

# 酸化ステロール誘導性細胞死の抑制剤の発明 (特許第6143435号)

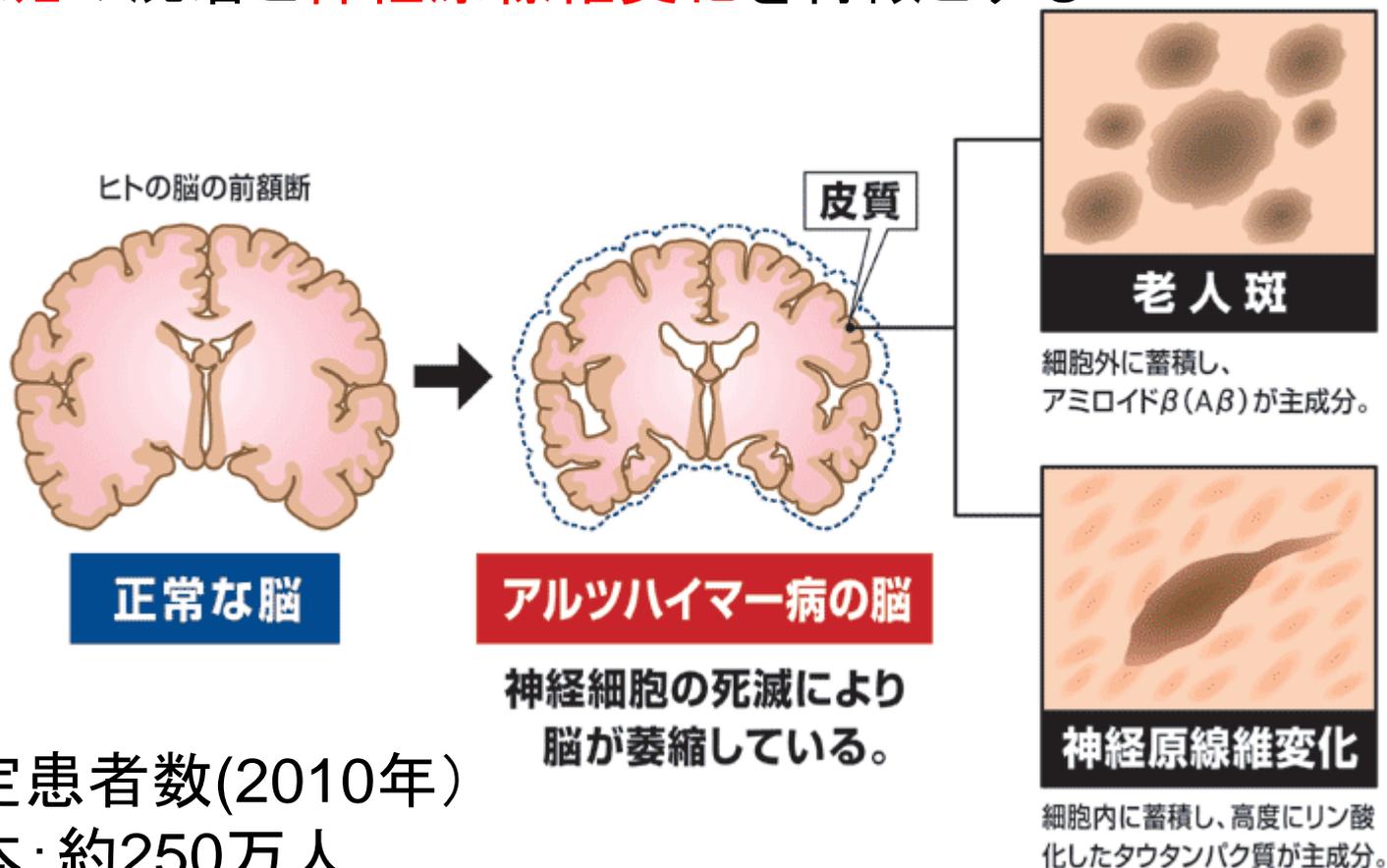
2018年2月22日



生命医科学部・浦野泰臣

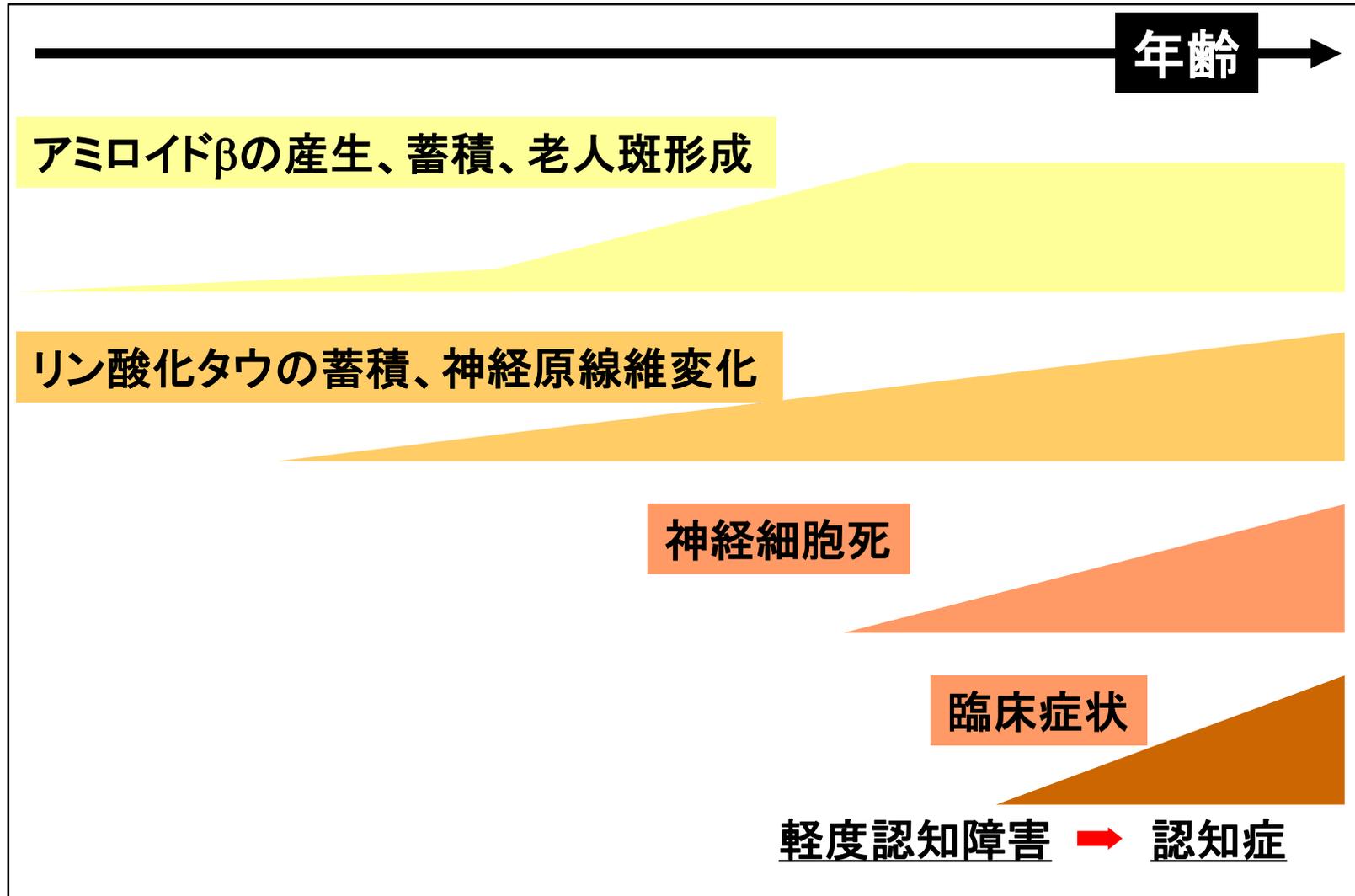
# アルツハイマー病 (AD)

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



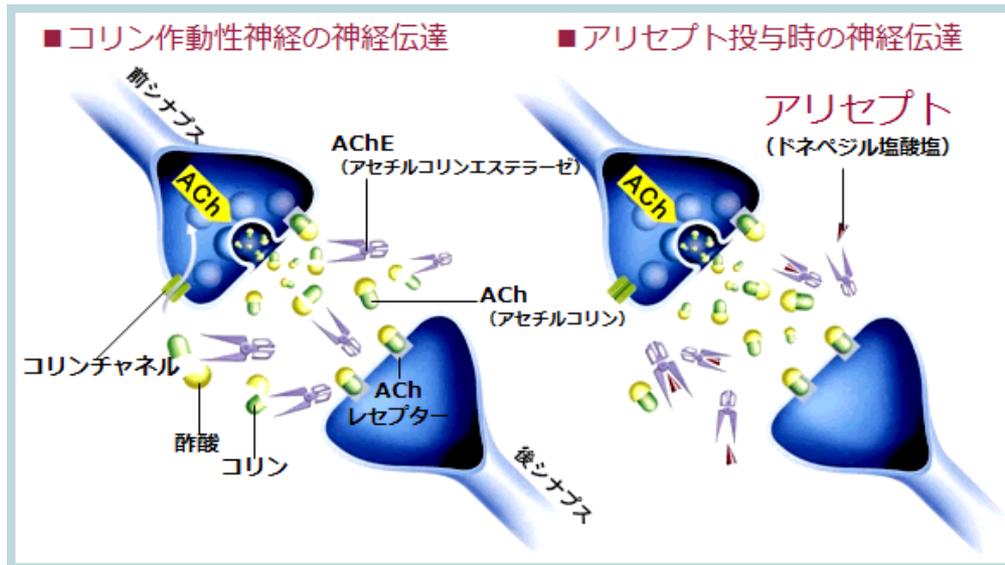
推定患者数(2010年)  
日本:約250万人  
世界:約2000万人

# アルツハイマー病の発症仮説



# アルツハイマー病と治療薬

- コリンエステラーゼ阻害薬  
例：アリセプト（ドネペジル）【エーザイ】

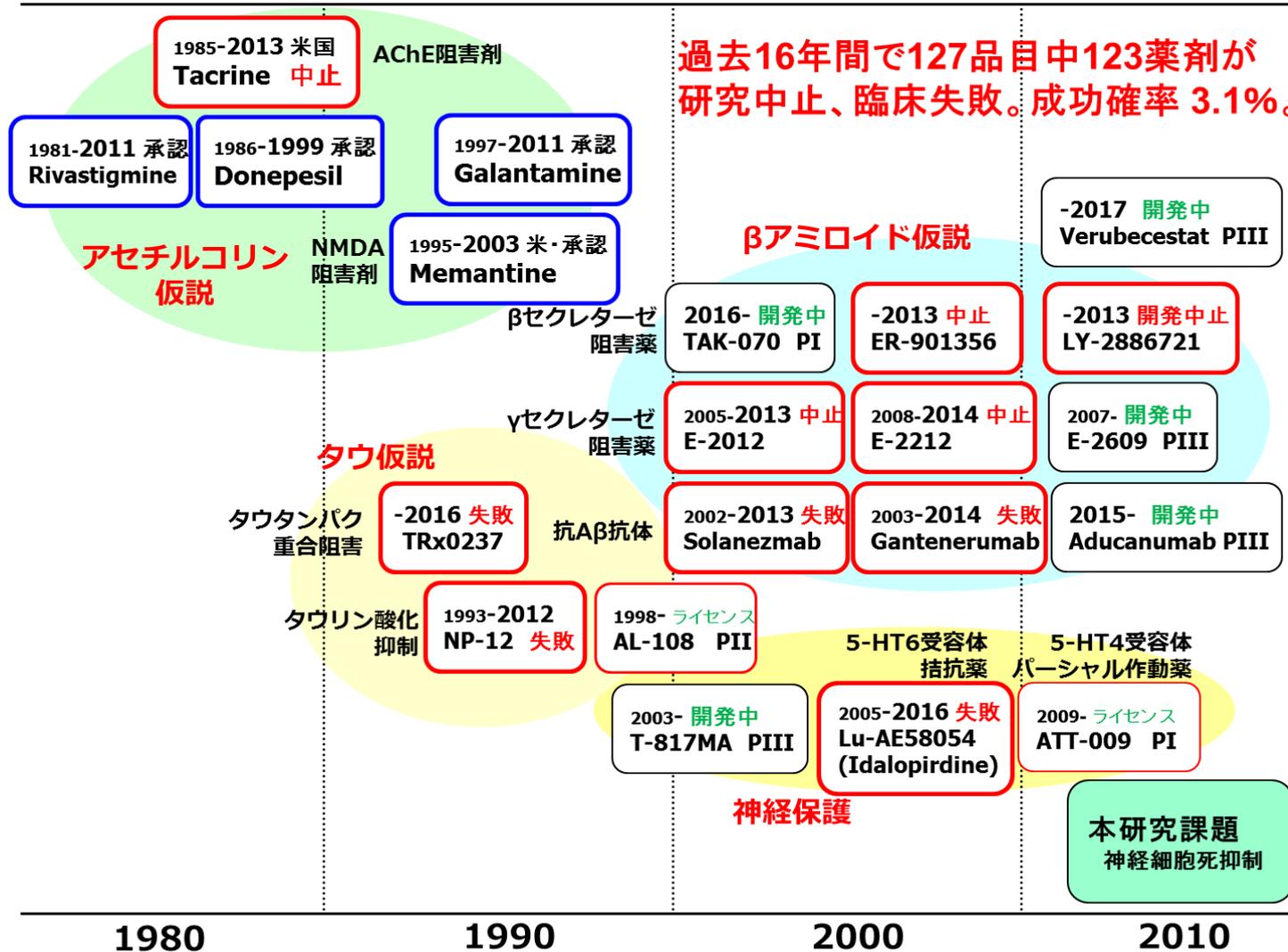


アリセプトHP

- NMDA受容体拮抗薬  
例：メマリー（メマンチン）【第一三共】

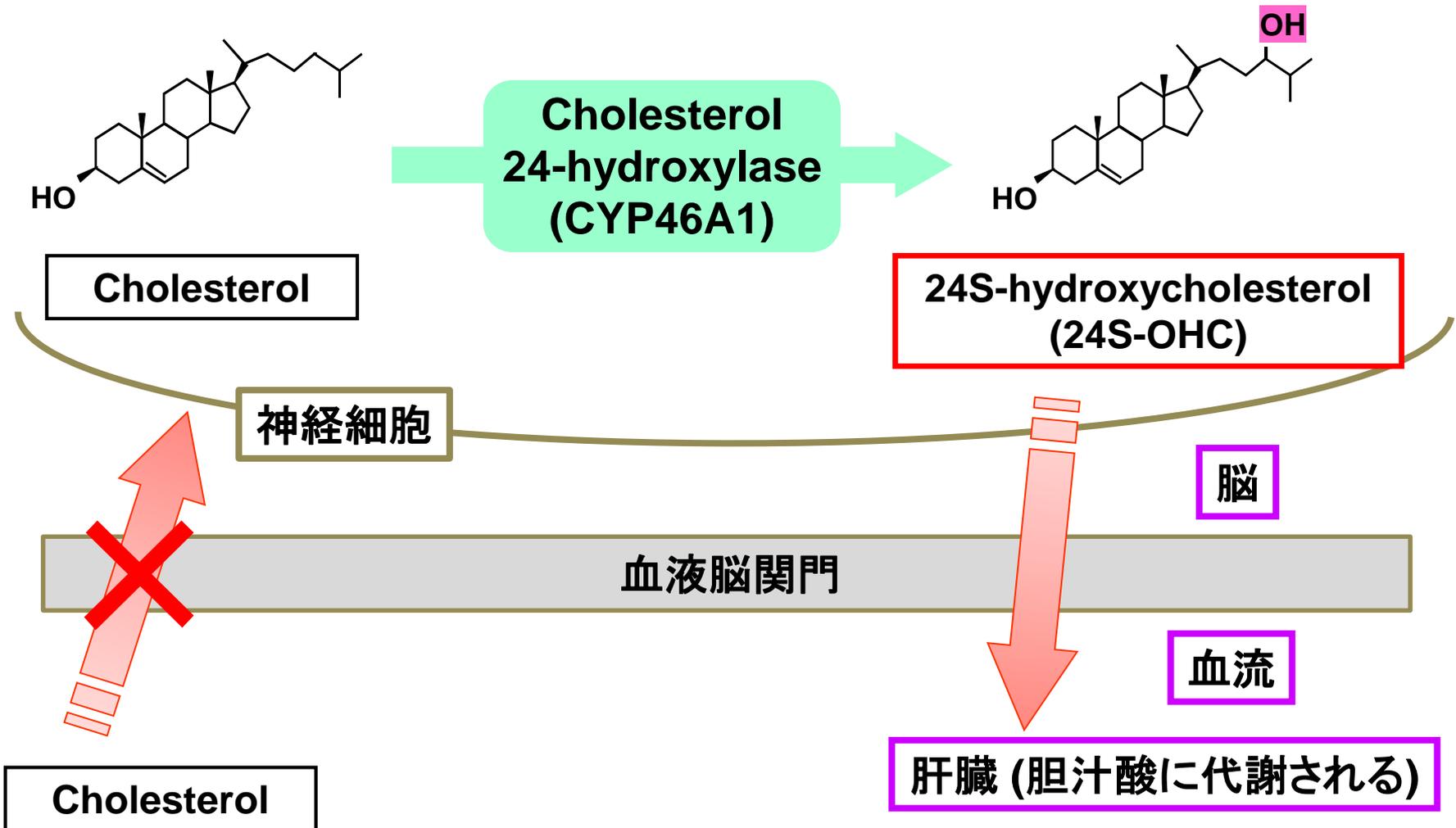
ただし両方とも対症療法であって根治療法ではない

# アルツハイマー病治療薬の patents マップ



治療薬の開発には既存の方法と異なるアプローチが重要

# 脳内コレステロール代謝と24S-hydroxycholesterol

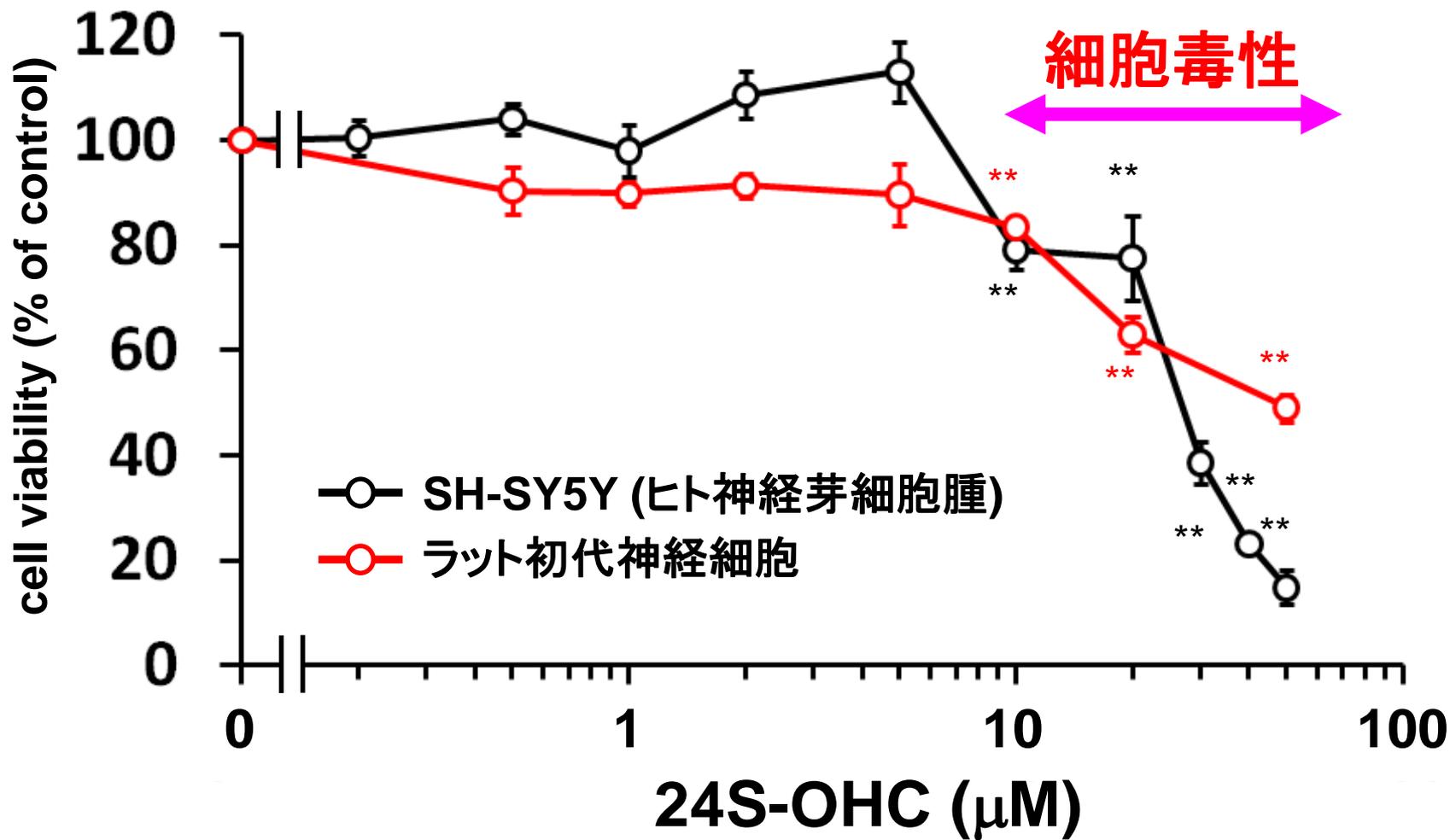


# 24S-OHCとアルツハイマー病との関わり

- アルツハイマー病 (AD) や 脳血管性認知症患者 の血漿中で 24S-OHC が増加している。  
*J. Lipid Res* 41 (2000) 195-198
- AD や 軽度認知症患者 の脳脊髄液中で 24S-OHC が増加している。  
*Neuroscience Lett.* 425 (2007) 78-82
- AD患者 の老人斑周辺で CYP46A1 が高発現している。  
*J. Biol. Chem.* 279 (2004) 34674-34681

24S-OHCの増加がADの発症や進行に関与している？

# 24S-OHCは濃度依存的に神経細胞を傷害する



mean  $\pm$  S.D. (n=3), \*\*p < 0.01 versus control (0  $\mu$ M), Tukey, ANOVA

Yamanaka K. et. al, JBC, (2011) 286, 24666-24673

**24S-OHCは神経細胞毒性を示す**



**AD進行における神経細胞死関与している可能性**



**24S-OHCによる神経細胞障害メカニズムは？**

**アポトーシス？      ネクローシス？**



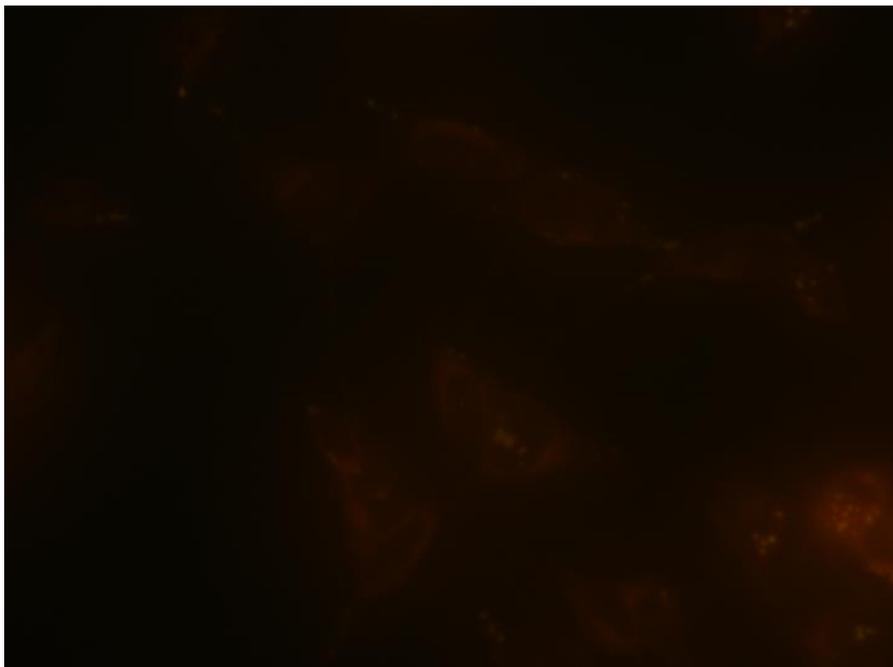
**24S-OHCはネクロトーシス様細胞死を誘導する**

**ネクロトーシスとは・・・**

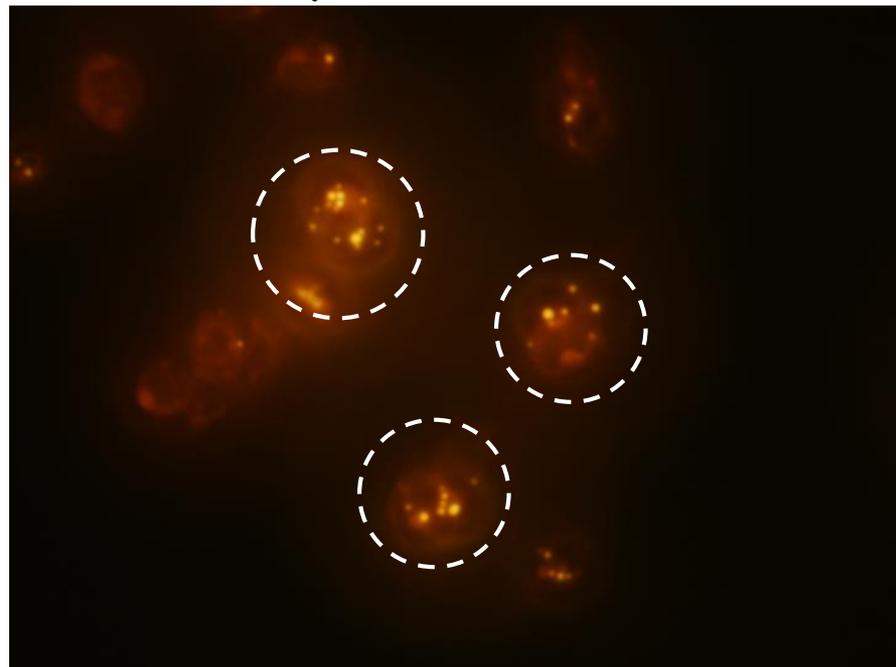
**アポトーシスが抑制された条件下で起きる  
代替的なプログラム細胞死**

# 24S-OHCによって脂肪滴様の構造物が形成される

Control



50  $\mu$ M 24S-OHC



SH-SY5Y cells

## 脂肪滴:

中性脂質 (コレステロールエステル, トリアシルグリセロール等) を貯蔵するリン脂質一重層のオルガネラ

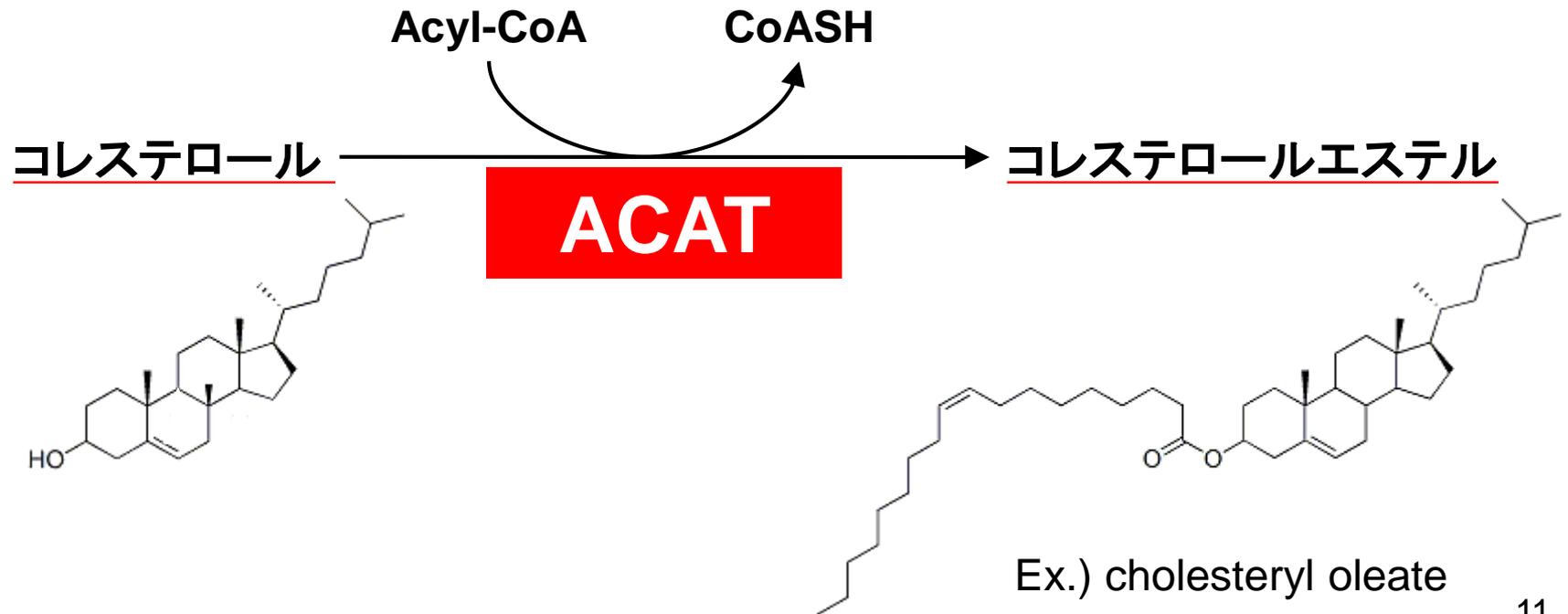
## Nile red染色:

中性脂質に親和性が高く, 脂肪滴に取り込まれて, 蛍光を発する試薬

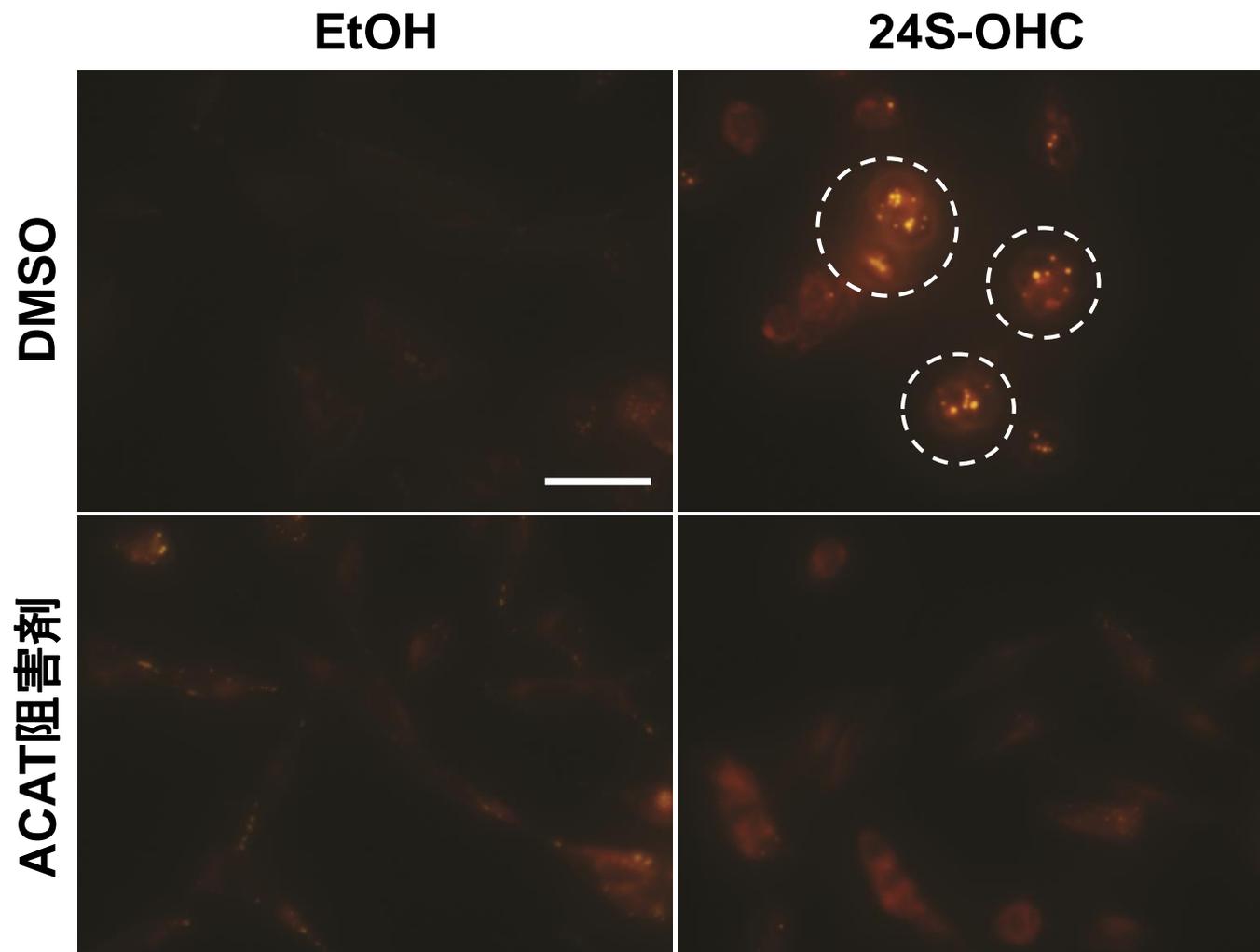
# Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT)

## ACATとは・・・

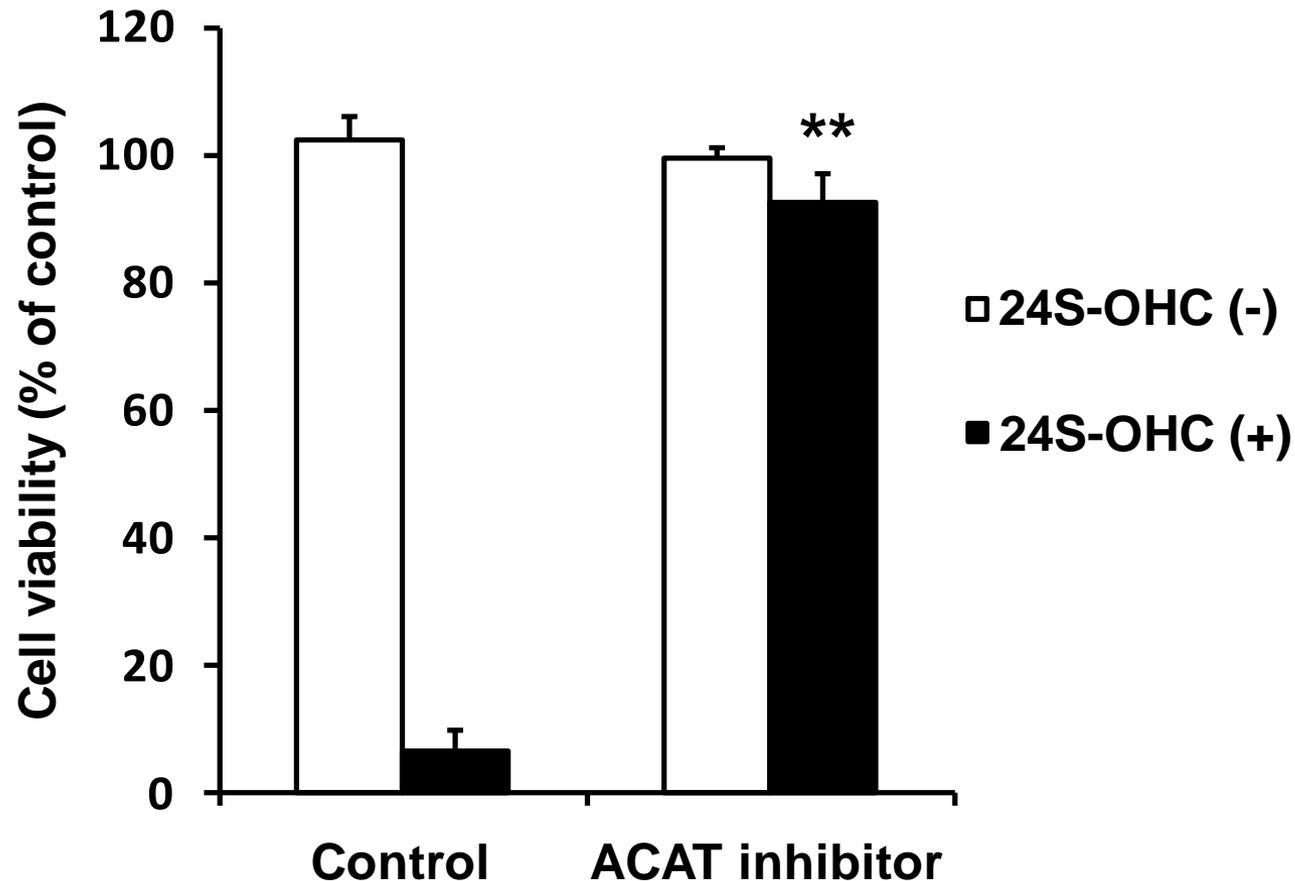
- ・ コレステロールエステル合成を触媒する小胞体に存在する酵素
- ・ ACAT1とACAT2の2つのアイソザイムが存在(脳では主にACAT1)



# 脂肪滴様の構造物の形成はACAT阻害剤によって阻害される



# ACAT阻害剤は24S-OHC誘導性細胞死を抑制する

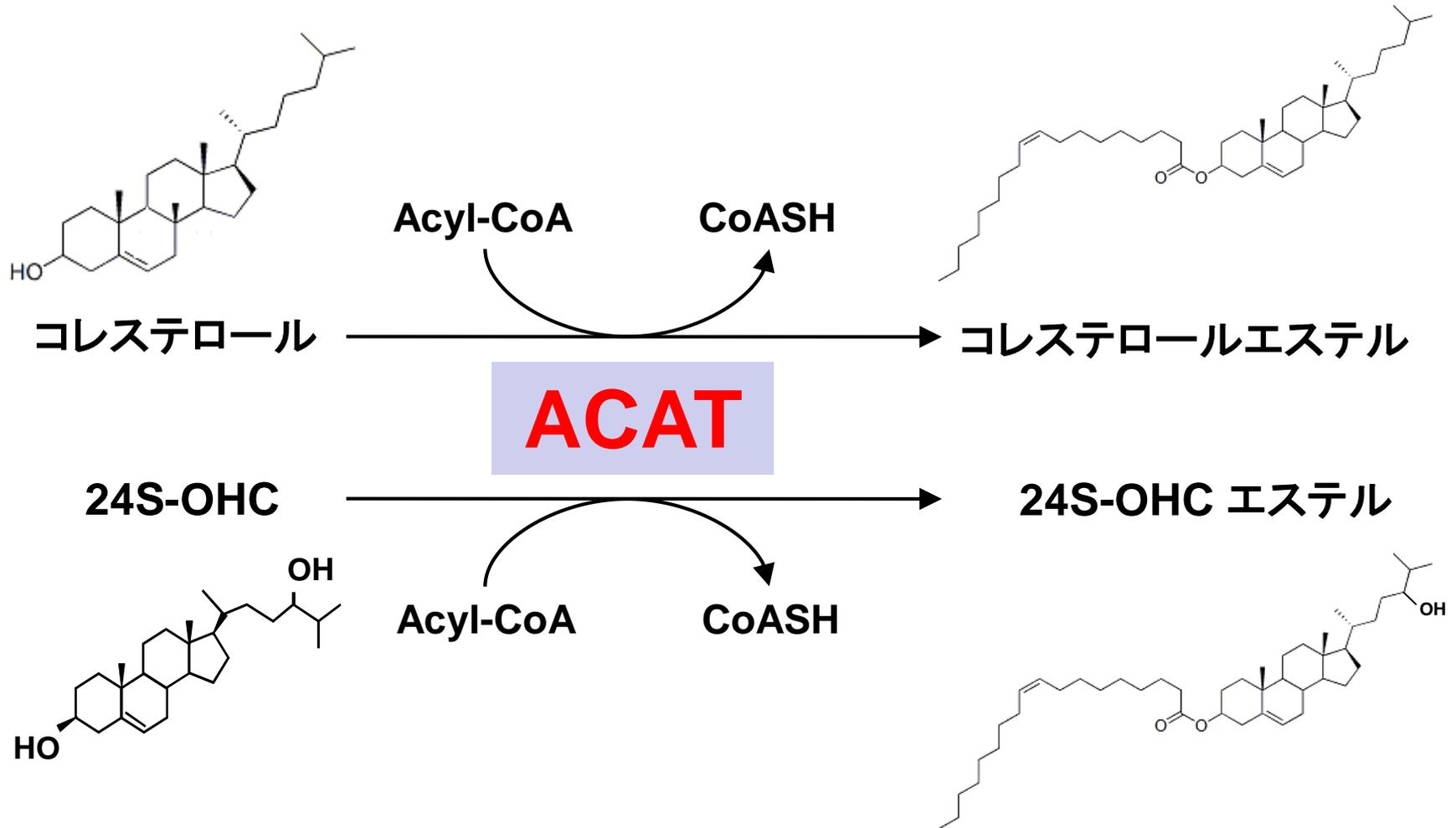


mean  $\pm$  S.D. (n=3), \*\* $p < 0.01$  versus Control + 24S-OHC, Tukey, ANOVA

Yamanaka K *et. al*, Cell Death Dis. (2014) 5:e990

「細胞死抑制剤」特許第6143435号

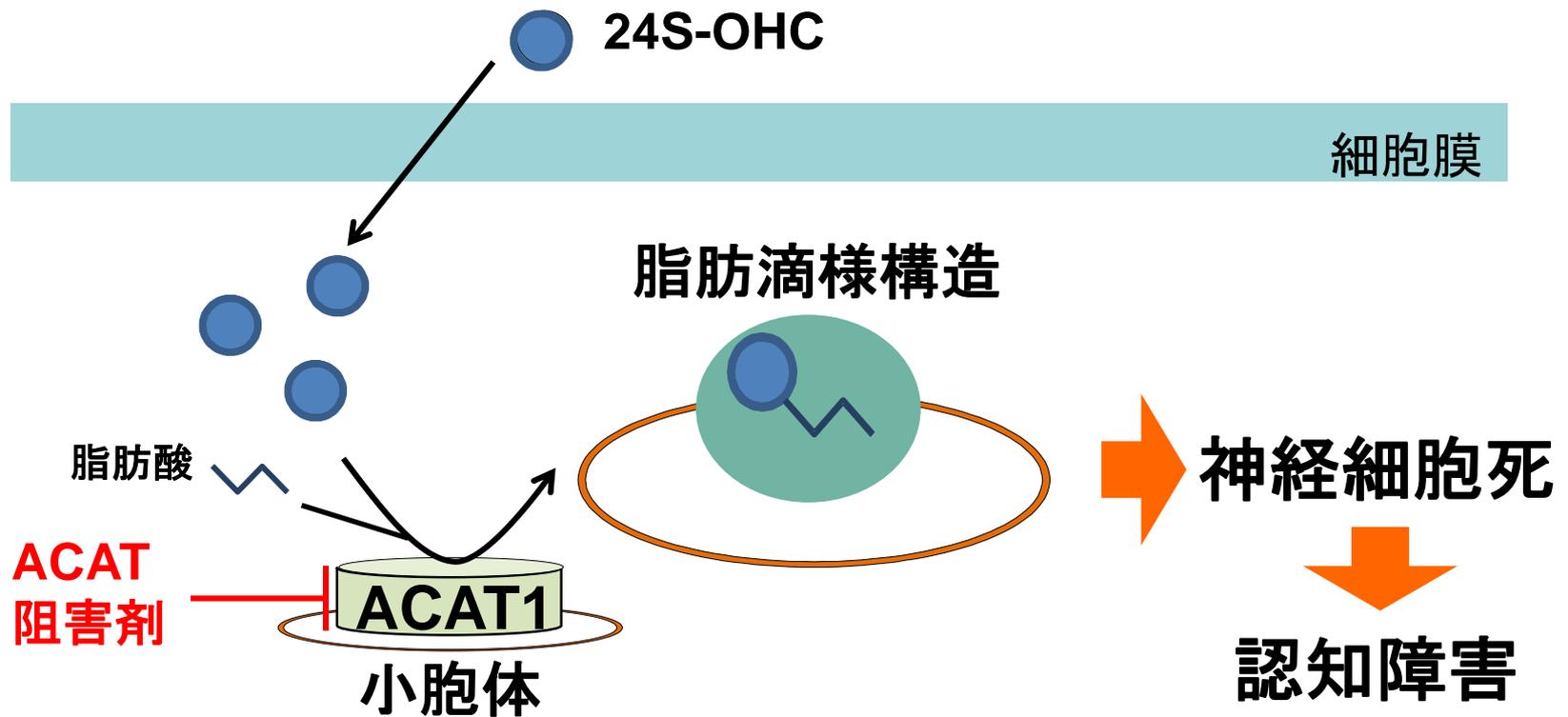
# ACATは24S-OHCも基質とする



Takabe W et al, J Lipid Res. (2016) 50:2005-2014

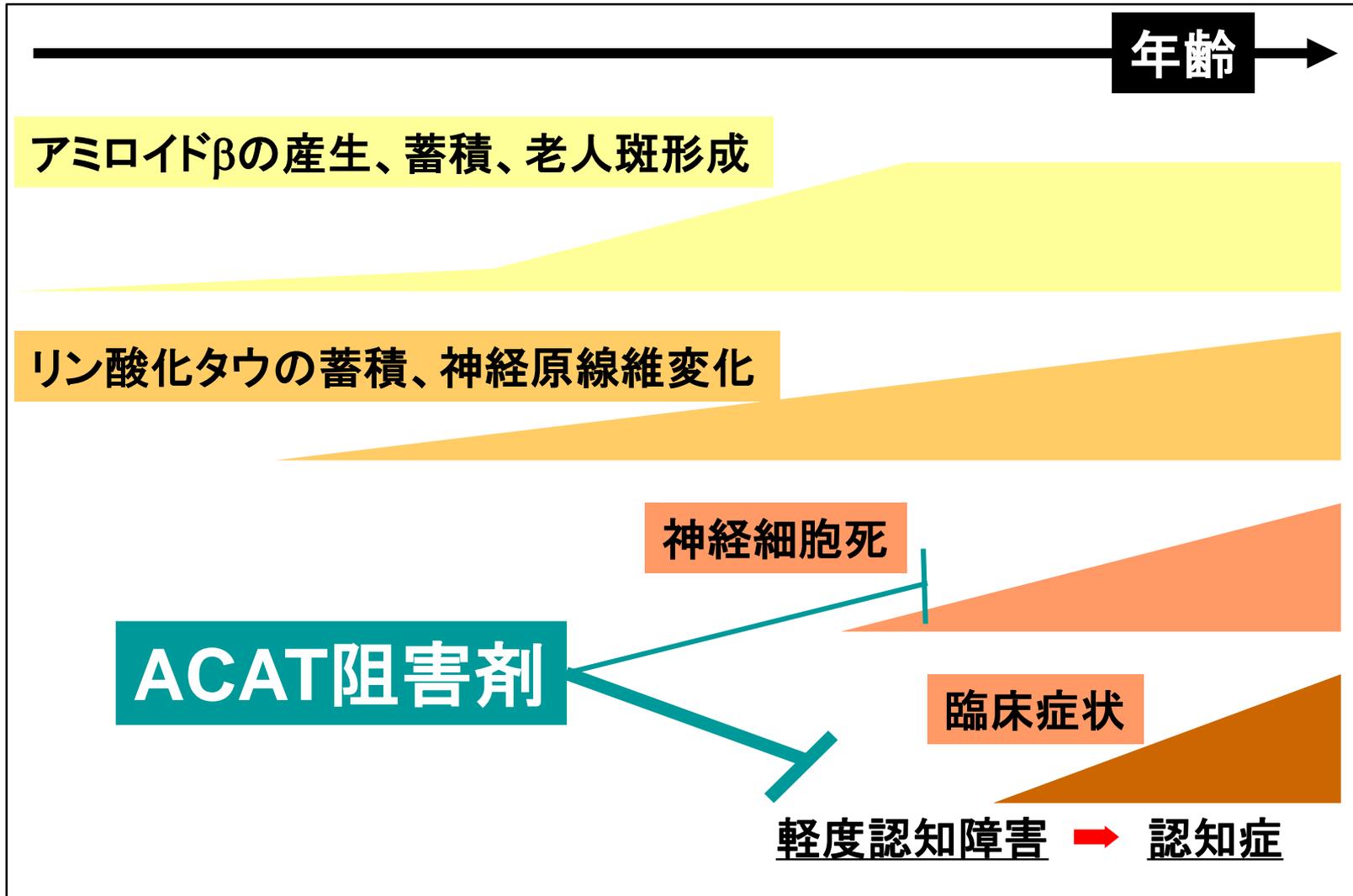
「ヒドロキシコレステロール脂肪酸エステルの検出方法」特開2017-62135

# 24S-OHCによる細胞死誘導機構



Yamanaka K *et. al*, Cell Death Dis. (2014) 5:e990  
Takabe W *et al*, J Lipid Res. (2016) 50:2005-2014  
「細胞死抑制剤」特許第6143435号

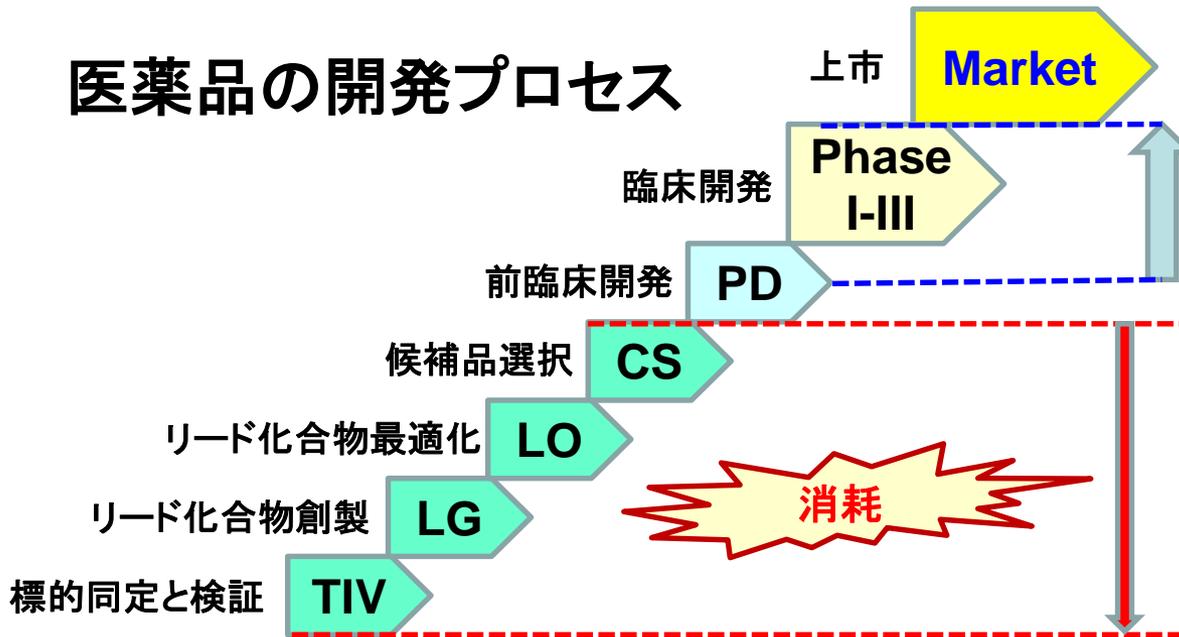
# アルツハイマー病治療薬としてのACAT阻害剤の応用



# ドラッグリポジショニング

ヒトでの安全性と体内動態が既に確認されている既存薬から、新たな薬効を見つけ出し、実用化につなげるという研究手法

## 医薬品の開発プロセス



## ドラッグリポジショニング

開発期間の短縮やリスク軽減、コストダウンを可能にし、成功確率を上げることが期待出来る。

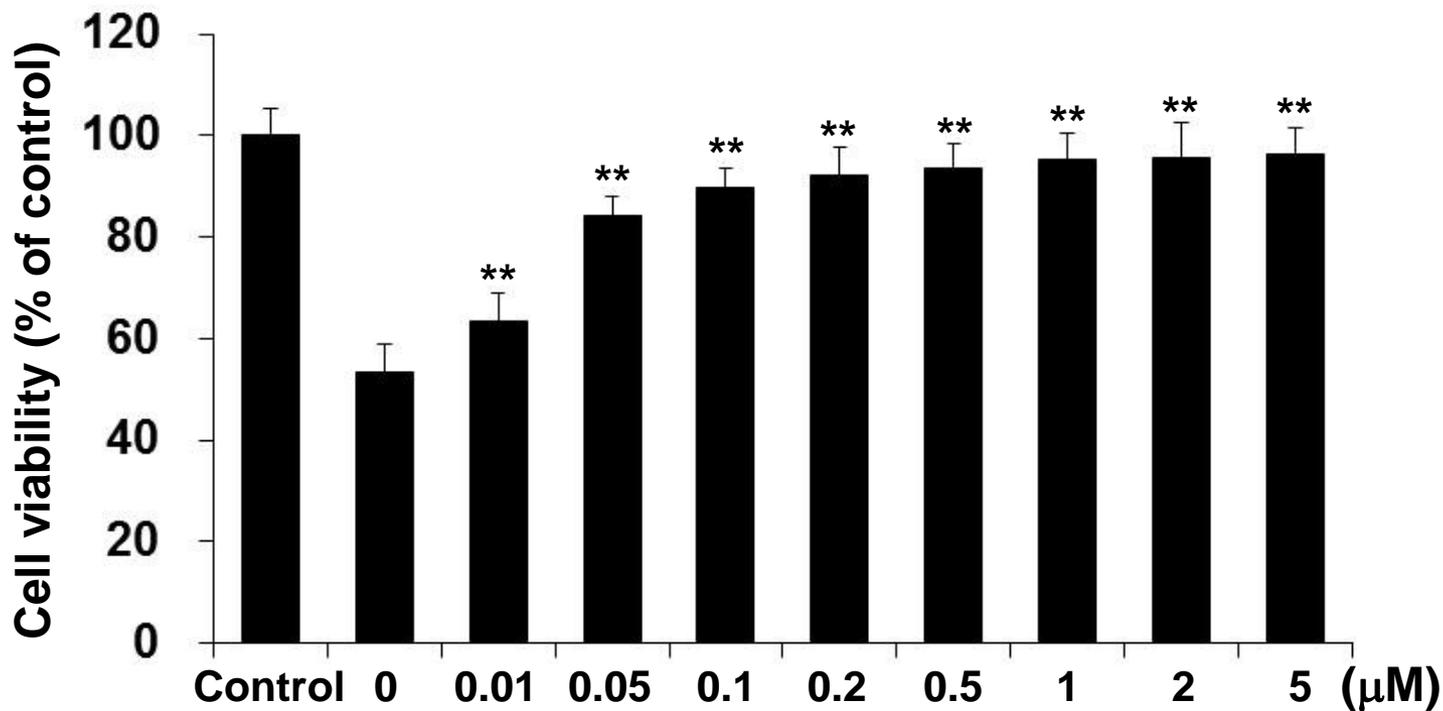
Seed 研究からの開発には膨大な資金と長期間を要し消耗する。

**ACAT阻害剤**: 動脈硬化治療薬として臨床第二相試験までの実績有り

→ AD治療薬としてのドラッグリポジショニング

→ 臨床開発への円滑な移行

# ACAT1選択的阻害剤は24S-OHC誘導性細胞死を抑制する



ACAT1選択的阻害剤  
(興和株式会社)

mean ± S.D. (n=3 x 6),  
\*\**p* < 0.01 versus vehicle+24S-OHC,  
Tukey, ANOVA

[1] JST A-STEP・シーズ顕在化タイプ 2014-2015

[2] JST A-STEP・シーズ顕在化タイプ 2015-2016

[3] 科研費 基盤(C) 2016-2018

## 発表論文・出願

---

- [1] Yamanaka K. *et al*, J Biol Chem, (2011) 286, 24666-24673
- [2] Yamanaka K. *et al*, Cell Death Dis, (2014) 5:e990
- [3] Vo DK. *et al*, Steroids, (2015) 99, 230-237
- [4] Noguchi N. *et al*, FRBM, (2015) 87, 366-72
- [5] Shibuya K. *et al*, Bioorg Med Chem, (2016) 24, 2559-2566
- [6] Takabe W. *et al*, J Lipid Res, (2016) 57, 2005-2014
- [7] Nakazawa T. *et al*, JSBMB, (2017) 169, 69-76
  
- [8] 「細胞死抑制剤」 特許第6143435号
- [9] 「ヒドロキシコレステロール脂肪酸エステルの検出方法」 特開2017-62135
- [10] 「経鼻投与用医薬組成物」 特願2016-222605

# アルツハイマー病克服に向けた本発明の貢献

アルツハイマー病のない健康長寿社会の実現

経済的貢献 ・ 社会的貢献

- ACAT阻害剤によるアルツハイマー病の根本的治療
- 24S-OHCエステル体測定でアルツハイマー病早期発見