HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	内在性分子由来ペプチドを用いた新規アルツハイマー病治療法の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	齋藤，遥
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14838号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85679
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Haruka_Saito_abstract.pdf，論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士 （薬科学） 氏 名　　齋藤 遥

学 位 論 文 題 名

内在性分子由来ペプチドを用いた新規アルツハイマー病治療法の開発

アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: AD）は、老人性認知症で最も患者数が多い疾患である。高齢社会を迎える先進諸国における患者数の増加は重大な問題であり、根本治療法の開発が急務とされている。AD 患者脳内に共通して見られるアミロイドβ凝集体（AβO）は細胞毒性を発揮することから、AβO は AD 発症と進行に大きく関与すると考えられている。当研究室で単離・同定した脳内分子 p3-Alcβ は、AβO による細胞毒性を抑制し、AβO 誘導性のマウスの急性認知機能障害を末梢投与で改善することが明らかになり、この作用は p3-Alcβ の部分配列 p3-Alcβ9-19 によって担われることから、p3-Alcβ は新規 AD 治療薬としての特性を持つと考えられていた。しかし、末梢投与後の物質的な中枢移行性と AβO の細胞毒性抑制メカニズムは未解明であった。p3-Alcβ を新規 AD 治療法として開発することを目的とし、本研究にてこれら基礎的課題の解決を行った。

p3-Alcβ の体内動態および中枢移行性を検証するため、マウス皮下注射後の血液・脳脊髄液（CSF）内動態を解析した結果、p3-Alcβ 末梢投与後に素早く CSF へ移行することが明らかになった。一方で、血中消失が早いことを受けて血中濃度を維持するための新規投与法の開発を検討した。p3-Alcβ が経皮吸収されることを発見し、この性質を基にマイクロポレーション技術を用いた p3-Alcβ 経皮吸収製剤を開発した。本剤を用いて、マウス・サルにおいて良好な血中および CSF 移行性が確認された。

続いて、p3-Alcβ の AβO 細胞毒性抑制メカニズムの解明を目指した解析を行なった。p3-Alcβ は AβO と同様に神経シナプス近傍で作用し、特にグルタミン酸受容体として知られている NMDA 受容体と結合する可能性が示唆された。グルタミン酸受容体の活動に伴う細胞内変化は、学習・記憶を形成する細胞活動に重要であり、AβO は慢性的にグルタミン酸受容体を活性化させることで細胞内シグナル伝達因子の上昇と、それに続く細胞バイアビリティの低下を誘導する可能性がある。p3-Alcβ も同様に細胞内の応答を制御するか検証した結果、p3-Alcβs は細胞内シグナルを抑制的に制御した。さらに、AβO による細胞内シグナル因子の増加に対しても p3-Alcβ が抑制的に作用することが明らかになった。これら p3-Alcβ の作用はグルタミン酸受容体を介した作用であることを検証した結果、グルタミン酸受容体アゴニストはグルタミン酸を作用させて起こる急激な細胞内 Ca^{2+}濃度上昇を抑制し、高濃度・長時間のリガンド作用が誘導する細胞バイアビリティの低下を抑制した。従って、p3-Alcβ はグルタミン酸受容体を介した細胞内反応の制御因子であり、グルタミン酸受容体における作用が AβO と拮抗することで、AβO による細胞毒性を抑制する可能性が示唆された。

最後に、これらの基礎的成果を基にラットを用いた皮下注射による p3-Alcβ 反復投与毒性試験を行なった。その結果、28 日連続投与による注射部位の炎症性反応が見られたが、その他の所見では有意かつ顕著な毒性は確認されなかった。従って、p3-Alcβ の臨床適用量において毒性が発現

する可能性は極めて低いと考えられたため、ヒト臨床試験の実施が可能と考えられた。

本研究により、Aβo の細胞毒性を抑制する作用を発揮し、新規 AD 治療薬となる可能性を持つ脳内在性の膜タンパク質に由来するペプチド p3-Alcβ の臨床応用を目指す事が可能となった。本研究では p3-Alcβ の定量系開発、体内動態解析、投与法開発、作用機序解明の解析を行い、得られた結果は、ヒト臨床試験の実行に必要な成果となった。本研究の重要な成果とし、(i) p3-Alcβ の臨床適用のための基礎的な問題を解決し、臨床試験の到達に貢献したこと、(ii) p3-Alcβ の細胞保護作用を誘導する作用機序の一端を解明したことが挙げられる。これらの成果は認知機能低下を改善する効果を示す根本治療法が未確立な AD 治療法の開発分野に寄与するだけでは無く、神経科学の分野に新たな発見を加えたものと考えられる。