の単離・同定を実施した。スクリーニングの結果、BACE1 阻害活性を示す化合物としてアミハナイグチから、Cavipetin A (15), Boletin J (23) および 1'-Farnesylmesaconate (30) を、アミタケより Boviquinone-4 (33), Bisboviquinone-4 (36) および Bovilactone-4,4 (37)を見いだした。BACE1 阻害活性の構造活性相関解析により、テルペンユニットに結合したメサコン酸構造や、2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノンの水酸基が活性に重要であることが示され、さらに阻害様式を解析した結果、アミハナイグチから単離した 3 種の化合物 (15, 23, 30) は不競合阻害を示すのに対し、アミタケから単離した 3 種の化合物 (33, 36, 37) は競合阻害を示すことを明らかにした。競合阻害を示した 3 種の化合物について、BACE1 とのドッキングシミュレーションを行った結果、これらの化合物は BACE1 の活性部位に結合し、高い親和性を持つことが明らかとなり、治療標的としての可能性が示唆された。

新薬開発に向け、天然物からの化合物探索研究はこれまで精力的に展開されてきた。その結果、新規化合物の単離は年々困難になっている。そのような状況下で、申請者は Bisboviquinone-4 (36) および Bovipyranquinone (40) という 2 種の新規天然化合物を単離し、その構造決定に成功した。本研究により、キノコが新規創薬シードの探索における研究対象として可能性を持つことが示され、天然物有機化学の観点からも興味深い知見が提供された。

以上の結果から、申請者は天然物由来の BACE1 阻害化合物が新たな AD 治療薬のリード化合物となる可能性を示した。特に、テルペン系化合物のメサコン酸構造やベンゾキノン構造が BACE1 阻害に寄与することが示され、今後の構造最適化による新規薬剤の開発が期待される。現在の AD 治療に用いられるモノクローナル抗体製剤は、コストや副作用の課題がある

ため、それに代わる低分子化合物の開発が求められている。本研究は BACE1 阻害を基盤とした新たな天然物由来 AD 治療薬の可能性を示し、今後の創薬研究の基盤となることが期待される。なお、本研究成果はすでに国際的学術誌に掲載され、その内容は高く評価されている。よって申請者は、明治薬科大学博士（薬科学）の学位を授与される資格があると認められる。

令和 7 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 准教授

横屋 正志 印

副査 明治薬科大学 教授

植沢 芳広 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 2 月 28 日

主査（自署）：