

氏名(本籍)	谷本達夫(埼玉県)		
学位の種類	博士(農学)		
学位記番号	博乙第1,497号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	スクアレン合成酵素阻害剤に関する研究		
主査	筑波大学教授	農学博士	祥雲弘文
副査	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	鈴木隆久
副査	筑波大学教授	農学博士	田仲可昌

論文の内容の要旨

高脂血症は冠動脈疾患の三大危険因子の一つであり、とりわけ高い血中コレステロール値を下げることで冠動脈疾患の予防になることが広く認められている。高脂血症治療薬としてはコレステロールの生合成の阻害剤、具体的にはヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤が有名であり、すでに高脂血症の治療に多大な貢献をしているのは周知の通りである。しかし HMG-CoA 還元酵素阻害剤の場合、コレステロールの生合成経路の都合上、生体の必須物質であるドリコールやユビキノン、ヘム A、イソプレニル化タンパクといった非ステロール物質の生合成も抑制してしまうことになる。

副作用などを考慮し、コレステロール合成のみを抑える薬剤のターゲットとしてスクアレン合成酵素 (SQS) に着目し、その阻害剤の検索研究を行なった。

まず、非常に効率の良い高速評価系を構築し、微生物培養液を中心に天然物検体のランダムスクリーニングを行った。19,100検体のスクリーニングより微生物の生産する2種類の新規物質、シゾスタチンおよびF-10863物質を見出した。

シゾスタチンは担子菌 *Schizophyllum commune* SANK17785株より見出した。本物質のラット肝ミクロソームの SQS に対する阻害活性を、50%阻害濃度 (IC₅₀値) で示すと 0.84 μM であった。また阻害様式の解析より本物質は、SQS の基質であるファルネシルピロリン酸 (FPP) に対する拮抗的阻害剤であり、その阻害定数 (K_i) は 0.45 μM であった。さらに本物質をマウスに経口投与すると、肝臓におけるコレステロールの合成を用量依存的に抑制した。

次に子囊菌 (盤菌) *Mollisia* sp. SANK10294株の生産する F-10863A, B, C, D を見出した。これらの化合物は既に SQS 阻害剤として知られているザラゴジン酸やスクアレスタチンと同じジオキソビシクロオクタン環を基本骨格に持つ化合物であった。また、F-10863A は最近メクル社より報告されたザラゴジン酸 D3 と同一物質であった。他の3つの化合物は、側鎖等の構造の異なる新規物質であった。F-10863A, B, C, D の *in vitro* における阻害活性、阻害様式および *in vivo* における薬効等の諸性質について検討した。本物質群は、IC₅₀値が nM オーダーの非常に強力な SQS 阻害活性を示し、その阻害様式は FPP に対して拮抗的であった。さらに *in vivo* においては、経口投与でハムスターやマーモセットの血清コレステロール値を有意に低下させた。

SQS と同じく FPP を基質とするファルネシル基転移酵素とその類縁酵素に対するシゾスタチンや F-10863 物質の阻害活性を検討した。シゾスタチンはこれらの酵素活性に対し、阻害活性を示さなかった。F-10863 物質は阻害活性を示したが、SQS に対する阻害活性に比べてかなり弱いものであった。

また、これらの物質が真菌のSQSを阻害し、エルゴステロール生合成を抑制して抗真菌活性を示すことが期待されたため、抗真菌活性についても検討した。シズスタチンには抗真菌活性は認められなかったが、F-10863物質には強力な抗真菌活性が認められた。

F-10863物質は動物において血清コレステロール低下作用が認められ、ヒトにおいても薬効が期待されるとともに、抗真菌剤としての可能性も期待される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、新規高脂血症治療薬の開発を目指して天然物よりスクアレン合成酵素阻害剤の探索を行い2種類の新規化合物を見出し、その生物活性を検討してまとめたものである。既存のHMG-CoA還元酵素阻害剤に満足せず、より安全性の高い高脂血症治療薬の発見を目指して行われたものであり、新しい技術により社会に貢献しようとする姿勢が伺え、高く評価される。また、独創的な高速の評価系を構築することにより、激しい阻害剤探索競争の中、2種類の新規化合物、シズスタチンおよびF-10863物質を見出したことも高く評価される。これらの化合物に関してはスクアレン合成酵素に対する阻害活性・阻害様式等が詳細に検討されている。F-10863物質については実験動物にて薬効を確認するとともに、抗真菌剤としての可能性も見い出された。医薬品として開発するためには今後数々の難関があるものの、医薬品の探索研究としては学術的にも十分満足できる研究結果と思われる。

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。