

## 論文審査の結果の要旨

Alzheimer's disease 治療薬の創出を目的とした、キノコ子実体由来活性化化合物と脳血管内皮細胞由来因子の機能解析

Functional analysis of Mushroom-derived Active Compounds and Cerebral Vascular Endothelial Cell-derived Cognitive Decline Inducing Factors to Discover a Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease

論文提出者 平林 峻太郎 (Hirabayashi, Shuntaro)

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease, AD) は認知症の原因疾患として最も頻度が高く、その患者数は今後も大幅な増加が予想される。AD 発症に寄与する最大の因子は加齢であり、高齢化が急速に進む我が国では、AD の効果的な予防・治療法の確立は喫緊の課題である。現時点で、AD 治療薬としてコリンエステラーゼ阻害薬や、NMDA 受容体拮抗薬が用いられているが、その効果は限定的であり、かつ対症療法に過ぎない。AD の病態においては、中枢神経組織における Amyloid beta ( $A\beta$ ) の蓄積が重要であるとの仮説が広く支持されており、最近の AD 治療薬開発では、 $A\beta$  の生成・凝集の阻害に焦点が当てられている。 $A\beta$  は、アミロイド前駆タンパクが  $\beta$ -、 $\gamma$ -セクレターゼにより切断されて産生されることから、これまでに  $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬の臨床試験が実施されたが、有効性が低く副作用の発現頻度を高めたため、その開発は中止されている。

申請者は、新規 AD 治療薬の開発を目指して研究を行い、その成果を 2 報の論文にまとめた。1 つ目の論文では、64種のキノコ抽出エキスについて、 $\beta$ -セクレターゼ阻害活性、および  $A\beta$ 凝集抑制活性を指標にスクリーニングを行ったところ、ボタニイボタケの MeOH 抽出エキスが、どちらにも高い活性を有することを見出した。そこで、このエキスを各種クロマトグラフィーで分離し、新規化合物 3 種を含む 7 種の化合物を単離した。そのうち 6 種について上記 2 種のスクリーニングに加え、神経細胞保護効果を検討したところ、特に新規化合物である thelephatin P が、 $\beta$ -セクレターゼ阻害活性、 $A\beta$ 凝集抑制活性、神経保護作用のいずれも有することを明らかにした。単離された化合物のうち、上記の評価項目において1つでも有効性が認められた化合物の水／オクタノール分配係数の対数值  $\log P$  は 4.0-6.5 の範囲内であったことから、これらの化合物は血液脳関門を通過して脳実質に輸送される可能性が高いと考えられる。

2 つ目の論文では、AD モデルマウスの病態の進行に伴って、血管内皮細胞で発現が上昇する Cellular Communication Network Factor 1 (CCN1) に着目し、この分子の AD 治療標的としての可能性を検討した。まず、シナプスを形成したマウス神経初代培養細胞に CCN1 を作用させると、対照群と比較してシナプス数が有意に減少した。さらに、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて、AD モデルマウスの血管内皮細胞で CCN1 の発現を特異的に抑制したところ、海馬 CA1 領域の樹状突起において、シナプス密度が有意に高くなることを明らかにした。また、同マウスの学習能をバーンズ円形迷路、新奇物体探索試験、Y 字型迷路試験により評価したところ、何れの課題においても CCN1 を発現抑制したマウスは対照群と比較して有意に学習能が高かった。これらの結果から、CCN1 はシナプス維持の阻害作用またはシナプス障害作用を有し、その結果として学習障害を生じさせ

る可能性が示唆された。

本研究では、天然物から新たな AD 治療薬のリード化合物 thelephatin P の単離に成功するとともに、この化合物は幅広い病期の AD 患者に適用可能な薬剤の候補であるとの見解を示した。さらに、AD 脳の血管内皮細胞由来の CCN1 が、AD に伴って生じる記憶・学習障害に関与する可能性を示唆した。この成果は CCN1 を標的とした新たな AD 治療薬開発に貢献するものと期待できる。本研究内容は、学術的に高く評価できるだけでなく、社会的な意義も大きいと考えられ、博士（薬学）に相当するものであることを認める。

令和 7 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

蒲生 修治 印

副査 明治薬科大学 教授

紀 嘉浩 印

副査 明治薬科大学 准教授

小川 泰弘 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）：