

論文審査の結果の要旨

キノコ子実体からのアルツハイマー病治療薬の開発

Development of anti -Alzheimer 's Disease Drugs from Fungal Fruiting Bodies

論文提出者 増田 優紀 (Masuda, Youki)

これまで天然由来有機化合物は医薬品や医薬品シード化合物として利用されてきた。しかし、長年にわたりそれらの探索研究が行われ続けてきた結果、身近な天然資源からの新規医薬品シード化合物の発見は困難になりつつある。このような現状から著者は、未開拓資源の一つであるキノコ子実体に注目した。一方、著者は近年患者数の増加の一途を辿るアルツハイマー病の発症メカニズムとされている、 β -セクレターゼによるアミロイド β ($A\beta$) の切り出しとその凝集過程に着目し、それらを抑制することがアルツハイマー病の治療薬開発に繋がると考えた。以上の背景から著者はキノコ子実体からそれらの抑制作用を有する化合物を単離すべく研究に取り組み、以下のような成果を挙げた。

1. キノコ子実体抽出エキスの選定

著者が所属する研究室が保有するキノコ子実体 55 種を乾燥し、粉碎したものをクロロホルムとメタノールで順次抽出して得られたキノコ子実体抽

出エキス 110 種について、チオフラビン T (Th-T) 法を用いて A β 凝集抑制活性の評価を行った。その結果、ヌメリアイタケのメタノール抽出エキスに A β 凝集抑制活性が認められたことから、本抽出エキスからアルツハイマー病治療薬のシード化合物の探索を行った。

2. ヌメリアイタケ (*Albatrellus yasudae*) メタノール抽出エキスからのアミロイド β 凝集抑制活性化合物の探索

ヌメリアイタケメタノール抽出エキスについて、A β 凝集抑制活性を指標に分離・精製を行い、既知化合物を含む 10 種の化合物を単離した。得られた化合物について構造解析を行ったところ、10 種すべての化合物が酢酸-マロン酸経路から生合成されるオルセリン酸ユニットとイソプレノイド経路から生合成されるプレニルユニットからなるメロテルペノイド構造を有することが明らかとなった。単離した 10 種類の化合物について A β 凝集抑制活性を評価したところ、全ての化合物が濃度依存的に活性を示すことが明らかになった。これらのうち 1 種類の化合物は、ポジティブコントロールとして用いたミリセチンと同程度の活性を示すことを明らかにするとともに、 β セクレターゼ阻害活性に関して良好な活性有することも見出した。

3. ニンギョウタケ (*Albatrellus confluens*) メタノール抽出エキスからのアミロイド β 凝集抑制活性化合物の探索

次に著者は、ヌメリアイタケより A β 凝集抑制活性および β セクレターゼ阻害活性化合物としてメロテルペノイドが得られたことから、メロテルペノイドについてより詳細な構造活性相関を検討するために、ヌメリアイタケと同じニンギョウタケモドキ科に分類されるニンギョウタケに着目した。ニンギョウタケメタノール抽出エキスから、既知化合物を含む 12 種の

化合物を単離した。これらの化合物に関して A β 凝集抑制活性および β セクレターゼ阻害活性を評価した結果、全ての化合物が活性を示すことを明らかにすることができた。

4. 構造活性相関に関する考察

上記の化合物に関して構造活性相関の検討を行い、オルセリン酸ユニットのカルボキシ基の存在が A β 凝集抑制活性の発現において重要であること、プレニルユニットの酸化や環化によってその活性が減弱する傾向にあることを明らかにした。

上述した研究成果はいずれも高く評価されており、その一部はすでに国際的学術誌に掲載済みである。よって著者は、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 4 年 3 月 2 日

主査 明治薬科大学 教授

齋 藤 望 印

副査 明治薬科大学 教授

杉 山 重 夫 印

副査 明治薬科大学 准教授

松 本 靖 彦 印