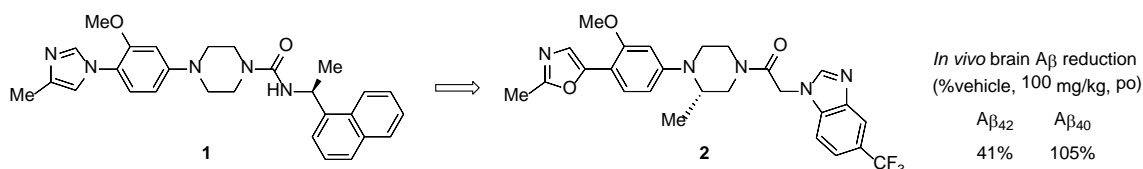


氏名	高井 隆文		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	農学		
学位授与番号	博乙第4464号		
学位授与の日付	平成28年 9月30日		
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	アルツハイマー病治療薬を指向した新規 $\gamma$ -セクレターゼ調節薬のデザインと合成ならびに生物学的評価		
論文審査委員	教授 村田 芳行	教授 清田 洋正	准教授 泉 実 准教授 加来田博貴

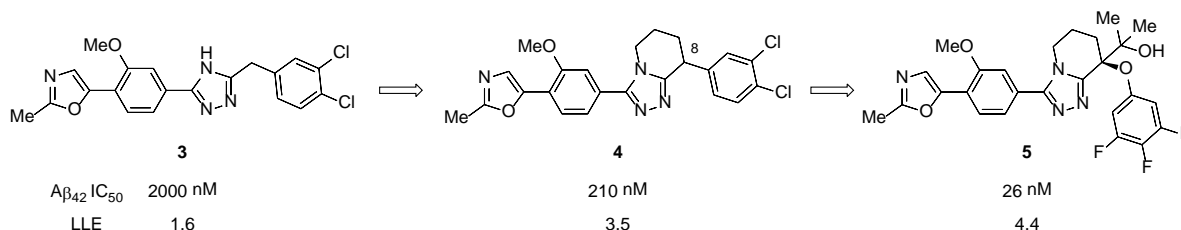
### 学位論文内容の要旨

本博士論文では、アンメットメディカルニーズの非常に高いアルツハイマー病治療薬を指向して、脳内の病原性  $A\beta$  を低下させる作用を持つ新規  $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の創薬研究を実施した。

第二章においては、 $A\beta_{42}$  とアルツハイマー病との関わりを検証できる経口投与可能な薬理ツールの創出を第一の目的に、新規ピペラジン系  $\gamma$ -セクレターゼ調節薬のデザインおよび合成を行った。 $A\beta_{42}$  低下作用と代謝安定性の向上を目的に、リード化合物 **1** の各部位の最適化を行い、ベンゾイミダゾール誘導体 **2** を見出した。**2** は *in vitro* で強力な  $A\beta_{42}$  低下作用を示し、かつマウスを用いた *in vivo* 試験において、脳内  $A\beta_{42}$  を選択的に低下させた。以上のことから、化合物 **2** は、アルツハイマー病の発症や進展における  $A\beta_{42}$  の役割を解明する際の有用な薬理ツールとして期待される。



第三章では脂溶性の付加によらない新たな  $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の活性向上戦略の創出を目的に、ligand-lipophilicity efficiency (LLE) を指標とした  $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の合成研究を行った。新規 1,2,4-トリアゾール誘導体 **3** をリード化合物として、活性コンフォメーションの固定化により LLE を向上させたテトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン誘導体 **4** を見出した。さらに **4** の 8 位への 2-ヒドロキシプロパン-2-イル基の導入、および末端ベンゼン環へのリンカーの挿入により LLE を向上させた **5** を見出した。本合成研究における極性基や脂溶性基の位置およびコンフォメーションの情報は、脂溶性の付加によらない  $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の活性向上戦略を策定する上で有用な知見になる。続いてアルツハイマー病モデル動物である Tg2576 マウスへの **5** の連投投与試験を行った。その結果、**5** 投与群において、有意に脳内  $A\beta_{42}$  の蓄積が減少し、Tg2576 マウスの認知機能が有意に改善した。これらの結果は、 $\gamma$ -セクレターゼ調節薬 **5** が、脳内病原性  $A\beta$  の蓄積の減少を介して、アルツハイマー病の根本的な治療薬になり得る可能性を示唆している。



## 論文審査結果の要旨

**審査方針** 農学は、生命科学を通じた人類の健康福祉への寄与を目的とする学問である。高井隆文氏は、アルツハイマー病治療薬を指向した $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の開発において研究成果をあげ、学位を申請するものである。本委員会は、氏の学位論文につき、生命科学における新規性と実用性について審査した。

学位申請する研究は、アンメットメディカルニーズの極めて高いアルツハイマー病治療薬を指向して、脳内の病原性 $A\beta$ （アミロイド $\beta$ タンパク質）を低下させる機能を有する新規な $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の創薬を目的として行ったものである。

**第一部（第二章）**  $A\beta_{42}$ とアルツハイマー病との関わりを検証する経口可能な薬理ツールの開発を目的に、ピペラジン型リード化合物の最適化を行い、新規なベンゾイミダゾール誘導体を見出した。本誘導体は、*in vitro*で強力な $A\beta_{42}$ 低下作用を、*in vivo*（マウス）で脳内 $A\beta_{42}$ の選択的低下作用を示したことから、アルツハイマー病発症における $A\beta_{42}$ の作用を解明する有用なツールとなりうるものである。

**第二部（第三章）** 新規な $\gamma$ -セクレターゼ調節薬の開発を目的に、1,2,4-トリアゾール誘導体をリード化合物とした構造展開を行い、新規な五環性誘導体を創出した。本過程において、**ligand-lipophilicity-efficiency**を指標とすること及び活性コンフォーメーションの固定化が、脂溶性の付加によらない新規調節薬の開発に有用であることを示した。また、アルツハイマー病モデル動物であるTg2576マウスにおいて、本誘導体の投与により、脳内 $A\beta_{42}$ の蓄積が減少し、認知機能が改善されることがわかった。

**総評** 高井氏が多くの化合物の合成と構造活性相関研究の末に創出したベンゾイミダゾール誘導は、アルツハイマー病発症メカニズム解明に有用なツールである。また、五環性誘導体は、アルツハイマー病モデルマウスの $A\beta_{42}$ の減少と認知機能の改善をもたらすことから、 $\gamma$ -セクレターゼ調節薬としての応用が期待される。これらの成果は、アルツハイマー病に関する基礎研究と医薬としての応用の両面に寄与するものであり、生命科学の観点から人類の福祉に貢献する農学の趣旨にも叶っている。従って、高井氏は博士（農学）の資格をもつに値すると判定する。