

GS03-4 アルツハイマー病治療候補薬 SAK3 のアミロイド β 凝集抑制作用と体内動態

○泉 久尚¹, 篠田 康晴¹, 福永 浩司¹

¹東北大院・薬・薬理

私達はこれまでに、アルツハイマー病治療候補薬である ST101 (spiro[imidazo[1,2-a] pyridine-3,2-indan]-2(3H)-one) が T 型電位依存性 Ca^{2+} チャネル (以下 T 型 Ca^{2+} チャネル) 活性化を介し、認知機能を改善することを報告した。米国で行われた臨床試験第 II 相において ST101 の単独投与による効果の弱さが問題になったことから、私達は spiroimidazopyridine 誘導体の最適化を行い、より T 型 Ca^{2+} チャネル活性化作用の強い SAK3 を創製した (PCT/JP2013/51388)。本研究ではアルツハイマー病の症状に対する SAK3 の効果を AD モデルマウスである APP23 マウスを用いて検討した。さらに、SAK3 の安全性試験のための血漿中動態測定系を構築した。

12 ヶ月齢の APP23 マウスに認められる学習記憶障害は SAK3 の 3 ヶ月間の慢性経口投与により有意に改善された。さらに、ELISA 法及び免疫染色法による検討を行ったところ、SAK3 の 3 ヶ月間の慢性経口投与は APP23 マウスの脳内におけるアミロイドベータ蛋白質の量を有意に減少させ、その沈着を抑制した。次に、LC/MS/MS を用いて SAK3 の高感度定量系を確立し、ラットにおける SAK3 血漿中濃度推移を測定した。また、SAK3 の水中及び血漿中での安定性を確認した。本研究により、SAK3 のアルツハイマー病治療薬のリード化合物としての薬効を明らかにすると共に、その体内動態を測定することによって創薬への大きな一歩を踏み出すことができる。