

氏名(本籍)	ほり え まさ ひろ 堀 江 雅 弘 (東京都)
学位の種類	博 士 (農 学)
学位記番号	博 乙 第 1,031 号
学位授与年月日	平成 6 年 12 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
審査研究科	農 学 研 究 科
学位論文題目	スクアレン・エポキシダーゼ阻害剤NB-598のコレステロール低下効果と作用機序
主 査	筑波大学教授 農学博士 日下部 功
副 査	筑波大学教授 農学博士 村 上 和 雄
副 査	筑波大学教授 農学博士 祥 雲 弘 文
副 査	筑波大学教授 薬学博士 後 藤 勝 年

論 文 の 要 旨

動脈硬化症は欧米で死亡要因の第一位であり、我が国でも動脈硬化性心疾患による死亡率は癌について高く、生活様式の欧米化に伴い同疾患が死亡要因の第一位になるであろうと危惧されている。動脈硬化の発症には様々な要因が関与しているが、高コレステロール血症が主要な危険因子の一つであると報告されている。高コレステロール血症の分野ではコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA レダクターゼの阻害剤が開発され、広く臨床の場で使用されている。しかし、HMG-CoA レダクターゼはメバロン酸の生合成を阻害する為、ユビキノンやドリコールなどの生合成に影響を与える可能性が指摘されている。

スクアレン・エポキシダーゼはコレステロール生合成経路において、HMG-CoA レダクターゼより数ステップ後に位置し、ステロールによって制御される律速段階酵素である。従って、スクアレン・エポキシダーゼ阻害剤は HMG-CoA レダクターゼ阻害剤と同様に、高コレステロール血症に有効な薬となると考えられた。スクアレン・エポキシダーゼ阻害剤は、すでに、真菌のスクアレン・エポキシダーゼを特異的に阻害する naftifine, terbinafine などが抗真菌剤として使用されている。しかし哺乳動物のスクアレン・エポキシダーゼを阻害する物質は、スクアレン・アナログ以外には報告されていない。そこで申著者はスクアレン・エポキシダーゼを標的とした高コレステロール血症治療薬のスクリーニングを行い、ベンジルアミン誘導体の NB-598が哺乳動物のスクアレン・エポキシダーゼを強く阻害することを見だし、一連の研究を行った。

NB-598はヒト肝癌由来細胞株である Hep-G 2 細胞のスクアレン・エポキシダーゼを拮抗的に阻害し、また生体でのコレステロール低下効果が強く示唆された。実際に NB-598はイヌの血中コレステ

ロールを約40%減少した。

NB-598投与のイヌでは血中スクアレンや胆汁中、糞中のスクアレン値の上昇が認められたが、スクアレン・エポキシダーゼ阻害剤によって蓄積したスクアレンは生体外に排泄されていることが明らかとなった。

生体内のコレステロールは、食餌と生合成由来のものがあるが、その割合は動物種によって異なるが、イヌではおよそ85%が食餌由来のコレステロールであると報告されている。NB-598の投与による血中コレステロール値の40%の減少は、NB-598が食餌中のコレステロールの吸収に関与している可能性が考えられた。そこで、ヒト結腸癌由来細胞株であるCaco-2細胞の腸管モデルを用いて、NB-598のコレステロール吸収に及ぼす影響を検討した。その結果、NB-598はApo-Bの分泌を抑制し、ACAT活性を低下させたことから、イヌにおけるNB-598のコレステロール低下作用には、腸管でのコレステロール吸収の抑制も関与しているものと考えられた。

スクアレン・エポキシダーゼには種差が認められているので、NB-598の種特異性を検討する為、*Saccharomyces cerevisiae*のスクアレン・エポキシダーゼを調製し、その性質を検討した。同酵母のスクアレン・エポキシダーゼは、哺乳動物のスクアレン・エポキシダーゼとも性質が異なることを明らかにした。また、NB-598は真菌のスクアレン・エポキシダーゼに対しては強い阻害活性を示さないので、種特異性があると判定した。上記の結果から、NB-598は哺乳動物のスクアレン・エポキシダーゼの特異的な拮抗阻害剤であり、生体におけるコレステロール生合成経路の阻害と腸管からのコレステロール吸収抑制作用を示すことが明らかとなった。さらにNB-598はイヌの血中コレステロール値を低下させたことから、高コレステロール血症の治療薬として有望であると結論した。

審 査 の 要 旨

申著者は安全で強力なコレステロール血症治療薬の創薬を目指して、スクアレン・エポキシダーゼ阻害剤のスクリーニングを行った結果、申著者らが合成したNB-598は、スクアレン・エポキシダーゼを阻害することを発見した。NB-598はヒト肝癌由来の細胞株であるHep-G2細胞のスクアレン・エポキシダーゼを強く拮抗阻害し、細胞レベルにおいて低比重リポ蛋白の代謝回転を高進させた。また、イヌを用いた実験において血中コレステロール値の低下を明らかにし、スクアレン・エポキシダーゼ阻害剤のコレステロール低下効果を*in vivo*で初めて明らかにした。

申著者の研究結果から、NB-598はヒトのスクアレン・エポキシダーゼを強く阻害する初めての化合物であると考えられ、これは高コレステロール血症の治療薬として有望であり、また、動脈硬化症を予防する機能性食品の開発やスクアレンの生産に応用される可能性などが考えられ、申著者の研究成果は高く評価できる。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。