

論文審査の結果の要旨

ヌメリアイタケ (*Albatrellus yasudae*) CHCl_3 エキスとツチスギタケ (*Pholiota terrestris*) CHCl_3 エキスからの $\text{A}\beta$ 凝集抑制活性物質の探索とその構造活性相関

Search for $\text{A}\beta$ Aggregation Inhibitory Active Compounds from *Albatrellus yasudae* and *Pholiota terrestris* and their Structure Activity Relationship

論文申請者 秋庭 愛 (Akiba, Megumi)

本研究は、我が国において増加の一途をたどる認知症、特にそのうち 6割～7割を占めるアルツハイマー病 (AD) の治療薬のシードとなりえる化合物をキノコ抽出エキスから見つけ出すことを目的としている。AD は神経細胞膜に存在するアミロイドベータ ($\text{A}\beta$) 前駆体タンパク質 (APP) が β -セクレターゼ (BACE-1) および γ -セクレターゼによって切断されて生じる $\text{A}\beta$ が凝集し、その後ニューロンに沈着して最終的に AD に至るという「アミロイドカスケード仮説」が AD の原因として広く受け入れられている。また、 $\text{A}\beta$ の中でも可溶性オリゴマーが最も毒性が強いとする「 $\text{A}\beta$ オリゴマー仮説」もアミロイドカスケード仮説と併せて広く支持されるようになってきた。これらの説に基づいて、本研究では $\text{A}\beta$ の凝集に着目し、その抑制化合物の探索を行った。探索材料としては、生薬学研究室で保有する

キノコ抽出エキスをを用いた。すでにランダムスクリーニングにおいて A β 凝集抑制が認められていたヌメリアイタケ (*Albatrellus yasudae*) CHCl₃ 抽出エキスおよびツチスギタケ (*Pholiota terrestris*) CHCl₃ 抽出エキスをを用いて A β 凝集抑制化合物の探索を行っている。

はじめにヌメリアイタケ CHCl₃ 抽出エキスから、A β 凝集抑制活性試験と各種クロマトグラフィーを用いた分離操作を並行して行い、新規 3 種および既知 6 種のメロテルペノイド類と 1 種の既知セレブロシド類を単離し構造を解明した。一方、ツチスギタケ CHCl₃ 抽出エキスからは 4 種の既知ステロイドを単離し構造を解明した。3 種の新規メロテルペノイドはそれぞれ、2-hydroxy-1-methoxyneogrifolin、9'-keto-grifolic acid、bis-2-hydroxy-1-methoxyneogrifolin と命名した。

A β 凝集抑制に関しては、ステロイド配糖体 1 種が IC₅₀ 値 6.5 μ M と強い A β 凝集抑制活性を示した。また、新規 2 種を含むメロテルペノイド 6 種が IC₅₀ 値 30 μ M 以下と中程度の活性を示した。これらの結果を基に、①メロテルペノイドに関してはカルボキシル基と未修飾のファルネシル基又はゲラニル基が A β 凝集抑制活性において重要な役割を担っていること。②ステロイドの場合は配糖体になると活性が上昇する。という構造活性相関を導いた。

次に天然物を材料として生物活性化合物を探索する研究において、分離していく過程で活性が減少する場合が認められる (今回も認められていた)。原因はいくつか考えられるが、原因の 1 つとして、1 種の化合物では活性が弱い、複数化合物で活性が強くなる (相乗効果) ことがある。そこで、得られた化合物に関して、2 種類の化合物を混合した資料において、活性の相乗効果が見られるか検討した。その結果、一部のメロテルペノイドとステロイドの組み合わせにおいて相乗効果が認められた。

アルツハイマー病の治療を考えた場合、原因となる A β オリゴマーを解離させることももう一つのアプローチとなる。そこで、はじめに A β を凝集させ、それをどれだけ解離させることができるのかを先に得られた化合物において検討した。その結果、10 μ M の濃度において 20%以上の A β 凝集物解離活性を示した化合物はメロテルペノイド 3 種、ステロイド 1 種であった。メロテルペノイド 3 種は、A β 凝集抑制活性も認められたが、ステロイド 1 種は A β 凝集抑制活性を示さず、A β 凝集物解離活性のみ抑制した。

以上より、本研究はアルツハイマー治療薬のリード化合物の探索において貢献度が高く、博士（薬科学）の学位に十分値するものと判断する。

令和 2 年 2 月 29 日

主査 明治薬科大学 教授

小山 清隆 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

高野伊知郎 印

