

# 論文審査の要旨

愛知学院大学

報告番号	甲 第 5 号	論文提出者名	王 蔚
論文審査 担当者	主査 武井 佳史 副査 鍋倉 智裕 井上 誠		
論文題名	マメ科植物（サンズコン）から単離した RXR アゴニストの生物活性に関する研究：アルツハ イマー病治療薬への応用の可能性		

インターネットの利用による公表用

本研究は、核内受容体アゴニストがアルツハイマー病（AD）の改善に有効である可能性が示唆されていることより、ADの症状が顕在化する以前のプレクリニカルAD段階で起こる病態変化の原因と考えられる炎症、神経細胞死、活性酸素（ROS）産生に着目して、マメ科植物サンズコンから単離されたレチノイド X 受容体（RXR）アゴニスト SPF の生物活性を検討した。

始めに、天然由来 RXR アゴニスト SPF1 と合成 RXR アゴニストであるベキサロテンの遺伝子転写活性化能の相違を検討し、両者は同じ RXR アゴニストでありながらかなり異なる遺伝子発現プロファイルを示すことが明らかになった。また、両者は異なる炎症関連遺伝子を特異的に活性化することより、炎症制御において異なる作用を及ぼすことが示唆された。そこで SPF の抗炎症作用を詳細に検討し、SPF はマクロファージ系細胞でリポ多糖（LPS）が惹起する炎症性サイトカインや炎症性メディエーターの産生を抑制し、その作用は RXR を介している可能性を示した。さらに、SPF の作用は liver X 受容体（LXR）のアゴニストで増強されることを見出した。SPF が示す抗炎症作用の機序を詳細に解析した結果、SPF1 は RXR/LXR ヘテロダイマー受容体の活性化を介して抗炎症作用を有する activating transcription factor 3 (ATF3) を誘導し、その ATF3 が LPS 刺激による NF- $\kappa$ B の核内移行を抑制することにより、炎症性サイトカインの産生を抑制するというこれまでに報告のない機序で RXR アゴニストが抗炎症作用を示す可能性を示した。

次に、アルツハイマー病の発症の原因物質のひとつと考えられているアミロイド $\beta$  (A $\beta$ ) の細胞毒性に対する SPF の効果を検討

した。その結果、SPF1 と SPF2 は A $\beta$ が惹起した神経様細胞に分化させた PC12 細胞のアポトーシスを RXR 依存的に抑制し神経細胞保護作用を示すことが明らかになった。さらに、その作用は LXR アゴニストにより増強され、SPF は RXR/LXR ヘテロダイマー受容体を介して ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)を誘導し、この ABCA1 が A $\beta$ のアポトーシスシグナルに関与する受容体の機能を修飾することで細胞保護作用を示す可能性が示された。

最後に、AD の脳内炎症の原因の 1 つを考えられる ROS に焦点を当て、抗酸化作用、抗炎症作用及び金属キレート作用を有するメタロチオネイン (MT) の SPF による誘導活性について検討した。その結果、SPF は MTI 及び II の発現を増加させ、その MT 誘導作用は RXR/LXR または RXR/RAR ヘテロダイマー受容体の活性化を介している可能性が示唆された。また、SPF は低濃度の Zn<sup>2+</sup>による MTII の誘導作用を増強させた。これらの結果より、SPF により誘導された MTII は、加齢などにより脳内で増加した ROS を除去すること、脳内 Zn<sup>2+</sup>量を減少させ Zn<sup>2+</sup>による A $\beta$ の凝集を阻害すること、ROS や A $\beta$ オリゴマーによる炎症を抑制することが考えられた。

以上本研究では、SPF の RXR アゴニストとしての各種生物活性を検討し、AD の発症過程に関与していることが示唆されているいくつかの原因を軽減する活性を *in vitro* の実験系で見出した。それらの活性はこれまでの RXR アゴニストでは報告されていない作用機序を介するものであり、合成 RXR アゴニストであるベキサロテンとは異なる遺伝子発現プロファイルを示す SPF の有

用性を示唆するもので、今後 AD 治療薬への応用が期待される。

最後に、サンズコン由来 RXR アゴニスト SPF1 及び SPF2 は、AD の発症過程の初期に起こる病態変化の原因とされる炎症や神経細胞死を RXR 受容体あるいは RXR ヘテロダイマー受容体を介して軽減する可能性が示唆され、本研究の結果は今後の AD 治療薬の開発においていくつかの新知見を提供するものと考えられる。

よって本研究は、生薬学及び天然物化学、並びに、関連諸学科に寄与するところが大きいと考えられる。よって本論文は博士（薬学）の学位授与に値するものと判定した。