



**医**学生物学研究所、国立長寿医療センターのGM1ガングレオシド結合型アミロイドβ蛋白 (GM1-Aβ) に対する抗体である4396C抗体 (1) は、アミロイドの繊維の形成を抑制しアルツハイマー型認知症 (アルツハイマー病) 治療剤として有用である<sup>1)</sup>。

アルツハイマー病の病理変化の特徴の1つとして、老人斑と呼ばれる蓄積物の形成が提唱された。

その後、老人斑はアミロイドβ蛋白 (Aβ) が凝集して沈着したものであることがわかった。Aβはアミロイド前駆蛋白質 (APP) からβセクレターゼ、γセクレターゼによって切り出される。

一方、アルツハイマー病の脳ではGM1ガングレオシド (GM1) に結合することでAβの沈着が開始することがわかった<sup>2)</sup>。

GM1によるアミロイド繊維形成開始の分子機構を解明する目的で、GM1結合型Aβを認識する抗体を作製し、可変領域を有するIgG型抗体の (1) を得ることに成功した。

GM、コレステロール、スフィンゴミエリンを含有させたraftsと類似する脂質組成のリポソームを作製し、(1) がリポソーム中のGM1と結合したAβを認識することを検討したところ、特異的な結合が認められた。また、このリポソーム存在下のアミロイド繊維の形成に対し、(1) は特異的かつ濃度依存的阻害効果を示した。他方、既存の抗Aβ抗体はアミロイド繊維形成を阻害せず、また他の既存の抗Aβ抗体は新たに形成されたアミロイド繊維の端に結合した。これらの結果は、GM1結合型Aβはアミロイド繊維形成の種 (シード) として機能する「シーディング仮説」を支持するものであった。

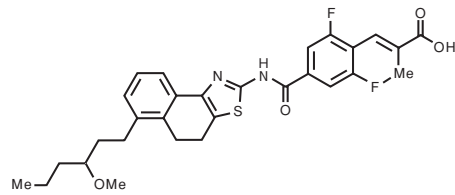
(1) は、既存の抗Aβ抗体と異なりこのシードに対して特異的に結合することから、(1) の構造がアルツハイマー病の診断や治療に有効と考えられた。

**塩**野義製薬の低分子トロンボポエチン受容体アゴニストである (構造式2) は、経口投与で血小板産生調製作用を有し、血小板減少症治療剤として有用である<sup>3)</sup>。

ヒトトロンボポエチン (TPO) 受容体遺伝子を

BaF-B03細胞に導入したTPO依存性細胞株BaF/hTPORを用いて、ヒトTPOの最大応答性を示す (2) の濃度を求めた。

その結果、(2) はED<sub>50</sub>値0.00227 μMでTPOアゴニスト作用を示した。



(2)

**ワ**ン・ステーションのロタキサン化合物である [2][bis(2,3,5-dimethylphenylcarbonyloxy)ethyl] ammonium trifluoromethanesulfonate]-[dibenzo-24-crown-8]rotaxane (構造式3) は、癌細胞増殖抑制作用を有し抗癌剤として有用である<sup>4)</sup>。

(3) はアミド型[2]カテナンと呼ばれる化合物の一種で、共有結合していない2つの分子環が鎖のように連結した構造を有している<sup>5)</sup>。

カテナン (catenane) のように、一部が共有結合によって結合していない高分子化合物は、分子量が比較的大きくかつ分子が変形しやすいため、一旦癌細胞に取り込まれれば容易に排出されないものと考えられる。しかも、このような高分子化合物は、本来細胞内に吸収されにくい。このため、これを癌細胞に対して局所的に使用すれば、正常細胞に与える影響を極めて小さく抑えつつ、癌細胞の増殖を効果的に抑制することが可能となる。

(3) は、両端に比較的大きな分子が結合した棒状部分と、この棒状部分が挿入された環状部分 (クラウンエーテル) の2つの部分からなる。環状部分は、棒状部分が挿入された状態であるため、棒状部分を軸として移動することができる。しかし、棒状部分の両端には比較的大きな分子が結合しているため、これがストッパーとなって環状部分が棒状部分から離脱することはできない。

このように、棒状部分と環状部分は連結した構造を有しているものの、これら棒状部分と環状部分とは共有結合によって結合していない。このため分子の形状が変化しやすく、受容体を介した取り込みが



## 特許情報

比較的困難となるが、これを癌細胞内に導入すると癌細胞の増殖が抑制される。

(3) を癌細胞内に導入するために、癌細胞の細胞膜に孔を開け、この孔から細胞内に導入した。細胞膜に孔を開ける方法としてエレクトロポレーション法を用いた。

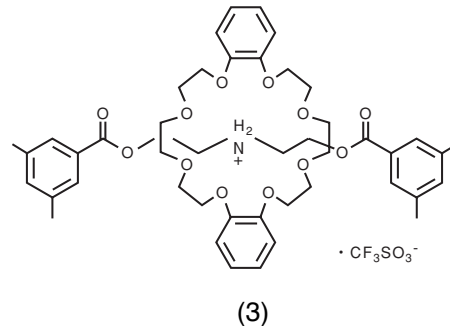
マウスの悪性黒色腫細胞株に至適濃度（癌細胞に最も影響の少ない）の0.1%のDSMOを溶媒に用い、同じく至適印加電圧の30Vでエレクトロポレーションを行った。

その結果、(3) は100nM以上で著しい癌細胞増殖抑制作用を示し、その抗癌剤としての分類は高濃度短時間型であった。

また、(3) の抗腫瘍効果は5-FUの10倍以上強かった。

ワン・ステーション（社長・安達健氏）は、2006年3月に福岡大学薬学部医薬品情報学教室の小野信文教授が発見したカテナン化合物の用途特許を譲渡された。

今後他社と提携し、カテナン化合物を抗癌剤として開発する計画である。



- 1) 特許公開：2008-74854(2008.4.3) 柳澤克彦－GM1糖グリオシド結合型アミロイドβタンパク質を認識する抗体を含有するアミロイド繊維形成抑制剤
- 2) Nat Med 1(10)1062-1066(95.10)
- 3) 特許公開：2008-110998(2008.5.15) 高山正己ら－トロンボポエチン受容体アゴニスト作用を有する化合物
- 4) 国際公開（WO）2008/044704(2008.4.17) Ono Nobufumi (Wan Station)－Anti-cancer agent
- 5) 特許第3741706号