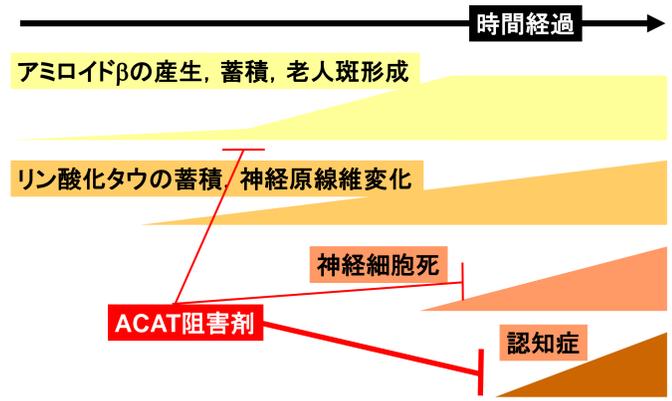


# Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) を標的としたアルツハイマー病治療薬の開発

## 概要

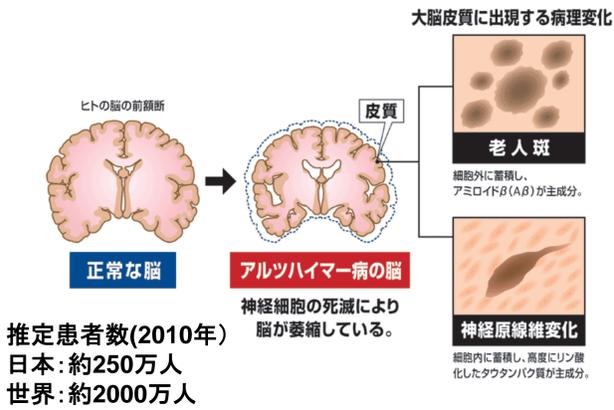
現在、対症薬しかないアルツハイマー病(AD)では、根本治療薬の開発が期待される。これまで我々は、動脈硬化治療薬として開発された acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) 阻害剤がAD発症に関わるアミロイドβ (Aβ) 産生を減少させることや、脳特異的酸化脂質である24S-hydroxycholesterol (24S-OHC) 誘導性の神経細胞死を抑制することを明らかにしてきた。本発表では、ACAT阻害剤がAD発症における複数のステップを抑制するという相乗的な効果により、ADの根本治療薬となる可能性を示す。



## 背景

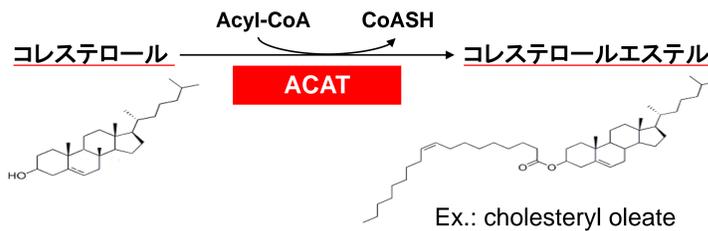
### アルツハイマー病 (AD)

認知機能低下, 人格の変化を主な症状とする認知症の一種。大脳皮質や海馬における神経細胞の著しい脱落に加え, 老人斑の沈着と神経原線維変化を特徴とする。

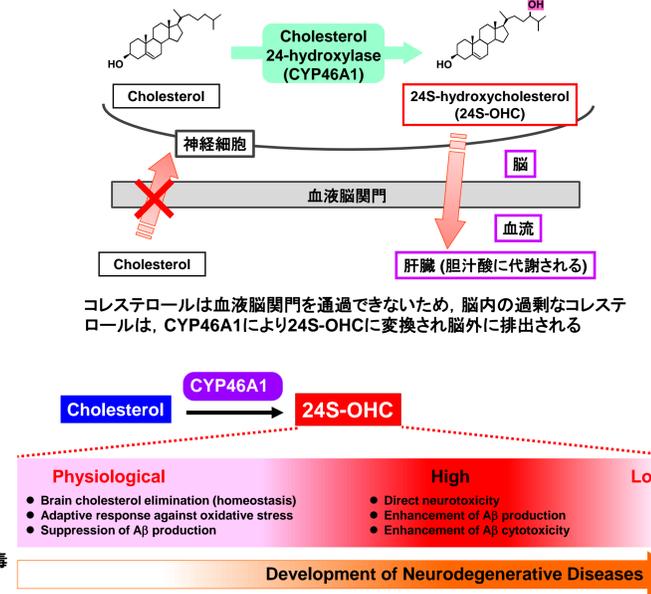


### Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase

- コレステロールエステル合成を触媒する小胞体に存在する膜タンパク質
- ACAT1とACAT2の2つのアイソザイムが存在する。(脳では主にACAT1)
- ACAT阻害剤は動脈硬化治療薬として期待されたが, 臨床試験で効果が認められず, 成功していない



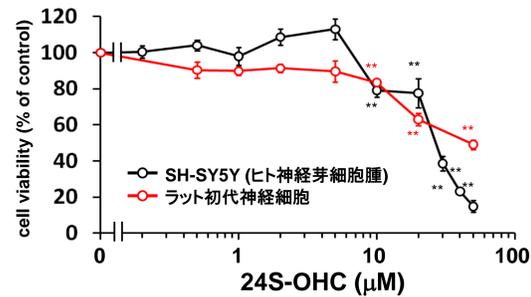
### ADと24S-hydroxycholesterol



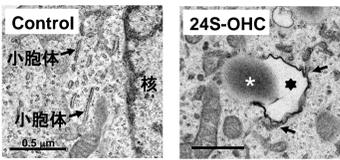
## 研究シーズ

### ACAT阻害剤は24S-OHC誘導性ネクローシス様細胞死を抑制する

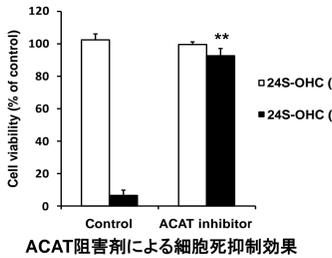
24S-OHCは濃度依存的に神経細胞を傷害する [2]



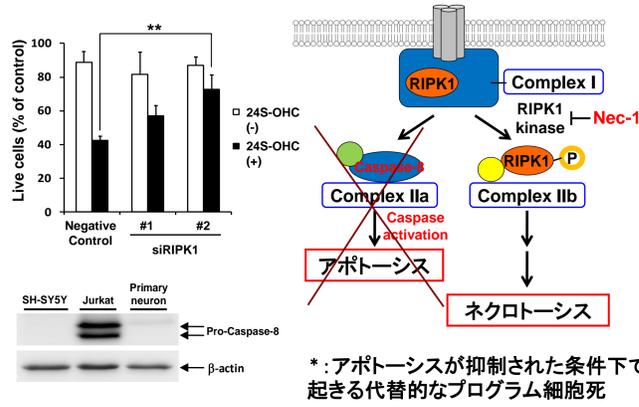
ACAT阻害剤は24S-OHC誘導性細胞死を抑制する [4-7]



24S-OHCによる脂肪滴様構造の形成誘導

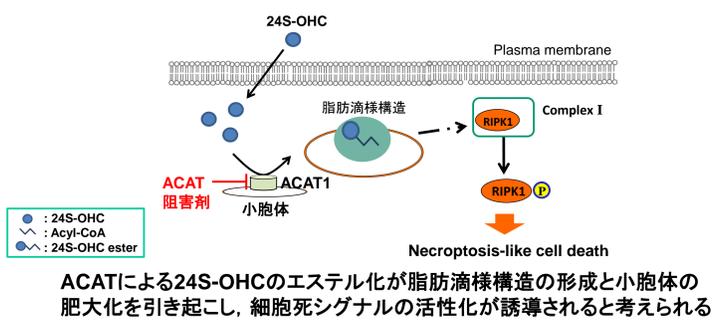


24S-OHCはネクローシス\*様細胞死を誘導する [2, 3]



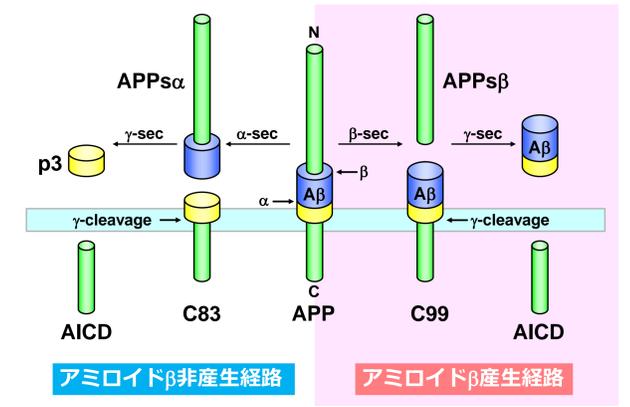
\*: アポトーシスが抑制された条件下で起きる代替的なプログラム細胞死

ACATによる24S-OHCのエステル化が神経細胞死を誘導する

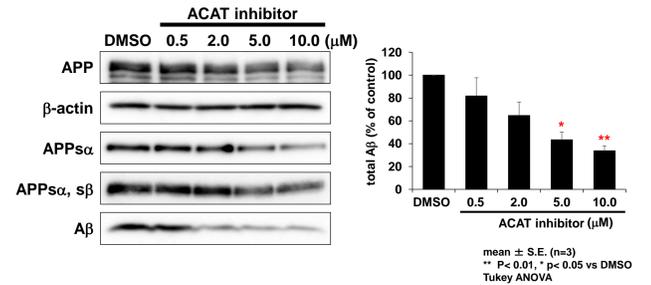


### ACAT阻害剤はAβ産生を抑制する

アミロイド前駆体タンパク質 (APP) の代謝経路



ACAT阻害剤による濃度依存的Aβ産生抑制効果



## 今後の展開

- ACAT阻害剤のドラッグリポジショニングによるAD治療薬の開発
- リードとなるACAT阻害化合物の合成展開等による、AD治療を標的とした創薬

## 関連資料

- [1] Noguchi N. *et al*, FRBM, (2015) 87, 366-72
- [2] Yamanaka K. *et al*, J Biol Chem, (2011) 286, 24666-24673
- [3] Vo DK. *et al*, Steroids, (2015) 99, 230-237
- [4] Yamanaka K. *et al*, Cell Death Dis, (2014) 5, e990
- [5] Takabe W. *et al*, J Lipid Res, (2016) 50, 2005-2014
- [6] 「細胞死抑制剤」 特許第6143435号
- [7] 「ヒドロキシコレステロール脂肪酸エステルの検出方法」 特願2015-186371