



FUJITA HEALTH UNIVERSITY

2023年4月27日(木) 16:00-18:00  
Meet up Chubu『創薬』@ 名古屋大学

# アルコール依存症を対象とした 創薬開発

國澤 和生

藤田医科大学 大学院保健学研究科

[kunisawa@fujita-hu.ac.jp](mailto:kunisawa@fujita-hu.ac.jp)

# アルコール依存症とは...??



## ■飲酒の問題を抱える人の状況

治療中の依存症患者 **4万人**  
治療が必要な依存症の人 **109万人**

依存症予備軍 **294万人**

多量飲酒 **980万人** 6ドリンク以上

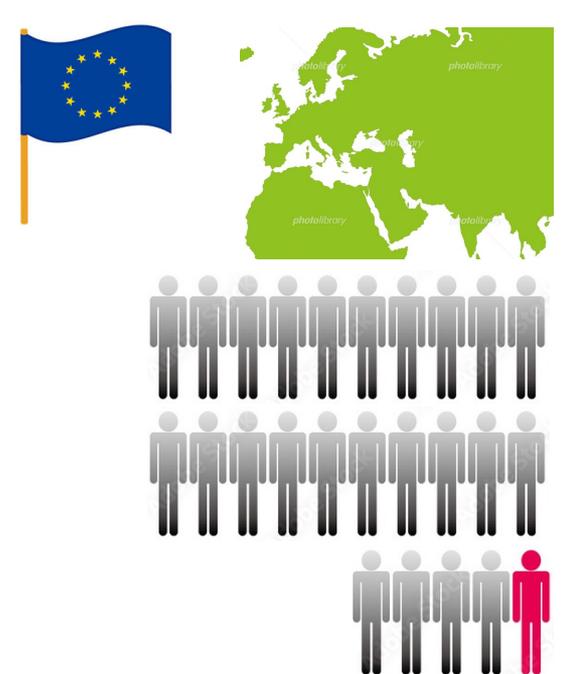
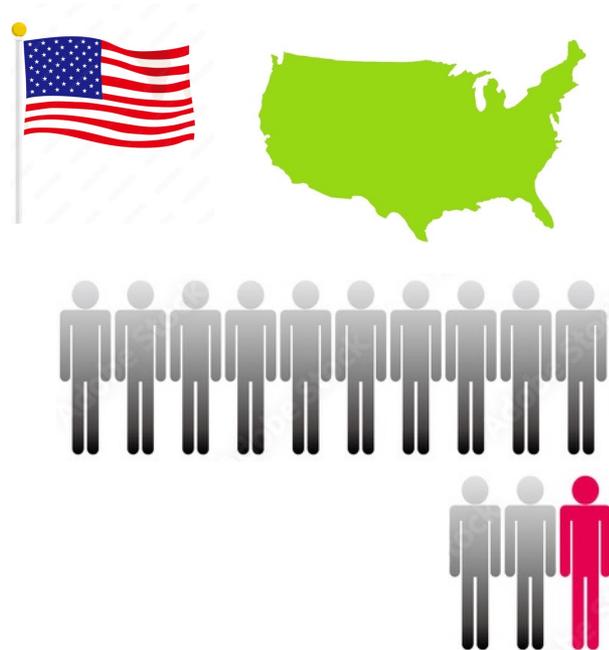
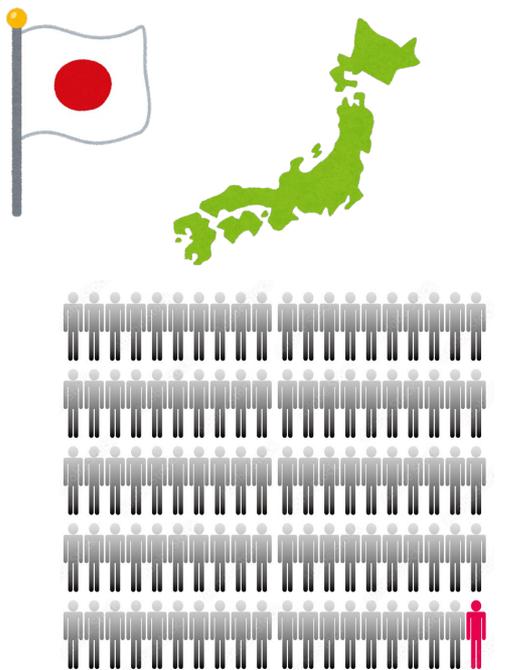
※2013年、  
厚生労働省の推計

害の少ない飲酒

飲酒量

皆さんのお酒への欲求はどうですか??

# アルコール依存症患者は国内外に患者が多数



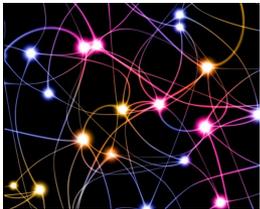
世界で**1億4400万人** (成人人口の2.6%)

# アルコール乱用によって 失われた脳機能は二度と戻らない

## アルコールの乱用



数時間～数日後  
(急性期)



神経細胞の興奮/抑制  
制御不全  
(不安・焦燥感)



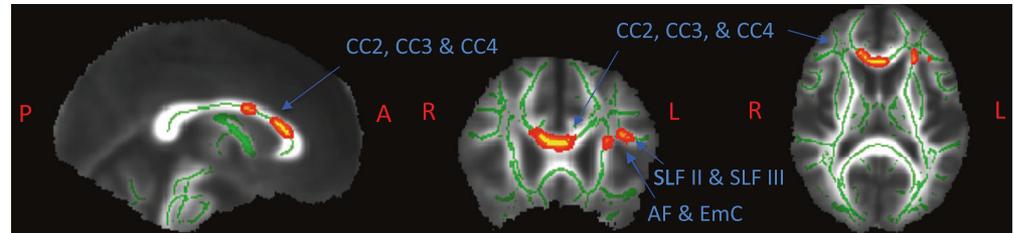
回復

## 脳の正常化

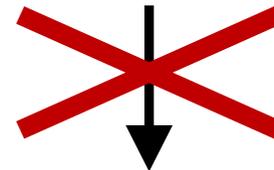


数ヶ月～数年(慢性期)  
もしくは断酒後

## 脳機能異常



認知/記憶障害・不安



不可逆的

# アルコールによる脳機能障害に対する 治療薬が待ち望まれている



アルコール乱用による脳の異常

治療薬が  
望まれている

不可逆的

脳の正常化

しかしアルコール性脳機能障害の病態自体が不明



# アルコールの細胞指向性

アルコールは**脂溶性**とされている



90% グリア細胞

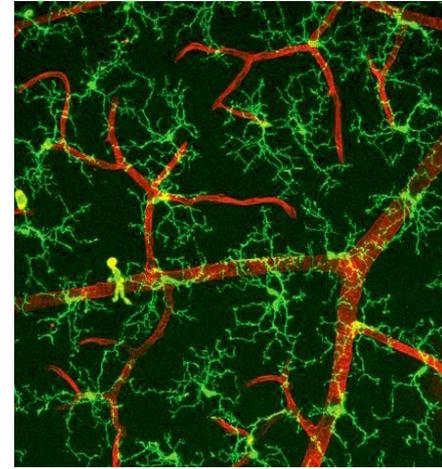
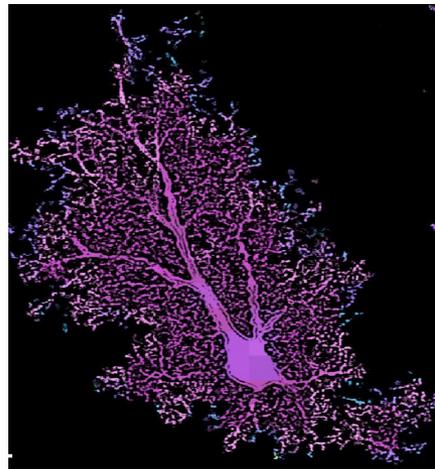
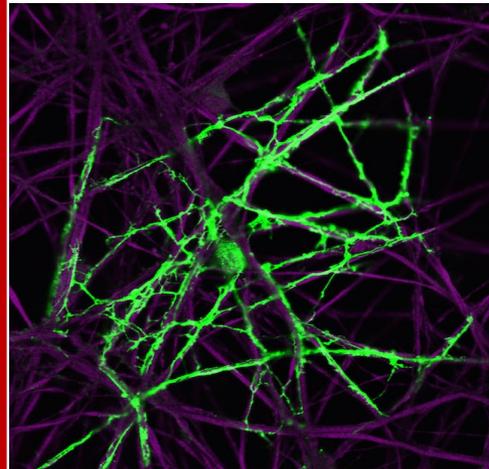
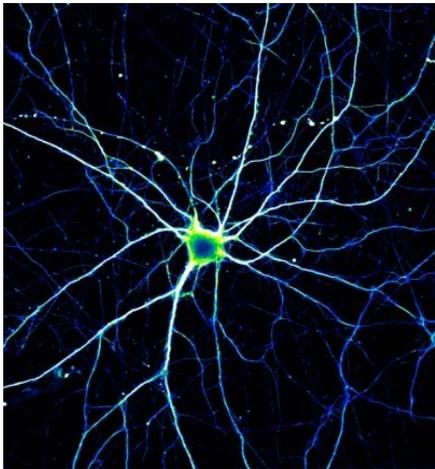
10%

神経細胞

オリゴデンドロサイト

アストロサイト

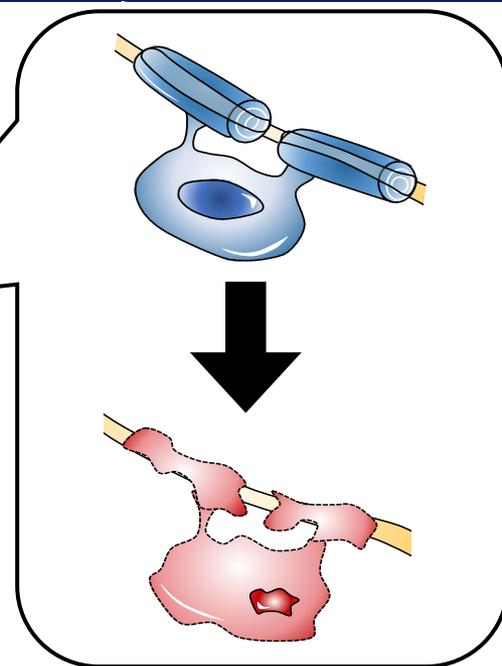
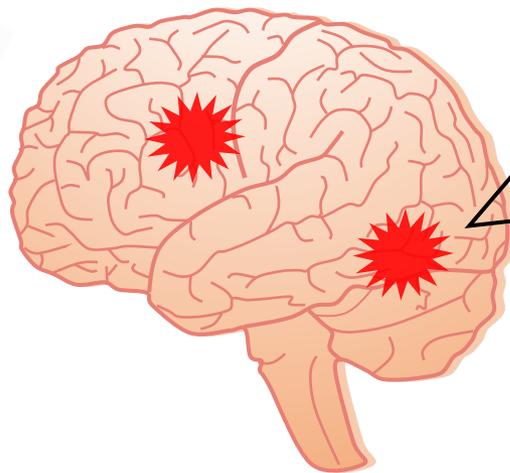
ミクログリア



# 脳内では脂質豊富なオリゴデンドロサイトに取り込まれている可能性



アルコール

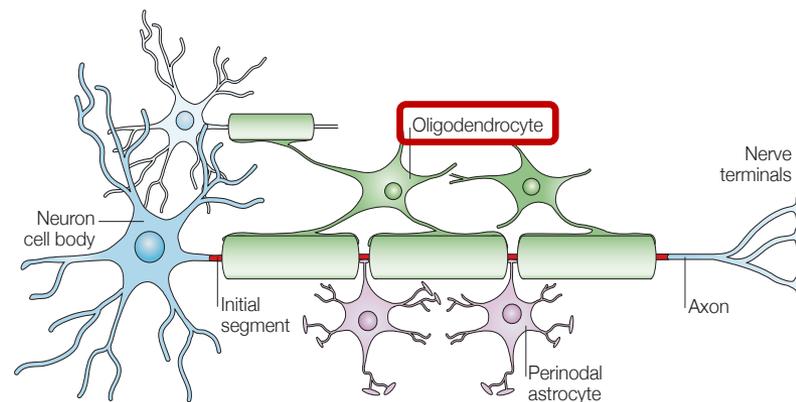


オリゴデンドロサイトの障害

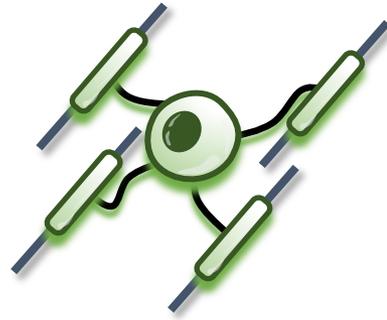
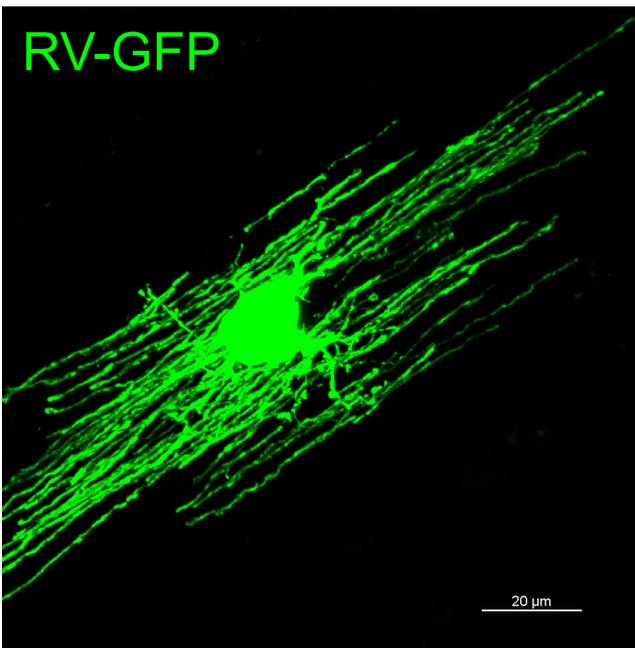
従来

【オリゴデンドロサイトの役割】

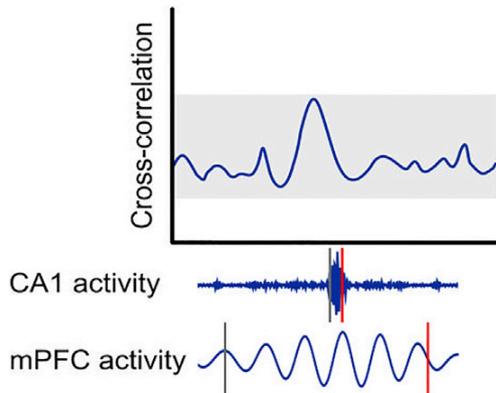
跳躍伝導を可能にし、伝導速度を高める  
単なる脂質絶縁体の鞘として認識されていた。



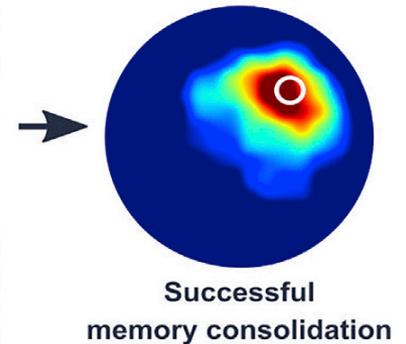
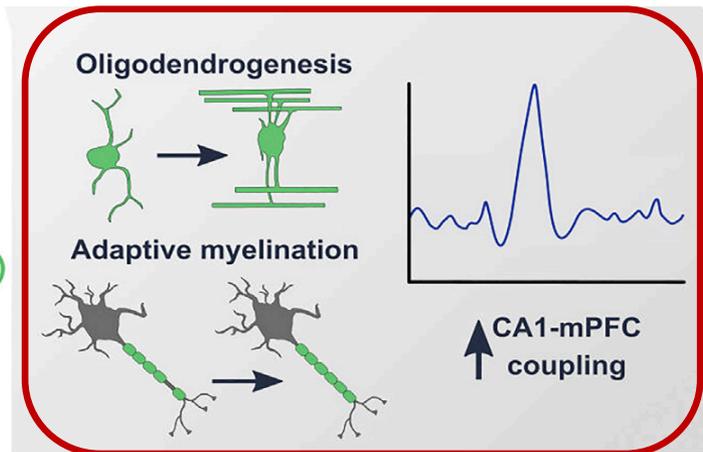
# オリゴデンドロサイトは脳内で絶大な役割を持つ



1つのオリゴデンドロサイトが  
多数の神経軸索を制御する。

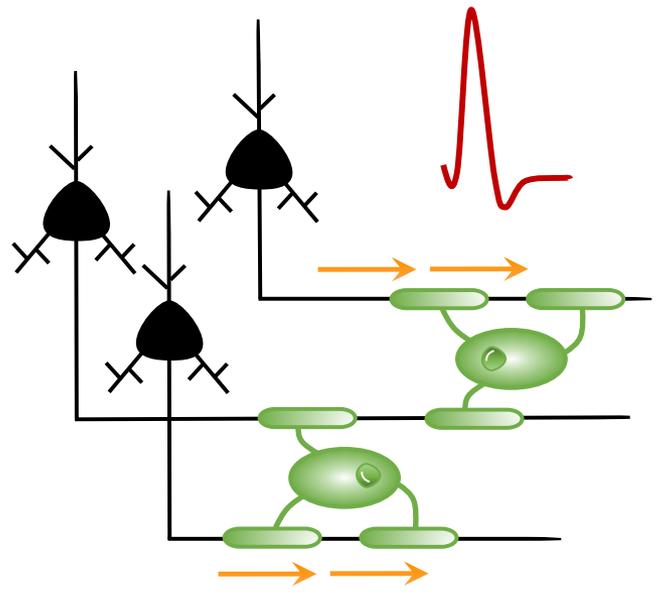


Experience  
and time  
(e.g. learning)

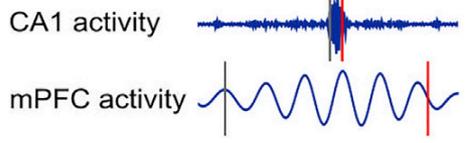
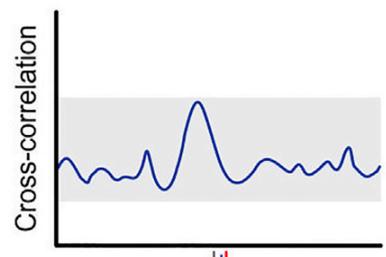
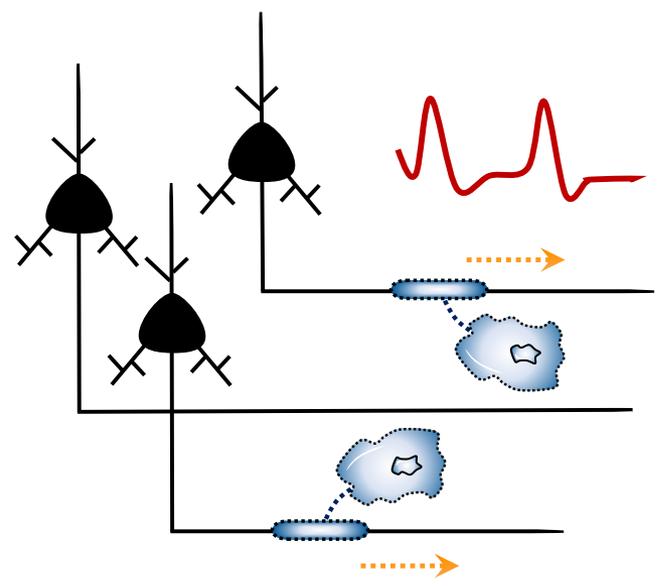


# オリゴデンドロサイトは脳内で絶大な役割を持つ

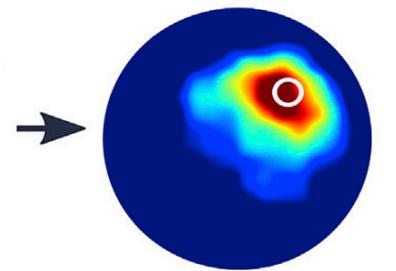
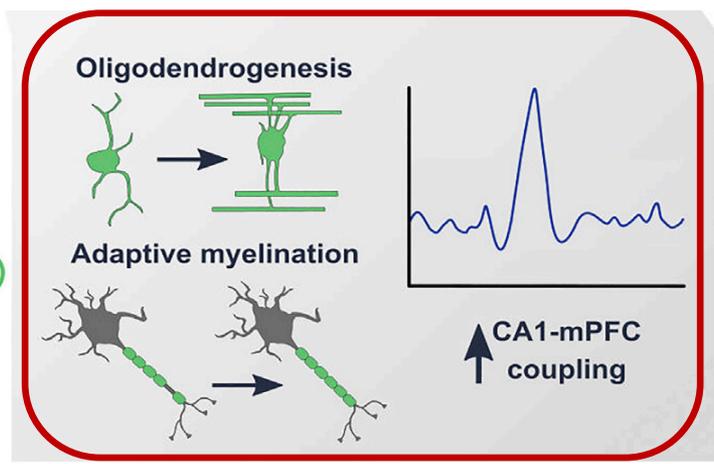
同調性 ↑



同調性 ↓



Experience and time (e.g. learning)



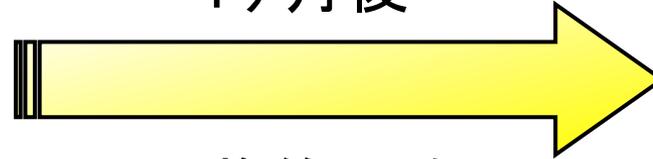
Successful memory consolidation

# アルコール断酒後も長期に渡って脳機能が障害



アルコールを慢性摂取させたマウス

1ヶ月後

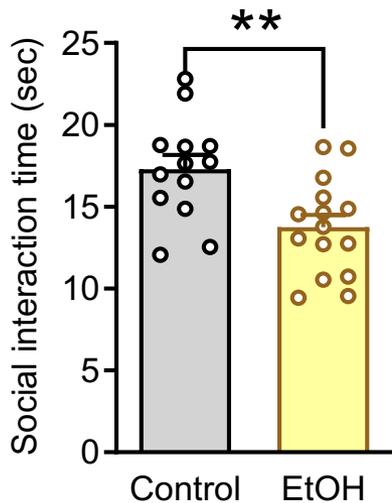


(ヒト換算2-3年)

脳機能を評価

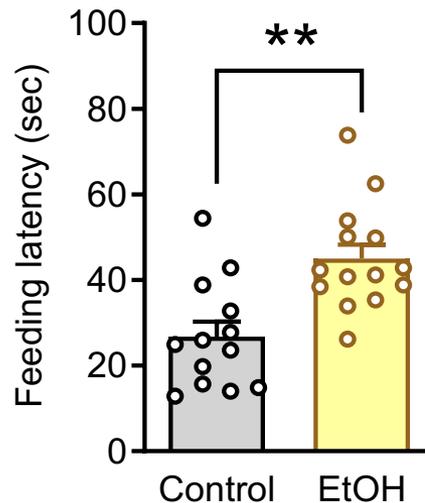
アルコール摂取直後も同様

社会行動試験



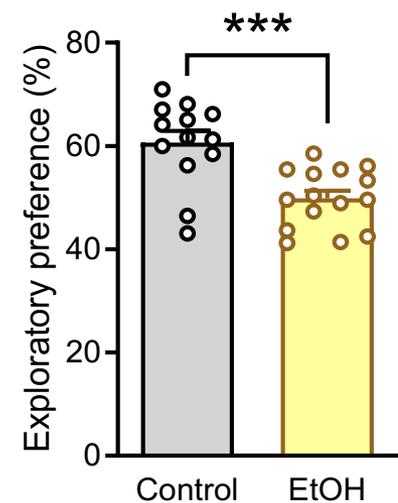
社会性 ↓

新奇環境下摂食抑制試験



不安 ↑

新規物体認識試験



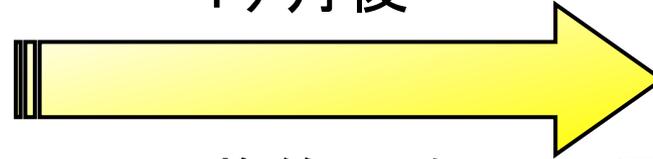
認知機能 ↓

# アルコールによりオリゴデンドロサイトが障害



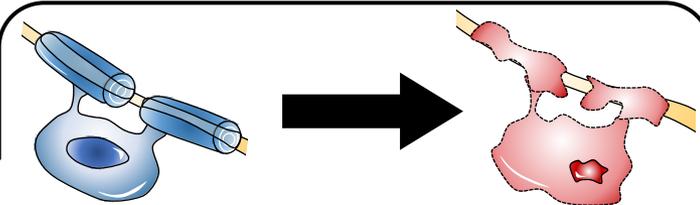
アルコールを  
慢性摂取させたマウス

1ヶ月後

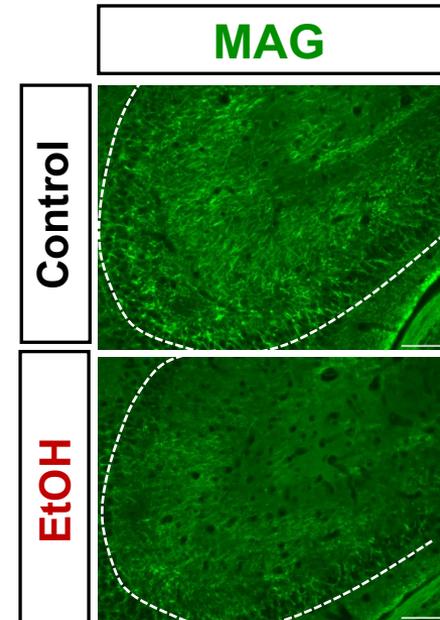
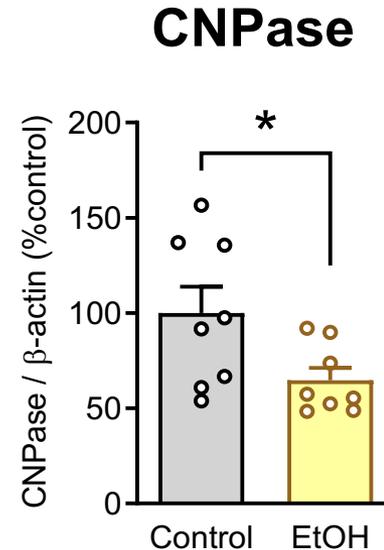
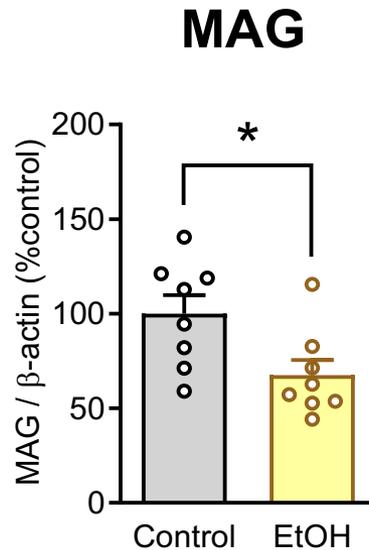
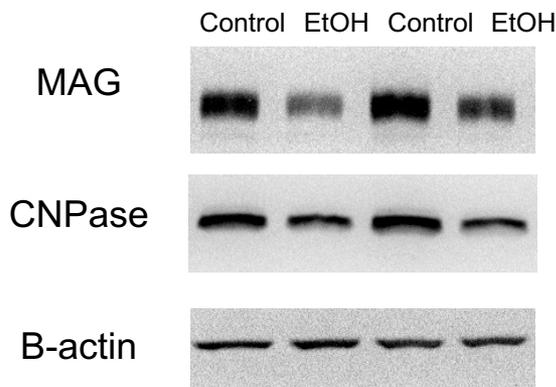


(ヒト換算2-3年)

脳神経系を評価

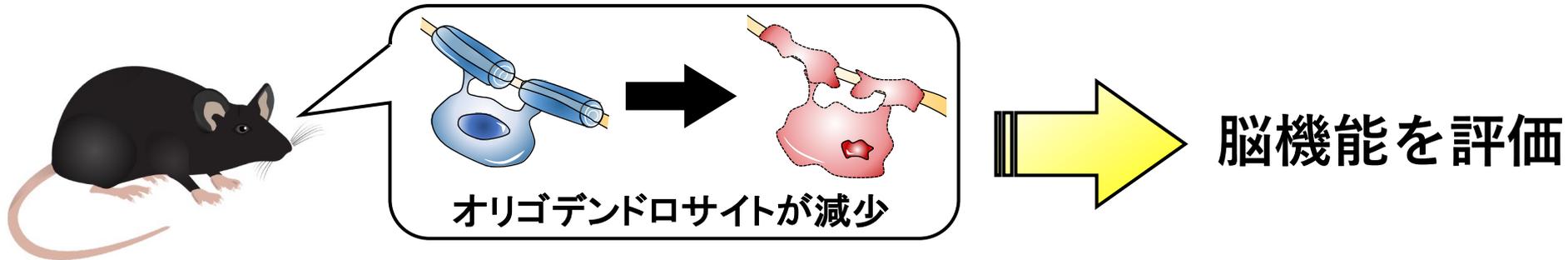


オリゴデンドロサイトの減少



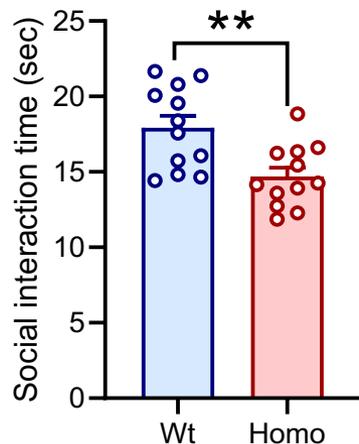
MAG, CNPase: オリゴデンドロサイトマーカー

# オリゴデンドロサイトが障害されると アルコールに脆弱になる



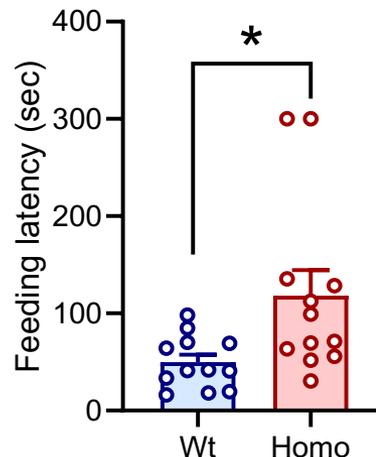
アルコールを少量だけ摂取させた遺伝子改変マウス

社会行動試験



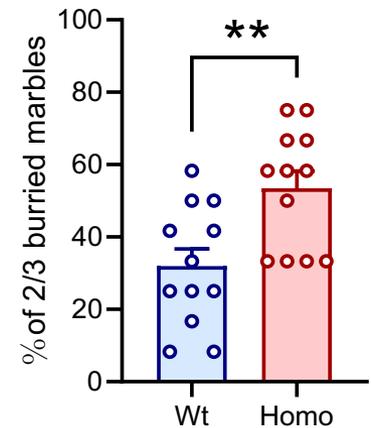
社会性 ↓

新奇環境下摂食抑制試験



不安 ↑

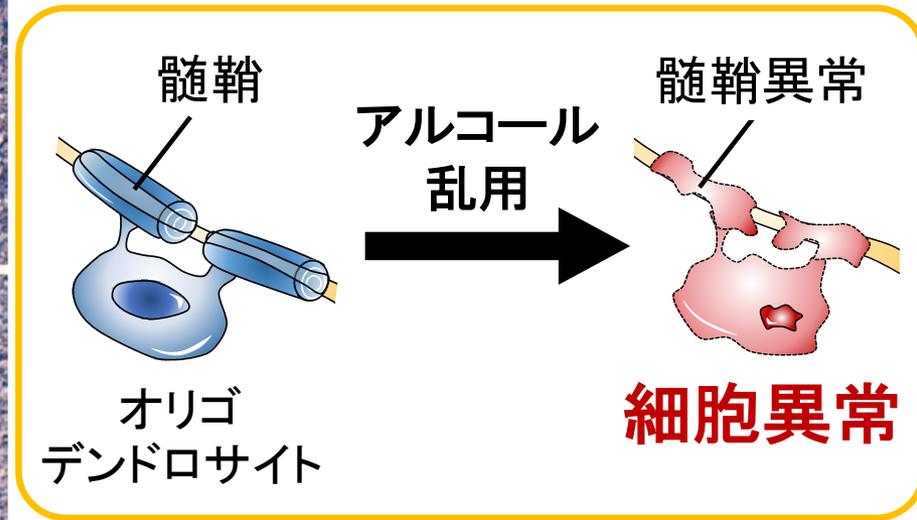
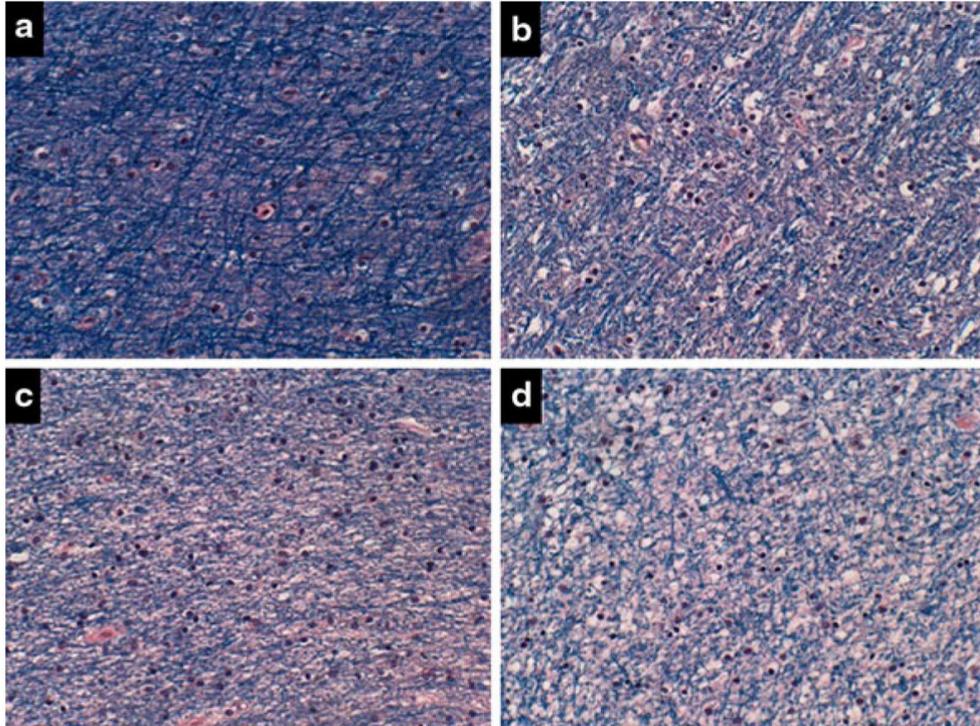
ガラス玉覆い隠し試験



不安 ↑

# アルコール依存症患者でもオリゴデンドロサイトが障害

ルグソールファストブルーによる髄鞘染色(青色)



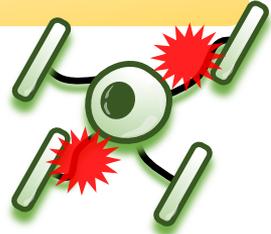
a : 健常人

b-d : アルコール乱用患者の  
(b) 前頭前野、(c,d) 脳室周囲

# 失われた脳機能を治す唯一の薬を発見



アルコール乱用による脳の異常



クレマスチン

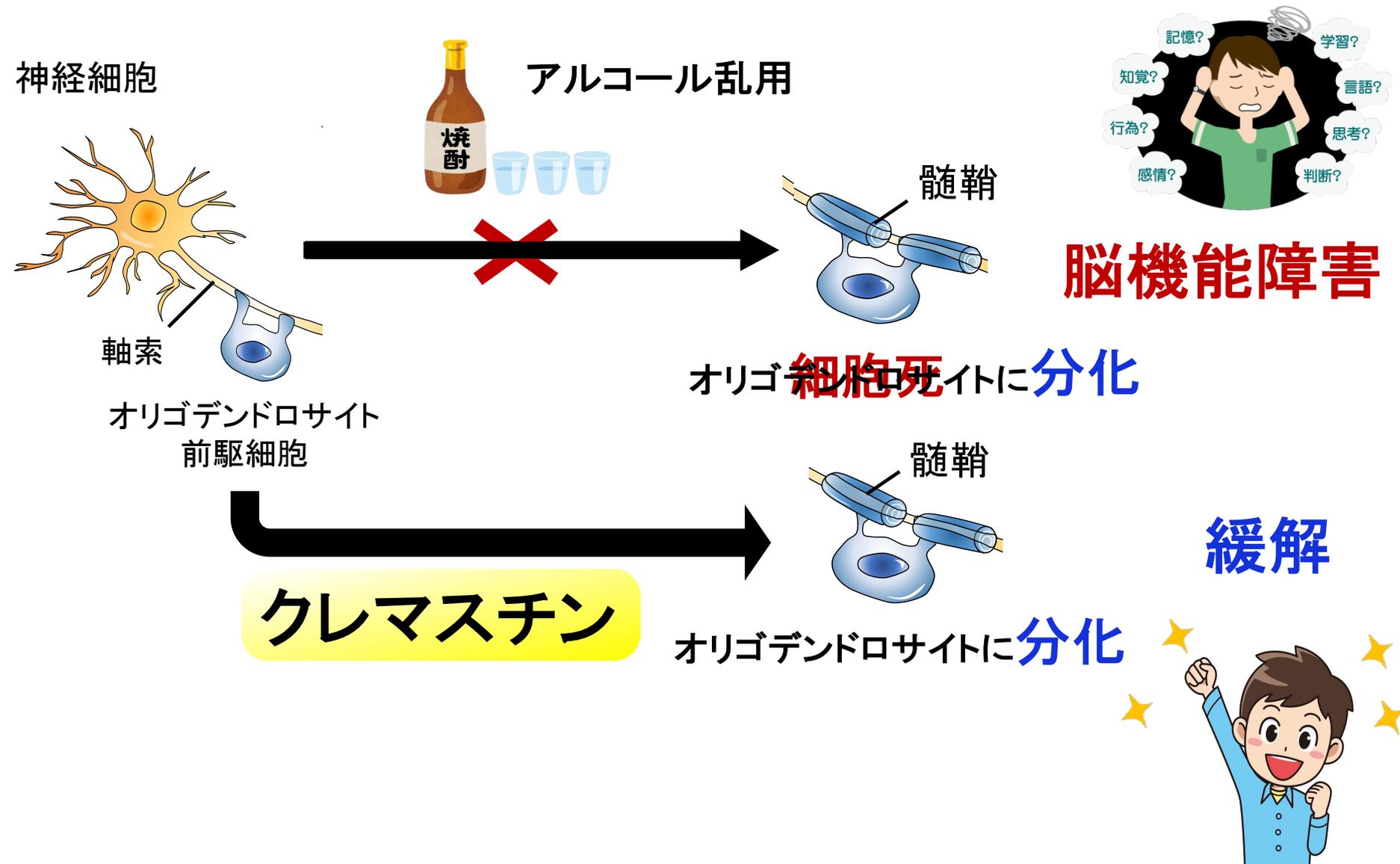


脳の正常化



特願2022-020298  
特願GP22-1022PCT

# クレマスチンは オリゴデンドロサイトを分化させて治す

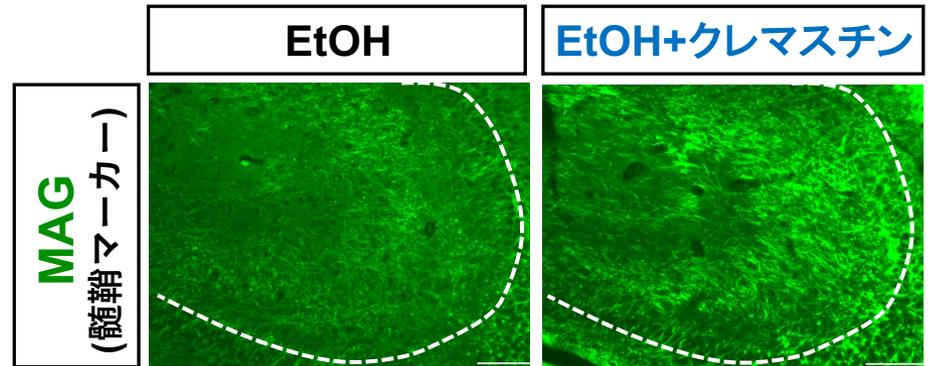


# クレマスチンは オリゴデンドロサイトを分化させて治す

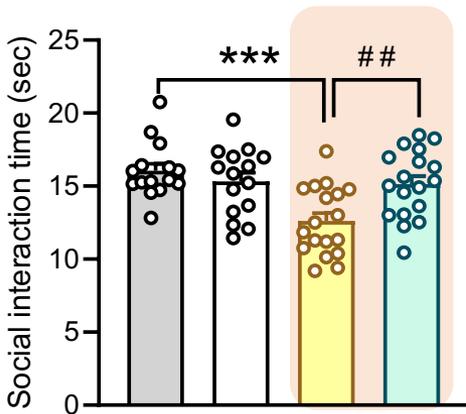


クレマスチン

アルコールを  
慢性摂取させたマウス

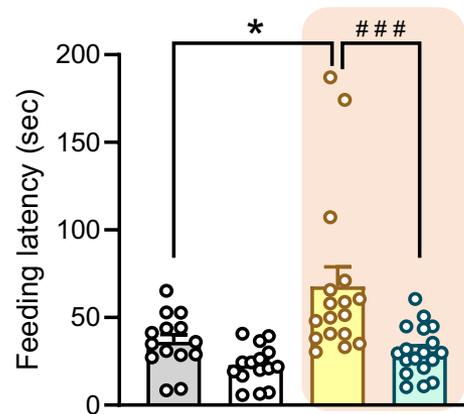


社会行動試験



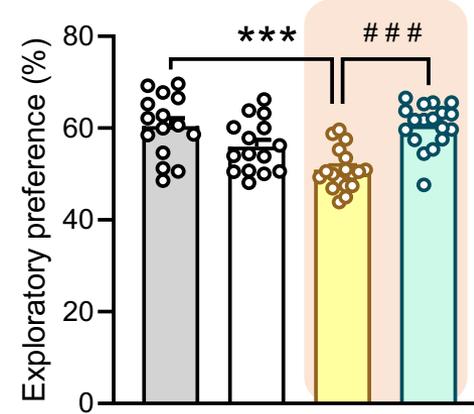
社会性 ↑

新奇環境下摂食抑制試験



不安 ↓

新規物体認識試験



認知機能 ↑

■ Control  
 □ Control+クレマスチン  
 ■ EtOH  
 ■ EtOH+クレマスチン

# 潜在市場規模に対して治療薬がない

現在

更に有望な

化合物 X, Y, Zを同定

開発技術

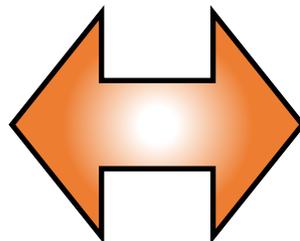
**対症療法**



カウンセリング



嫌酒薬



**根治療法**



治療薬

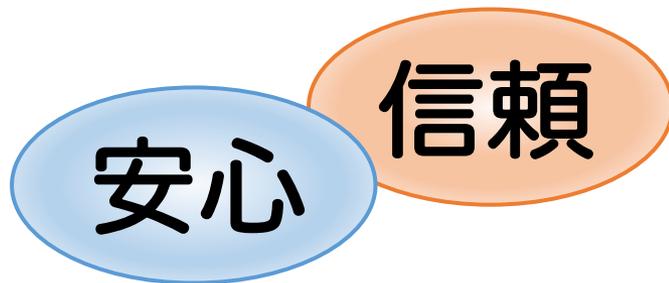
(クレマスチン)

特願2022-020298

特願GP22-1022PCT

# クレマスチンで開発を進める利点

## 1) これまでの使用実績からの安心と信頼



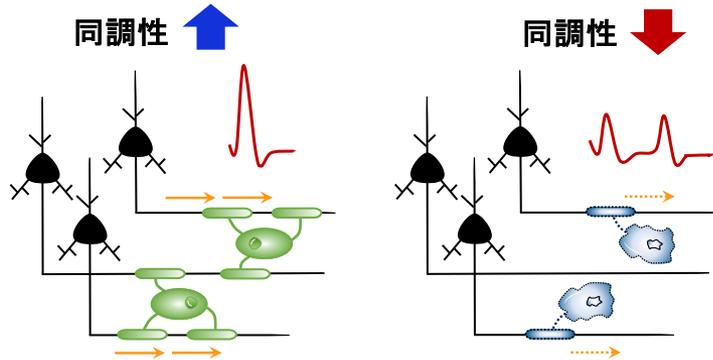
重篤な副作用なく  
使用出来る

## 2) 当大学で特定臨床研究を既にスタート



# クレマスチンで開発を進める利点

3) オリゴデンドロサイトに作用する治療薬は未だ開発されていない



OLの重要性が認識されてきたのはごく最近

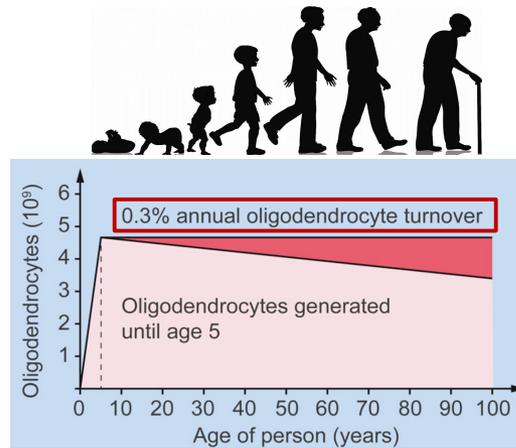
**優位性が高い**

4) オリゴデンドロサイトが減少する脳疾患が多数存在

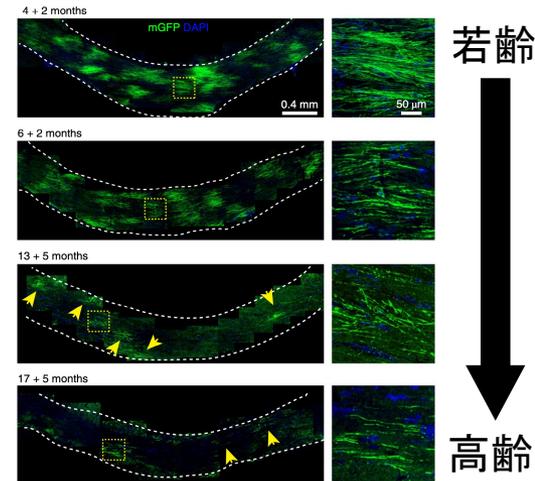
統合失調症

認知症

高齢者の  
認知障害



Yeung *et al.*, Cell. 2014.



Wang *et al.*, Nat Neurosci. 2020.

**市場の将来性が高い**

# 今後の特許戦略と大学発ベンチャー立ち上げ

## ① ライセンスのスキーム

藤田医科大学



サブライセンス付  
独占的通常実施権の付与

藤田医科大学発  
ベンチャー企業



独占的通常実施権の付与

製薬企業(製造・販売)

大学発ベンチャー企業の活用

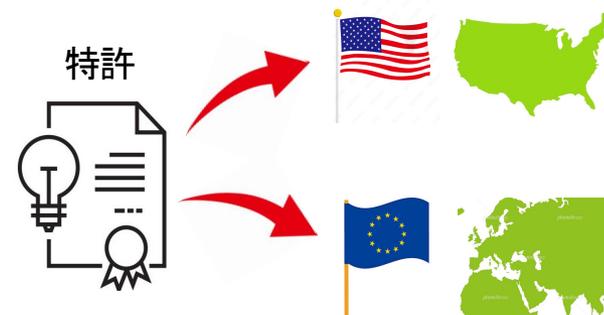
## ② 提携先の製薬企業選定



 藤田医科大学  
FUJITA HEALTH UNIVERSITY

藤田医科大学のネットワーク  
を活用した個別交渉  
※多数の製薬企業出身者がコーディネート

## ③ 出願特許の各国移行手続き



患者数が多い**欧米諸国**  
**(米国・英国・EU)**や**中国等**への移行  
※JST権利化支援制度を再度活用する予定

アルコール依存症に悩む患者のために..



臨床治験にご協力いただける病院様  
製品開発にご協力いただける製薬企業様  
を探しています