

学位論文審査結果の報告書

氏 名 松村 晋一

生 年 月 日 (昭和)・平成 44 年 2 月 12 日

本 籍 (国籍) 山口県

学位の種類 博 士 (薬 学)

学位記番号 第 135 号

学位授与の条件 学位規程第 5 条該当
(博士の学位)

論 文 題 目 β -セクレターゼおよびコリンエステラーゼ阻害作用を
有する天然植物資源の探索研究

学位論文受理日 平成 28 年 11 月 17 日

学位論文審査終了日 平成 28 年 2 月 13 日

審 査 委 員

(主 査) 岩城 正宏



(副主査) 村岡 修



(副主査) 仲西 功



(副 査)



(副 査)



論文内容の要旨

日本における急速な高齢化に伴い、認知症患者が急増している。そのため介護や医療費の負担が増加し、社会問題化している。著者は、認知症、特に患者数が多いアルツハイマー型認知症 (AD) に着目した。AD の治療薬で実用化されているのは、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害剤が主流である。現在アミロイド仮説をもとに AChE 阻害剤とは異なる作用機序をもつ新薬の開発が行われている。例えば、アミロイド β ペプチド凝集抑制、 γ -セクレターゼおよび β -セクレターゼの各阻害剤の開発が進行しており、複数の製薬会社で臨床段階まで進んでいるが、未だ実用化には至っていない。AD 治療薬開発の難しさは、AD が脳の神経細胞が壊死することで発症する病気であり、現在の医療技術では脳細胞の再生が不可能なことが大きな要因であると考えられる。

そこで著者は、「AD 予防」の重要性に着目した。つまり老人斑の生成に関与する β -セクレターゼ活性を阻害することで、老人斑の抑制および AD の発生を抑制できるのではとの考えに至った。老人斑の蓄積は 10 年以上を要すると言われていたことから、予防措置は長期にわたり行うことが求められる。よって、「予防素材」の探索には安全性の高い素材を探索する必要があると考えた。著者は、食経験が豊富で安全性の担保された食品で、かつ生薬としても使用されており、薬効が期待できるスパイス類から β -セクレターゼ阻害作用成分の探索に着手した。

第 1 章第 1 節では、疫学調査でインド人に認知症の発症例が少ないことが報告されていることより、インド人が多く摂取しているカレーに着目した。その主な構成スパイスであるクミン (*Cuminum cyminum* の種子)、ターメリック (*Curcuma longa* の根茎)、チリペッパー (*Capsicum annum* の果実)、コリアンダーリーフ (*Coriandrum sativum* の葉) およびコリアンダーシード (*Coriandrum sativum* の種子)、カレーリーフ (*Murraya koenigii* の葉) およびブラックペッパー (*Piper nigrum* の果実) のヘキササン、酢酸エチルおよびメタノール抽出物について、 β -セクレターゼ阻害作用を検討した。その結果、ターメリックおよびブラックペッパーの酢酸エチル抽出エキス、カレーリーフのヘキササン抽出エキスに高い阻害作用が観測された。

本実験では、 β -セクレターゼ阻害作用試験として既に消光性蛍光基質を用いたマイクロプレートリーダーを用いる方法が汎用されていた。しかしながら、蛍光検出する際に植物成分の自家蛍光が妨害することが判明したことから、蛍光 HPLC 法を用いて、蛍光ペプチド断片のみを検出する評価法を開発した。この方法により、これまで単一成分しか β -セクレターゼ阻害作用をできなかったが、植物エキスのような精製度の低い試料についても評価できるようになり、植物由来の粗エキスをスクリーニングできるようになった。

第3章第2節では第2章第2節同様に sesamin および sesamol について、マウスを用いた薬物動態試験を実施し、脳内に移行することを確認した。

本研究では、22種類のスパイス抽出物のスクリーニングを実施し、 β -セクレターゼ阻害作用成分として32種類の化合物を明らかにした。これらの化合物の構造はテルペン類、フェニルプロパノイド類およびアルカロイド類と多岐にわたり、研究で用いた β -セクレターゼの基質特異性が低いことが明らかとなった。よって今後さらなるスクリーニングにより、 β -セクレターゼ阻害作用を有する植物素材の発見が大いに期待される。また、 β -セクレターゼ阻害作用成分もさらに同定され、構造活性相関研究が進むことが期待される。本研究で得られた知見が、 β -セクレターゼ阻害作用、さらには認知症予防の医薬品リード化合物探索の一助になることが期待される。

論文審査結果の要旨

認知症は、近年の急速な高齢化に伴い、患者数が急増している病気であり、介護や医療費の負担等、社会問題化している。本論文は、認知症の中でも患者数の一番多いアルツハイマー型認知症に着目し、現在の治療方法やその問題点と現在開発過程にある新薬の現状調査、アルツハイマー型認知症の発症メカニズムを検討したうえで、その予防の重要性について着想している。また、予防措置を認知症の発症メカニズムと照合すると長期間に渡ることを予測しており、その有効手段を安全性が極めて高いと考えられる食品より求めることを着想している。

第1章では、疫学調査にてインド人の認知症罹患率が低いとの報告に着目し、インドではスパイスを多食する食習慣があること、さらにスパイスは生薬としても利用されるものが多いことより、カレーに利用されるスパイスについて β -セクレターゼ阻害作用に関してスクリーニングを実施している。また、 β -セクレターゼ阻害作用の評価方法に関して、植物の粗エキスによる自家蛍光が妨害物質になると予測し、その影響を排除するために、酵素反応後に生成する蛍光ペプチド断片のみを蛍光 HPLC にて分離測定する手法を考案している。この手法を用いて各種カレース構成スパイスエキスの有効性およびその有効成分の探索に成功していることは評価できる。

第2章では、第1章で得られた有効性の知見から更にスクリーニングの対象を拡げ、多くのスパイス類に有効性を見出すことに成功している。これは、今後更なる多くの有効成分の探索研究に弾みをつける期待ができることが評価できる。また、有効性の高かったウコンのターメロン類については個別に経口投与による、 β -セクレターゼの作用点である脳への移行性に関しても明らかにしていることは評価できる。

第3章では、2章のスクリーニングでは中程度の阻害作用であったゴマの食用方法に着想し、他の研究に用いた素材に比較しより大量に食用できるという観点より、再度有効性について探索研究を実施し、その有効成分を明らかにするとともに、経口投与による脳への移行確認を明らかにしている。

最後に、植物エキスの β -セクレターゼ阻害作用の評価方法を確立し、その手法に基づき、食用植物エキスの β -セクレターゼ阻害作用について探索し、多くのスパイスに有効性を見出し、合計32種類の有効成分を明らかにした。また主な有効成分に関しては、経口投与による脳への移行を明らかにしたことより、長期間にわたる生活習慣（食事療法）による認知症の予防措置を提唱し、啓蒙していくための重要な証拠の一つとなりえることから、学術的な意義は大きいと考えられる。さらに証明された有効成分はモノテルペン、セスキテルペン、フェニルプロパノイド、リグナンおよびアルカロイドなど多岐にわたっており、全構造が解明されている β -セクレターゼを標的とした創薬シーズ化合物の参考情報として提供できる。

以上、本研究はその目的から、実験手法の開発、実施および展開について論理的かつ合理的に実施されており、食事による認知症予防への実用化に道を開くとともに、創薬への参考情報を提供できている。よって、本論文の内容は博士学位論文としてふさわしいものと判断する。