

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	神経変性疾患治療薬としての脳内移行性を有す acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1 選択的阻害剤の開発
プロジェクトリーダー	興和株式会社
所属機関	
研究責任者	浦野泰臣（同志社大学）

1. 研究開発の目的

高齢化が著しい日本社会において、認知症の増加への対策は喫緊の課題である。本プロジェクトでは、興和(株)が有する acyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1 (ACAT1) 選択的阻害剤(K-604)の脳輸送法の開発や脳移行性類縁体のスクリーニング、さらに細胞死および A β 産生抑制の評価を行い、A β 産生および神経細胞死の両方を併せて抑制可能なアルツハイマー病の根本的治療薬の開発を目標とする。

2. 研究開発の概要

①成果

本プロジェクトでは脳移行性類縁体のスクリーニングにより脳特異的酸化ステロールである 24S-hydroxycholesterol (24S-OHC) 誘導性神経細胞死を抑制可能な化合物を 12 個選出した。特に効果の強かった 3 化合物と K-604 について A β 産生抑制効果を確認したところ、約 50%阻害を示す類縁体を選出できた。

また経鼻 DDS 法による K-604 脳内移行性評価においては K-604 の多酸性塩基化合物という化学構造の特徴を生かし、希塩酸水溶液で具体的な脳内移行性を実証した。更に各種有機酸媒体への検討で溶解度の増大に伴う脳内暴露の増大も実現し、経口投与と比較し効率的な脳内薬物送達法として確立した。

研究開発目標	達成度
① <i>in silico</i> 評価システムを用いた K-604 類縁体の血液脳関門透過性評価	①所有する ACAT 阻害化合物ライブラリーより供与可能な 560 化合物の化学構造式について StarDrop™ の血液脳関門透過性評価(BBB Category 解析)を実施し、BBB Category が陽性となる化合物 111 化合物を選択した。 <u>達成度 100%</u>
② K-604 類縁体の 24S-OHC 誘導性神経細胞死阻害活性評価	②24S-OHC 誘導性細胞死抑制効果を指標に類縁体のスクリーニングを行い、nM 単位でも有効な 12 化合物を同定し、特に強い効果をもつ 3 化合物を以後の解析に用いることとした。3 化合物は脂肪滴様構造の形成も阻害した。 <u>達成度 100%</u>
③ <i>in vitro</i> 再構成系による候補物質の血液脳関門透過性試験	③選択した K-604 類縁化合物は難溶性で析出し易く、脳側に化合物は検出されなかった。 <i>In silico</i> 予測とは反し、K-604 は脳側に透過し検出された。 <u>達成度 70%</u>
④ ACAT1 選択的阻害剤による A β 産生抑制能の評価	④K-604 や類縁体を添加し 24 時間培養した細胞について、培養上清に分泌された A β や APP 代謝産物の産生を解析した。その結果 10 μ M の処理により約 50%A β 産生を抑制出来る類縁体を選出された。 <u>達成度 100%</u>

⑤経鼻 DDS 法による K-604 脳内移行性評価	⑤K-604 の 0.01N 塩酸水溶液 10 μ L を経鼻投与したところ、120 分後でも脳内で薬物が検出でき、また、単回投与と連続投与で薬物動態に差異はなかった。経口投与と比較し、経鼻投与は約 90 倍の脳内への薬物送達効果を示した。また、希塩酸水に代わるヒアルロン酸、グルコン酸、クエン酸水溶液では 3 倍の溶解度の増大に応じた相応の薬物脳内暴露を実現し、再現性のある安定した DDS 法として確立できた。 <u>達成度 100%</u>
----------------------------	---

②今後の展開

本課題の成果として、ACAT1 の選択的阻害剤 K-604 や選出された脳移行性類縁体が、脳特異的酸化ステロールである 24S-OHC 誘導性神経細胞死に対する抑制効果、 $A\beta$ 産生阻害効果の両方の効果をもつことが示された。すなわち K-604 や類縁体はアルツハイマー病に対するマルチターゲット治療薬になる可能性が示唆されている。また経鼻投与による脳へ効果的に ACAT1 選択的阻害剤を輸送する方法の開発に成功した。そこで次申請課題では、アルツハイマー病モデルマウス等を用いた前臨床試験により、ACAT1 選択的阻害剤の治療薬としての有効性や安全性の評価を進めることを目標とする。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

神経変性の誘発因子の産生抑制と細胞傷害作用の阻害の双方をもつ治療薬の創出を目指した狙いが達成された。また、経鼻 DDS 法により K-604 の脳内移行性を確認したことは評価できる。今後の開発計画は合理的で実行可能性は高いと推測され、これまでに開発されたことのない、高効率に $A\beta$ による脳障害を抑制する治療薬の創出が期待される。