HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	p3-Alcβの神経炎症に対する治療効果及び作用機構の解明［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	木下, 祥一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15782号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92330
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shoichi_Kinoshita_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　　木　下　祥　一

審査担当者	主　査	特任教授	鈴　木　利　治
	副　査	教　授	南　　雅　文
	副　査	准教授	竹　内　雄　一
	副　査	客員准教授	羽　田　沙　緒　里

学 位 論 文 題 名

p3-Alcβの神経炎症に対する治療効果及び作用機構の解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

超高齢化社会の我が国では約 500 万人の老人性認知症患者が存在し、その 70%は最大疾患のアルツハイマー病(AD)である。AD では神経細胞が産生するアミロイド β(Aβ)ペプチドが形成する可溶性オリゴマー(Aβo)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が臨床適用され、最近、疾患修飾薬として Aβ/Aβo の抗体医薬が承認された。しかしながら、これらは治療薬として十分な効果は得られておらず、抗体医薬は脳浮腫や微小出血（ARIA）の副作用が懸念されている。

アルカデイン(Alcadein/Clstn)は Aβ 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 (Alcα、Alcβ、Alcγ) 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)。Alcβに由来する p3-Alcβ37 は AD continuum の初期(A+)患者の脳脊髄液中で劇的な低下を示すため AD の発症や進行との関連性が示唆されていた (*Ann. Neurol.* [2011] 69, 1026; *Alzheimer's & Dement. (N.Y.)* [2019] 5, 740)。最近、p3-Alcβ37 は Aβo が誘発する神経傷害毒性から神経を保護する機能が見いだされ、p3-Alcβ37 の機能部位 p3-Alcβ9-19 の末梢投与は AD マウスモデルの神経機能を回復し Aβの蓄積に伴う神経炎症を抑制する事が PET を用いた生体脳解析から明らかになった。同様な効果は p3-Alcβ9-19 製剤（ALC919）を経皮投与したサルでも確認され（*EMBO Mol. Med.* [2023] 15, e17052)、新たな AD 治療薬として期待されている(*Trends Mol. Med.* [2023] 29,487)。

木下祥一は、p3-Alcβ9-19 の治療効果の分子機構を解明する研究に取り組んだ。ヒト型 Aβを産生する AD マウスモデル(*App*$^{NL\text{-}G\text{-}F/NL\text{-}G\text{-}F}$)の皮下に p3-Alcβ9-19 を一ヶ月間連続投与(1mg/kg/day)し、脳病理を免疫組織化学的および生化学的に解析することで、p3-Alcβ9-19 の作用機構の解明を行った。AD マウスモデルでは加齢

に伴い Aβの脳内沈着（アミロイド斑の形成）が進行し、神経炎症が増幅する。p3-Alcβ9-19 の投与は脳内 Aβ沈着に影響を及ぼさないが、脳内炎症に関わる炎症性のグリア細胞が抗炎症性グリア細胞へ転換する事をマーカー分子の発現変化から明らかにした。認知機能障害など AD に認められる神経機能障害は、Aβの脳内蓄積よりも Aβが引き起こす神経炎症が主原因となっている事が明らかにされつつあり、木下祥一は p3-Alcβ9-19 の炎症抑制効果の分子機構の解明に取り組んだ。まず、末梢投与ではなく脳室に p3-Alcβ9-19 を投与することで、p3-Alcβ9-19 が直接中枢に作用する事を確認した。次に初代培養グリア細胞およびミクログリアの培養細胞株に LPS を投与した炎症誘発実験系を用いて、p3-Alcβ9-19 が炎症性サイトカインの発現を抑制し産生を低下させることを実証した。これらの炎症性サイトカイン遺伝子の多くは、PAMP (pathogen-associated molecular pattern)もしくは NAMP (neurodegeneration-associated molecular pattern) を認識する受容体を介した細胞内シグナル伝達経路を経て活性化された NF-kB による転写制御を受けるが、p3-Alcβ9-19 は、この経路を抑制することで炎症を抑制する可能性を見いだした。

一連の成果は、加齢に伴い脳実質で増加する神経毒性因子 Aβo(NAMP)の蓄積が引き起こす神経炎症を p3-Alcβ9–19の末梢投与が抑制する事を示し、その作用機構の解明に貢献した事で、認知機能の保護と回復を目指す新規 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。