

学位授与番号	甲第1548号		
学位授与年月日	平成14年9月30日		
氏名	小野賢二郎		
学位論文題目	Nordihydroguaiaretic acid potently breaks down pre-formed Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro (ノルジヒドログアイアレチン酸はアルツハイマー病 β アミロイド線維を強力に分解する)		
論文審査委員	主査	教授	越野好文
	副査	教授	山下純宏
		教授	狩野方伸

内容の要旨及び審査の結果の要旨

アルツハイマー病を始めとする種々のヒトアミロイドーシスの克服に向け、有機化合物によるアミロイド線維の形成抑制、及び分解促進は、有力な治療戦略として挙げられる。

われわれは、 $fA\beta$ に対するノルジヒドログアイアレチン酸 (NDGA) の試験管内分解作用を明らかにし、これまでに $fA\beta$ の形成抑制、あるいは分解促進作用の報告されている種々の有機化合物、ポリビニル化合物、及び β -シートブレーカーペプチド ($iA\beta 5$) の線維分解能と比較解析した。

$fA\beta$ を調整し、NDGA、並びにリファンピシン (RIF)、テトラサイクリン (TC)、ポリビニル化合物 (ポリビニルスルホン酸塩 (PVS)、1,3-プロパンジルスルホン酸塩 (1,3-PDS))、及び $iA\beta 5$ をそれぞれ添加し、 $fA\beta$ の分解過程を、ThT 法および電顕を用いて経時的に測定した。さらに、NDGA によって分解された $fA\beta$ の細胞毒性を評価するため、 $fA\beta$ 添加後の human embryonic kidney 293 細胞が示す 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide 還元能を、吸光度で測定し、インタクトな $fA\beta$ (1-40)、コントロールと比較した。

得られた結果は以下の如くである。

- (1) 50 μ M の NDGA は、 $fA\beta$ (1-40) 濃度を示す ThT の蛍光量を、4 時間後に 5% まで低下させた。
- (2) 50 μ M の RIF は、 $fA\beta$ (1-40) の蛍光量を、72 時間後に 20% まで低下させた。
- (3) $iA\beta 5$ は、3mM の高濃度で 72 時間後の $fA\beta$ (1-40) の蛍光量を 43% まで低下させた。
- (4) PVS は、濃度依存性はなく、1mM における $fA\beta$ (1-40) の蛍光量は、72 時間後に 69% であった。
- (5) 電顕観察においても反応時間に依存した $fA\beta$ の分解を確認した。
- (6) NDGA によって分解された $fA\beta$ (1-40) の細胞毒性は、インタクトな $fA\beta$ (1-40) より低く、コントロールと有意差を認めなかった。
- (7) 分解作用の強さは、50 μ M の濃度で、NDGA \gg RIF \approx TC $>$ PVS \approx 1,3-PDS $>$ $iA\beta 5$ の順であった。

以上の結果、NDGA に代表される一群の抗酸化剤が、アルツハイマー病の治療薬開発に向け、有力な基本分子となる可能性を示した臨床上、極めて価値のある論文と評価された。