

## 論文審査の結果の要旨

サボテン科植物由来のトリテルペノイドサポニン成分の研究

### The Triterpenoid Saponins from Cacti

論文提出者 藤原 恒司 (Fujihara, Koji)

薬用資源の枯渇が問題となる中、新たな薬用資源の開発が求められていることから、申請者は新規薬用資源植物開発の一環として、サボテン科植物からサポニン成分の探索を行った。一方、認知症の半数以上を占めるアルツハイマー型認知症の罹患が世界的な社会問題となっている。今後訪れる高齢化社会においてはアルツハイマー病の発症者数・罹患者数がさらに増加することが見込まれ、その対策としてアルツハイマー病治療薬の開発が求められている。また、サポニン成分がアルツハイマー病に対する **therapeutic agent** となりうることが報告されていることから、本研究では単離したサポニンおよびそのアグリコンであるトリテルペンの抗アルツハイマー病作用を検討した。抗アルツハイマー病作用は、アルツハイマー型認知症の発症原因として最も有力な仮説である「アミロイドカスケード仮説」に従って評価した。アミロイドカスケード仮説は神経細胞膜に存在するアミロイド $\beta$ 前駆体タンパク質 (APP) が $\beta$ -セクレターゼ (BACE1) および  $\gamma$ -セクレターゼによって切断されて生じるアミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) が凝集し、そ

の後ニューロンに沈着することでアルツハイマー病が発症するという説である。近年では A $\beta$ 凝集体の中でも可溶性オリゴマーが最も強い神経細胞毒性を示すとする「A $\beta$ オリゴマー仮説」が広く指示されるようになってきている。そこで、本研究では単離したサポニンとそのアグリコンについて A $\beta$ 凝集抑制作用（Th-T 法）とヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて A $\beta$ の毒性から神経細胞を保護する作用の検討を行った。

申請者は、これまでに着手されてこなかった雷神閣（*Polaskia chichipe*）、朝霧閣（*Stenocereus pruinosus*）、および入鹿（*Stenocereus eruca*）に着目してサポニン成分の探索を行い、単離化合物の生物活性を検討した。

各サボテンの凍結乾燥粉末を CHCl<sub>3</sub> および MeOH で順次抽出し、得られた MeOH エキスについて各種クロマトグラフィーを用いて分離、精製を行った。その結果、雷神閣から oleanane 骨格を有するサポニン 14 種、入鹿から oleanane 骨格を有するサポニン 2 種と lupane 骨格を有するサポニン 3 種、さらに朝霧閣から oleanane 骨格を有するサポニン 10 種を単離した。これら 29 種のサポニンの構造は、MS および各種 NMR データを解析し、23 種は新規構造を有するサポニンであると決定し、6 種を既知化合物と同定した。

単離した 29 種のうち 26 種のサポニンおよびそのアグリコンについて A $\beta$ 凝集抑制作用を評価した結果、雷神閣より単離した 3 種のサポニンにポジティブコントロールとして用いた myricetin と同程度の強い A $\beta$ 凝集抑制作用を見いだした。構造活性相関について検討したところ、chichipegenin をアグリコンとするサポニンにおいては、アグリコンの 16、22、28 位の 3 ヶ所全てにアセチル基を有するサポニンに強い活性が見られ、3 ヶ所のうち 1 ヶ所でもアセチル基がない場合においては活性が減弱した。また、アセチル基を有さないにも関わらず強い活性が認められたサポニンについては、

糖鎖構造が他のサポニンにはない構造であり、この糖鎖構造が活性に寄与していることが明らかとなった。さらに、単離した化合物のうち量的に評価が可能であった 18 種のサポニンについてヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いた A $\beta$ の毒性から神経細胞を保護する作用を検討した。その結果、雷神閣より得られた **chichipegenin** をアグリコンとするサポニンに神経細胞保護効果を見だし、A $\beta$ 凝集抑制作用と同様にアグリコンの 16、22、28 位の 3 ヶ所全てにアセチル基を有することが活性発現に重要であることを見いだした。また、**oleanolic acid** をアグリコンとするサポニンにおいては活性に違いが認められたことから、アグリコンだけでなくその糖鎖の違いによっても活性が変化することを明らかにした。

以上、申請者の研究は、博士（薬科学）の学位を授与するに十分値するものと判断する。

令和 3 年 2 月 27 日

主査 明治薬科大学 教授

高取 薫 印

副査 明治薬科大学 教授

杉山 重夫 印

副査 明治薬科大学 教授

紀 嘉浩 印