



| | |
|---------------------|---|
| 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_review.pdf, 審査の要旨 |



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏名 齋藤 遥

| | | | |
|-------|----|-------|--------|
| 審査担当者 | 主査 | 特任教授 | 鈴木 利治 |
| | 副査 | 教授 | 原島 秀吉 |
| | 副査 | 准教授 | 天野 大樹 |
| | 副査 | 客員准教授 | 羽田 沙緒里 |

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

博士學位論文審査等の結果について（報告）

超高齢化社会を迎えている我が国では 500 万人に達する老人性認知症患者が存在し、その約 70%はアルツハイマー病(AD)である。AD では神経細胞が産生するアミロイド β (A β)ペプチドから形成される可溶性オリゴマー(A β o)がシナプス傷害と神経毒性を発現し、認知・記憶障害を伴う神経細胞死を引き起こす。これまでに症状修飾薬としてドネペジル、メマンチン等が臨床適用されてきたが、根本的な治療薬は実用化されていない。近年、A β /A β o に対する抗体を用いた疾患修飾薬の開発が進められてきたが、A β o の多様性や患者の治療時期の選定に課題があり、治療薬として十分な効果は得られていない。

アルカデイン(Alcadein/Clstn)は A β 前駆体タンパク質(APP)の代謝を制御する神経特異的アダプタータンパク質 X11-like (X11L)に結合する膜タンパク質として単離された (*J. Biol. Chem.* [2003] 278, 49448)。3 種類 (Alc α 、Alc β 、Alc γ) のファミリータンパクからなる Alc は、APP と同様に shaddase による一回目の切断の後、 γ セクレターゼによる二回目の切断を受け 35-40 アミノ酸からなる p3-Alc を分泌する (*J. Biol. Chem.* [2009] 284, 36024)。p3-Alc は AD 患者脳脊髄液中で量的・質的な変化を示すため AD の発症や進行との関連性が示唆されていたが、p3-Alc の生理機能は未解明であった (*Ann. Neurol.* [2011] 69, 1026; *Alzheimer's & Dement. TRCI* [2019] 5, 740)。

齋藤 遥はマウス初代培養神経細胞を用いて、Alc β から産生される p3-Alc β 37 が、A β o 誘導性の神経毒性を抑制することを見だし、短い機能コアペプチド配列(p3-Alc β ペプチド)を同定した。作用機構として A β o が膜受容体タンパク質を刺激して引き起こす細胞毒性応答と神経細胞傷害を p3-Alc β ペプチドが抑制する事を明らかにした。さらに齋藤 遥は、p3-Alc β ペプチドを定量する ELISA 系を構築し、p3-Alc β ペプチドが末梢投与で脳移行性を示す事を定量的に実証し、マウスを用いて体内動態(PK)を解明した。ヒト型 A β を脳内に蓄積する AD マウスモデルでは神経機能の低下が認められるが、p3-Alc β ペプチドの末梢投与が神経機能を回

復させる事を脳機能イメージング解析で実証した。さらに p3-A β ペプチドが経皮吸収され脳へ速やかに移行することを発見し、製剤メーカーと協力して経皮製剤化に成功した。また CRO と協力して安全性試験、安定性試験に取り組み臨床試験に必要な基礎データ(非臨床 POC)を複数取得した。一連の成果は、加齢に伴い指数関数的に脳実質で増加する神経毒性因子 A β o に対して、加齢で減少する神経保護機能を持つ p3-A β を末梢投与する事で、脳神経機能の回復を目指す新規 AD 根本治療薬の開発に大きく貢献すること大である。

よって、著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格があるものと認める。