

## 長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告

### アルツハイマー病治療薬としての非環式レチノイドのポテンシャル探索 (30-37)

主任研究者 小縣 綾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (流動研究員)

#### 研究要旨

レチノイドは、ビタミン A の活性本体である all-trans-レチノイン酸 (ATRA) とそれと同等の活性を示す化合物の総称である。ATRA は、生体内において、細胞の増殖・分化、生体の恒常性維持、形態形成に関わる重要な生体内ホルモンであり、日本においては白血病治療薬として用いられている。近年、ATRA を含むレチノイドに、アルツハイマー病に対する薬理効果が報告され注目を集めている。すなわち、レチノイドが標的とする核内受容体の活性化によって、アミロイド B の産生や凝集が減少し、さらに、マイクログリアの貪食能が亢進することが報告されている。しかし、ATRA は光に不安定であり容易に構造異性化するため、治療薬として有用性に乏しいと考えられる。そのため、類似の構造を有し化学的に安定な構造である非環式レチノイドのアルツハイマー病治療薬としてのポテンシャルを探索する。

今回、研究協力者らが ACR の  $^{11}\text{C}$  標識体の合成に成功した。そして、ラットおよびサルに  $^{11}\text{C}$  標識 ACR を投与後、陽電子断層撮像法 (PET) を実施したところ、高い脳内放射能を観察することができた。これは、ACR の高い脳内移行性を示唆するものであるが、血中・脳内における放射能を有する化合物の構造は明らかではないため、血中及び脳内における代謝物分析により検証する必要がある。さらに、ACR はアルツハイマー病に対して ATRA と同様の薬理作用があるか明らかではないため、本研究では ACR の脳内移行性と薬理作用を詳細に評価する。

#### 主任研究者

小縣 綾 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 (流動研究員)

#### A. 研究目的

ATRA や ACR などのレチノイド類は、主になん領域で抗癌剤として研究が進められている生体内ホルモンであるが、アルツハイマー病治療薬としての可能性も秘めている。

特に、ATRA はアルツハイマー病モデルマウスにおいてアミロイド $\beta$ の蓄積の減少や認知機能の回復が認められている (Yun Ding, et al., *J. Neurosci.*, 2008)。ACR は、その ATRA と比較して光に対して化学的に安定な構造であり、安価で安定した供給が見込まれるため、ATRA と同等の薬理作用が認められれば、アルツハイマー病治療薬の候補化合物としてより有用である可能性があると考えらる。本研究では、ACR の脳内移行性と薬理作用を詳細に評価することで、ACR のアルツハイマー病治療薬としてのポテンシャルを探索することを目的とする。

## B. 研究方法

本研究は以下の 3 つの項目について評価を実施する。本年度は、そのうち ACR の  $^{11}\text{C}$  標識体を用いた PK 評価について実施した。

### ACR の $^{11}\text{C}$ 標識体を用いた PK 評価

研究協力者らが脳内への ACR の取り込み量や安定性を評価し、部位特異的集積の有無を解明することを目的とし、ACR の  $^{11}\text{C}$  標識体を合成に成功している。そのため、この  $^{11}\text{C}$  標識 ACR をラット (CrI:cd(SD)rat, 9 週齢, male) 及びアカゲザル (放医研にて実施) に静脈投与し PET 撮像を実施することで、その脳内移行性を評価する。 $^{11}\text{C}$  標識 ACR を SD ラットに投与後、経時的採血及び radio-HPLC を用いて血中及び脳内の代謝物を分析することで、脳内で観察された放射能が ACR に由来するかを同定する。

### ACR の *in vitro* 薬理評価

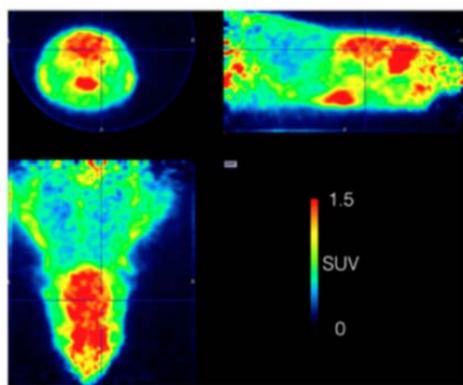
ACR が他のレチノイド類と同等の薬理作用を示すか評価する。まず、幹細胞における神経細胞への分化誘導能を ATRA と同等に示すかを評価する。その後、初代培養神経細胞や器官培養細胞において幼若細胞の軸索の伸長やシナプス形成への影響、APP の切断パターンや $\alpha$ 及び $\beta$ セクレターゼの遺伝子発現量への影響を検証する。

### モデル動物を用いた薬理評価

ACR にアルツハイマー病治療薬としての可能性が見出せた場合に実施する。APP knock-in マウスに、ACR を慢性投与することでアミロイド $\beta$ の蓄積の抑制効果を検証する。

### (倫理面への配慮)

本研究における動物実験は、「動物の愛護及び管理に関する法律」や指針、ガイドラインに基づき、当センター動物実験取扱規定を遵守し、実施した。また、本研究における動物実験は国立長寿医療研究センター 実験動物倫理委員会の承認を得た (平成 30 年度承認番号動 30-13)。



Average image (20–60 min)  
図 1. PET 画像 (ラット, 脳)

### C. 研究結果

研究協力者らが合成した  $^{11}\text{C}$  標識 ACR をラット及びアカゲザルに静脈投与し PET 撮像を実施した。その結果、ラット及びアカゲザルの脳内において高い脳内放射能が観察された (図 1)。また、この高い脳内放射能が  $^{11}\text{C}$  標識 ACR であるかを検証するため、ラットの血中及び脳内の代謝物分析を実施する。その前段階として、ACR の HPLC 分析条件の検討を実施し、分析条件を最適化した (Inertsil ODS-4,  $10 \times 150$  mm, UV = 300 nm, 95%  $\text{CH}_3\text{OH}$ /酢酸緩衝液 = 95/5)。

### D. 考察と結論

$^{11}\text{C}$  標識 ACR をラット及びアカゲザルに静脈投与し、PET 撮像を実施したところ、脳内において高い脳内放射能が観察された。この結果から、ACR がヒトにおいても高い脳内移行性を有することが期待される。しかし、脳内で観察された放射能が代謝物ではなく、ACR であることを示す必要があるため、ラットの血中及び脳内の代謝物分析を実施する。そのための分析条件の最適化が完了したため、早急に代謝物分析を実施し、脳内放射能が ACR であることを確認した後に、*in vitro* での薬理評価を実施する。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし