

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	SAR Matrix-Assisted Design of Curcumin Derivatives as Amyloid Inhibitors and Their Application to MRI Contrast Agents for Alzheimer ' s Disease
著者(和文)	UTOMORohmad Yudi
Author(English)	Rohmad.Yudi Utomo
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11729号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:中村 浩之,田中 克典,西山 伸宏,堤 浩,藤枝 俊宣,赤間 啓之,岡田 智
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11729号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	Rohmad Yudi Utomo	
		氏名	職名		
論文審査 審査員	主査	中村 浩之	教授	藤枝 俊宣	准教授
	審査員	田中 克典	教授	赤間 啓之	准教授
		西山 伸宏	教授	岡田 智	准教授
		堤 浩	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「SAR Matrix-Assisted Design of Curcumin Derivatives as Amyloid β Inhibitors and Their Application to MRI Contrast Agents for Alzheimer's Disease」と題し、英文で書かれ全五章から構成されている。

第一章「Introduction」では、はじめにアルツハイマー病の症状や患者数について述べ、主原因とされるアミロイド β ($A\beta$) ペプチド線維化に焦点を当て、発症に至る分子メカニズムについて解説している。続いて、 $A\beta$ 凝集阻害活性および $A\beta$ 線維分解活性を有する既存の承認薬と、 $A\beta$ を標的とした PET・MRI 造影剤に関して述べ、クルクミンの $A\beta$ 凝集阻害活性や臨床治験結果などに言及している。さらに、クルクミン誘導体設計のアプローチとして、構造活性相関情報を系統的に解析し視覚化した Structure Activity Relationship Matrix (SARM) を用いた手法とその原理について述べ、本章を総括している。

第二章「Development of Curcumin-based Amyloid β Aggregation Inhibitors for Alzheimer's Disease Using the SAR Matrix Approach」では、SARM を用いて $A\beta$ 凝集阻害活性を有するクルクミン誘導体の構造を予測し、実際に合成した化合物の阻害活性評価について述べている。公共活性データベース ChEMBL 上に登録された 697 個の $A\beta$ 凝集阻害剤から、SARM を用いて $A\beta$ 凝集阻害活性を有するクルクミン化合物を予測している。予測されたいくつかの化合物を実際に合成した結果、compound B がクルクミンよりも 100 倍高い凝集阻害活性 ($IC_{50} = 0.007 \pm 0.001 \mu M$) を示すことを明らかにしている。さらに、compound B の methyl ester を *tert*-butyl ester とした compound K が、マウス神経芽細胞腫由来細胞 (N2A) に対する $A\beta$ 細胞毒性を有意に低減することを述べている。

第三章「Development of an MRI Contrast Agent for Both Detection and Inhibition of the Amyloid β Fibrillation Process」では、第二章で見出された compound B を、propylacetamide リンカーを介して MRI 造影剤である Gd-DO3A 錯体に結合した、Gd-DO3A-Comp.B の開発と機能評価について述べている。Congo Red アッセイおよび TEM 画像から、10 μM のプローブが 20 μM の $A\beta$ 凝集を阻害することを示している。また、Gd-DO3A-Comp.B が、 $A\beta$ の凝集状態に応じた NMR 縦緩和時間 (T_1) 緩和効率を有することを示し、実際にプローブを用いて、 $A\beta$ 線維を T_1 強調 MR 画像で検出できることを報告している。

第四章「Detoxification by Curcumin Derivative via Dissociation of Amyloid β Fibrils and its Verification in *Drosophila* Alzheimer's Model」では、第二章で見出された compound B と、その methyl ester 部位を benzyl amide に置換した compound N が、 $A\beta$ 線維分解活性を有し、N2A 細胞およびアルツハイマー病モデルの *Drosophila* において、 $A\beta$ 線維毒性を大きく軽減することを示している。Congo Red アッセイおよび TEM 画像の結果から、1 μM の compound B および N が $A\beta$ 線維を分解することを明らかにし、N2A 細胞を用いた実験においても、これらの化合物が $A\beta$ 線維を分解し毒性を軽減することを実証している。さらに $A\beta$ を発現する *Drosophila* アルツハイマー病モデルにおいて、compound B および N が非投与群よりも運動機能を改善することを述べている。

第五章「Conclusion」では、本論文を総括している。

以上を要するに本論文は、SARM を用いた $A\beta$ 凝集阻害と MR イメージングを可能にするクルクミン誘導体の開発に関する内容であり、アルツハイマー病創薬の新たなアプローチを提唱しており、理学的貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。