

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		革新的技術を活用し、加齢による脳機能低下と異常蛋白蓄積につながる病理過程の上流を追求・解明し、認知症の血液診断マーカーと治療薬を開発する（アミロイド蓄積に先行する膜脂質の変動を標的とするアルツハイマー病先制治療薬の開発）
機関名		国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
研究開発	所属 役職	研究所長 認知症先進医療開発センター長
担当者	氏名	柳澤 勝彦

2. 研究開発成果の内容

①ヒト剖検脳より調製した神経突起末端膜標品の解析

平成 26 年度までに行ったヒト脳を対象とする神経突起末端膜(シナプス膜)の脂質化学的解析の結果を総括し、ヒト脳内においてアミロイド蓄積を好発する楔前部においては、アミロイド形成の内因性の「種」である GAB 形成誘導性の脂質組成変化が確認され、脳老化ならびに未だ解明されていない脳領域特異的神経細胞膜形成特性がアミロイド蓄積に重要な役割を果たしている可能性を考察した。尚、上記研究成果の論文化は平成 26 年度末に終了した。

②アミロイド形成誘導性のガングリオシド結合型 AB (GAB) を標的とする低分子化合物の探索ならびにリード化合物の最適化

1) 最適化

平成 26 年度末に見出したリード化合物の最適化を行った。見出されたリード化合物はヒット化合物に比べ *in vivo* での薬物動態のプロファイルが大幅に改善したものの、代謝安定性と溶解度は依然不十分なままであった。強い活性を保持しつつ溶解度、蛋白結合率、及び代謝的安定性を改善した化合物の獲得を目指し、以下の 2 つの戦略に基づき新規化合物のデザインと合成を繰り返し行った。A) 強い活性を保持しつつ、溶解度、蛋白結合率の改善を目指した水溶性置換基の導入、B) 強い活性を保持しつつ、代謝的安定性改善を目指した化合物の合成。

新規化合物のデザインには QSAR 解析によって得られた推算式を活用し活性予測を行った上で、優先順位の高い化合物から合成に取り掛かった。その結果、一定のプロファイル改善を示した複数の化合物を獲得できた。

2) GAB への結合様式の情報取得

大学共同利用機関法人自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンターの協力を得て、NMR 解析による当該化合物の GAB への結合様式の情報取得を目指し検討を行った。当該化合物は AB 単体には結合しないものの、lysoGM1 と AB から形成される GAB 様の複合体とは結合するとの情報が得られた。しかし GAB 本体との結合に関する情報は未だ得られていない。

3) 薬物動態の評価及び安全性の評価

1)で得られた化合物の内プロファイル改善を示した化合物に関し、*in vivo*での脳移行性を含めた薬物動態試験や初期安全性試験を行った。

4) 病態モデルマウスでの薬効評価

1)及び3)で得られた化合物を現在、アルツハイマー病病態モデルマウスにて薬効を評価中である。

5) 物質特許出願

約 250 化合物を含む物質特許を出願した。