

GS03-6 新規アルツハイマー病治療薬 SAK3 臨床開発のための薬効及び薬物動態試験

○佐藤 恵太¹, 泉 久尚¹, 福永 浩司¹

¹東北大院薬

私達は T 型カルシウムチャネルがアルツハイマー病治療の標的であることを見出し、その活性化薬である SAK3 を開発した。SAK3 は海馬におけるアセチルコリン(ACh)の遊離促進作用を有し、認知機能障害モデルマウスで認知機能を改善する。本研究では、創薬に向けた非臨床研究としてアルツハイマー病モデル (APP23) マウスを用いて SAK3 の認知機能改善作用を確認した。さらに、LC-MS/MS を用いた SAK3 の高感度定量法確立と薬物動態試験を実施した。SAK3 を経口投与後に、マウス・ラットにおける血中動態と脳内動態を測定した。SAK3 血中濃度は経口投与後 0.5 時間後に最高濃度に達し、その後速やかに体内より消失した。脳内動態の検討では、夾雑ピークの存在により SAK3 の定量を行うことが困難であったため、SAK3 の重水素同位体を用いて検討を行った。その結果、SAK3 重水素同位体は脳内において 0.5 時間後に最高濃度に達し、24 時間後にはほとんど消失した。SAK3 重水素同位体が脳内で最高濃度に達する時間は、マイクロダイアリス法で測定した海馬での ACh 遊離作用と行動試験での認知機能改善効果発現と時間的に一致した。次に、行動薬理試験により SAK3 の認知機能改善効果を検討した。10 ヶ月齢の APP23 マウスに SAK3 を 3 ヶ月間投与すると、脳内 A β の凝集体形成は有意に抑制された。同時に、新規物体認識試験により評価した認知機能も有意に改善された。本研究により SAK3 が脳内に移行し薬理作用をもたらしていることが確認できた。本研究は AMED の支援により実施された。