

論文審査の結果の要旨

パーキンソン症候群における生薬ニンジンのエストロゲン受容体を介した改善効果に関する研究

Estrogen Receptor-Mediated Improvement Effects of Ginseng Components in Parkinson's Syndrome

論文提出者 亀卦川 真美 (Kikegawa, Mami)

本論文は、薬剤性パーキンソニズム（DIP）の新たな治療アプローチとして、生薬ニンジンの有効性をエストロゲン受容体（ER）を介した作用機序の観点から検証した研究成果をまとめたものである。

まず、本研究の独創性としては、着眼点が挙げられる。申請者は、医薬品副作用データベース（JADER）の網羅的解析から、DIPの発症に性差が存在し、特に閉経後女性で増加することを見出した。この疫学的知見から、女性ホルモンであるエストロゲンの神経保護作用がDIPの発症抑制に関与しているとの仮説を立てた。しかし、エストロゲン補充療法は副作用リスクを伴うため、代替のアプローチとして、古くから利用され、エストロゲン様作用が報告されている生薬ニンジンに着目した。

本論文の中核をなすのは、生薬ニンジンの有効成分ギンセノシド類の最終代謝物であるプロトパナキサジオール（PPD）およびプロトパナキサトリオール（PPT）の薬理作用の解明である。申請者は、ドッキングシミュレーション、細胞生物学的実験、そして網羅的遺伝子発現解析という多角的

な手法を駆使し、その作用機序に以下の三点から迫った。

第一に、ドッキングシミュレーションを用いた *in silico* 解析では、PPD および PPT が ER の α サブタイプ (ER α) のリガンド結合ドメインに対し、内在性リガンドであるエストラジオール (E2) よりも高い親和性で結合する可能性を明らかにした。特に、ER α を活性化させるアゴニストとしての結合様式が強く示唆され、一方で活性を阻害するアンタゴニストとしての作用は限定的であることを予測した。

第二に、ER α を高発現するヒト乳がん由来 MCF-7 細胞を用いた *in vitro* 実験により、上記の計算科学的予測を生物学的に検証した。その結果、PPD および PPT が、E2 と同様に MCF-7 細胞の増殖を促進することを確認し、両化合物が ER α アゴニストとして機能する可能性を実験的に証明した。

第三に、RNA-seq を用いた網羅的遺伝子発現プロファイル解析では、PPD および PPT は、E2 とは異なる独自の遺伝子発現変動パターンを誘導したことを示した。特に、神経伝達物質である GABA の受容体関連遺伝子群の発現に影響を与えることが示唆された。DIP の病態がドーパミン神経系のみならず、GABA 作動性神経系を含む複数の神経伝達系の不均衡によって生じることを考慮すると、意義深い発見である。すなわち、PPD および PPT が多面的にパーキンソン症候群の病態を改善しうる可能性が示された。

以上、本論文は、臨床データベース解析に基づく独創的な仮説設定から、計算科学、細胞生物学、分子生物学的手法を組み合わせた多角的な検証について、一貫した論理に基づき構成されている。生薬ニンジンの代謝物が、ER α アゴニスト作用に加え、GABA 神経系など複数の経路に作用する可能性を初めて明らかにした点は、学術的に高く評価できる。本研究成果は、パーキンソン症候群に対する新たな治療戦略の基盤を築くものであり、今後の臨床応用への発展も大いに期待される。

よって、全ての審査委員は、本論文が博士（薬学）の学位を授与するに十分な価値を有するものと判定した。

令和 7 年 8 月 30 日

主査 明治薬科大学 教授

櫛 山 暁 史 印

副査 明治薬科大学 教授

高 取 （木 下） 薫 印

副査 明治薬科大学 教授

紀 嘉 浩 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。

2025 年 8 月 30 日

主査（自署）：