

WEB 開催

【第 115 回】

CAMD 報告会

(Center for Development of Advanced Medicine for Dementia)

ケミカルジェネティクスを用いたアルツハイマー病疾患修飾薬の開発

創薬モデル動物開発室

津田 玲生 室長

2020年10月8日(木) 16時00分～

Web 配信により開催します。

参加方法は、メール及び WebOffice の回覧で事前にお知らせします。

最近、エーザイと米国バイオジェン社が共同開発しているアデュカヌマブという抗アミロイド β ($A\beta$) 抗体薬が、アルツハイマー病 (AD) の進行を部分的に遅らせることができる、世界で初めての「AD に対する疾患修飾薬」として、FDA の最終審査に入っている。この報告は、AD 治療薬開発において、 $A\beta$ を標的とする戦略の正しさを支持する結果として受け取られている。一方で、抗体薬は薬価が高く、効果も微弱であることから、長期間の投与が予想される AD に対する治療戦略としては、依然として低分子化合物による治療薬の開発が求められている。これまで、国内外の製薬企業および研究機関では、 $A\beta$ を標的とした低分子治療薬の開発が行われてきたが、開発に成功した例は無い。その要因の一つとしては、従来の AD 治療薬開発は試験管内もしくは培養細胞を用いた研究が中心であったことから、シナプス機能低下を基本単位とする *in vivo* における AD の病態が十分に反映されていなかった可能性が考えられている。

当研究室では、シナプス機能低下を反映したモデル動物としてショウジョウバエとマウスを用いて、AD 治療薬開発に資する解析系を独自に構築してきた。これまでに、この解析系を用いた天然物ライブラリーの検索から、Epicatechin gallate (ECG) の同定に成功している (特願 2020-62873)。しかし、ECG は血液脳関門 (BBB) の透過性が低いことが予想されたことから、ECG 自体による薬剤開発を断念し、ECG の作用メカニズムから出発した、新たな発想に基づいた薬剤開発に取り組んだ。その結果、約 400 万化合物の中から 8 個の化合物に絞り込むことに成功した。これらをショウジョウバエモデルに投与して検定を行った結果、3 つの化合物に $A\beta$ の毒性効果を抑制する活性が認められた。これらは、BBB に対する高い透過性が予想されたことから、現在、マウスモデルに投与することにより作用検定を進めている。本報告会では、当研究室で取り組んでいる複数の研究プロジェクトの中でも、AD 治療薬開発に関して詳しく説明したい。