



Title	新規アルツハイマー病治療薬としての加齢に伴うAlcadein の発現低下を抑制する薬剤の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	白石, 昂也
Citation	北海道大学. 博士(臨床薬学) 甲第14411号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/81893">http://hdl.handle.net/2115/81893</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takaya_Shiraishi_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学） 氏名 白石 昂也

審査担当者	主査	特任教授	鈴木 利治
	副査	教授	前仲 勝実
	副査	准教授	多留 偉功
	副査	准教授	黒木 喜美子

### 学位論文題名

新規アルツハイマー病治療薬としての加齢に伴う Alc $\beta$ の発現低下を抑制する薬剤の開発

博士学位論文審査等の結果について（報告）

Alcadein (Alc)ファミリーは神経に発現する I 型の膜タンパク質であり、Alc $\alpha$  (Clstn1), Alc $\beta$  (Clstn3), Alc $\gamma$  (Clstn2)からなる(*J. Biol. Chem.* [2003] 278, 49448)。Alc は、家族性アルツハイマー病(AD)の原因遺伝子(*APP*)が指令するアミロイド前駆体タンパク質 APP の切断酵素である  $\alpha$ セクレターゼと  $\gamma$ セクレターゼによる切断を受け、細胞外に p3-Alc を分泌する(*J. Biol. Chem.* [2009] 284, 36024)。Alc $\beta$ からは 37 アミノ酸の p3-Alc $\beta$ 37 と 40 アミノ酸の p3-Alc $\beta$ 40 が産生・分泌され p3-Alc $\beta$ は脳脊髄液(CSF)中で sELISA 法を用いて定量できる (*Alzheimers Dement (NY)* [2019] 5, 740)。AD は APP の切断によって産生するアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) ペプチドが神経毒性を引き起こすことによって発症するが、Alc $\beta$ から産生される p3-Alc $\beta$ は  $A\beta$ 誘導性の神経毒性と認知機能障害を抑制する(特許第 6319912 号)。Alc $\beta$ の発現と神経保護機能を示す p3-Alc $\beta$ の産生は加齢に伴い減少し、逆に神経毒性を示す  $A\beta$ は加齢に伴い脳内に蓄積する。AD 患者では同年齢健常人と比較して、CSF 中の p3-Alc $\beta$ が低下している(*Alzheimers Dement (NY)* [2019]5, 740)。従って、加齢に伴う Alc $\beta$ の発現低下の分子機構を明らかにし、Alc $\beta$ 遺伝子の発現低下を抑制する方法の開発は、AD の発症時期を遅らせ、病態の進行を抑制する治療法の開発につながると考えられた。

白石昂也は、Alc $\beta$ の発現を特異的に増幅する化合物スクリーニング系を構築し、化合物ライブラリーから高活性・非細胞毒性を示す化合物を単離した。Alc $\beta$ 遺伝子のプロモーター機能を解析するとともに、この化合物の作用機構を詳細に解明する研究を行い、Alc $\beta$ 遺伝子の発現制御分子機構に関わる転写調節因子を同定し、加齢に伴い発現が低下する分子機構を解明した。さらに同機能をもつ類縁体化合物のスクリーニングを行い、創薬シーズに適する化合物を見いだす研究につなげている。酵素・受容体修飾薬や  $A\beta$ を標的とした抗体医薬に基づいた AD の予防・治療薬開発が進まない中で、独自の研究から新たな創薬標的を見いだしてリード化合物の単離まで行った研究は、臨床薬学分野の進展と治療薬実用化に貢献する創薬研究である。また、Alc $\beta$ 遺伝子の発現制御機構、特に加齢に伴う遺伝子発現の低下を分子レベルで解明した研究は、老化による転写制御機構の変化の解明に貢献するだけでなく、発症原因が不透明な孤発症アルツハイマー病の発症機構の理解に貢献する重要な研究である。よって、著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格があるものと認める。