

論文審査の結果の要旨

カラストタケ (*Polyozellus multiplex*) からのアルツハイマー病治療薬の探索

Search for anti-Alzheimer's Disease Drugs from Fruiting bodies, *Polyozellus multiplex*

論文提出者 中林 祥子 (Nakabayashi, Shoko)

著者が所属している研究室ではアルツハイマー病 (AD) 治療薬開発の一次スクリーニングとしてアミロイド β ($A\beta$) 凝集抑制活性に注目して研究を行っている。また、キノコ他の生物種にはないユニークな二次代謝産物を数多く産生し、古くから生理活性についても注目されている点を考慮すると、新たな生理活性物質を見出せる可能性が高いと考えられる。このような背景から著者は、 $A\beta$ 凝集抑制活性物質を見出すためにチオフラビン T (Th-T) 法を用いて所属研究室保有のキノコ子実体抽出エキスのランダムスクリーニングにより、活性の認められているカラストタケ MeOH 抽出エキスからの探索を行い、以下のような成果を挙げた。

1. カラストタケ MeOH 抽出エキスからの $A\beta$ 凝集抑制活性化合物の探索

著者はまず、カラストタケのメタノール抽出エキスについて Th-T 法を用いた $A\beta$ 凝集抑制活性を指標に各種クロマトグラフィーを用いて分離・精製を行い 7 種の化合物を単離し、それらが polyozellin、kynapcin-12、

NSC₆₁₇₄₂₅、cycloleucomelone、BI-V、コハク酸およびプロトカテキン酸であると同定した。

2. カラストケ由来化合物の抗 AD 活性と構造活性相関

次に著者は、単離した 7 種類の化合物の A β 凝集抑制活性を評価し、7 種類のうち 5 種類の化合物において濃度依存的な活性が認められることを明らかにした。さらに、A β 凝集抑制活性の発現において重要とされる構造的な特徴を明確にするために、所属研究室保有のパラターフェニル骨格を有する化合物、thelephoric acid、polyozellic acid、acetone adduct from polyozellic acid および 11,12-(methylenedioxy)polyozellic acid acetate についても A β 凝集抑制活性を評価し、これら 4 種類のターフェニル化合物においても濃度依存的な A β 凝集抑制活性があることを初めて見出した。さらに BASE1 阻害活性評価も行い、cycloleucomelone と acetone adduct from polyozellic acid に弱いながらも BASE1 阻害活性があることを世界に先駆けて明らかにすることができた。

3. ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いた A β による毒性の軽減効果の発見

さらに著者は、ヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて A β の毒性を軽減する効果の検討を行った。7 種類の単離化合物については SH-SY5Y 細胞が 80%以上の細胞生存率を示す濃度で A β による神経細胞毒性を軽減する効果の検討を行うために、はじめに SH-SY5Y 細胞への毒性を検討した。その結果をもとに著者は、SH-SY5Y 細胞への細胞毒性を示さない濃度において、3 種類の化合物が濃度依存的に細胞生存率を有意に改善させ、A β による神経細胞毒性を軽減する効果を有することを新たに見いだした。

以上の研究の過程で著者が $A\beta$ 凝集抑制活性の他に BACE1 阻害活性と神経保護効果も有する、いわゆる複数活性を示す化合物を見いだせたことは、今後の低分子 AD 治療薬の開発において天然物からのリード化合物の探索が重要な手段の一つであることを改めて示すものである。

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 6 年 3 月 1 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

横 屋 正 志 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 6 年 3 月 1 日

主査（自署）：