

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7645201号
(P7645201)

(45)発行日 令和7年3月13日(2025.3.13)

(24)登録日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	31/65 (2006.01)	A 6 1 K	31/65	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/436(2006.01)	A 6 1 K	31/436	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
請求項の数 8 (全15頁)				
(21)出願番号 特願2021-573291(P2021-573291)		(73)特許権者	521538169	
(86)(22)出願日 令和2年6月15日(2020.6.15)			アティバ ジョシュア オー.	
(65)公表番号 特表2022-537132(P2022-537132 A)			アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 1	
(43)公表日 令和4年8月24日(2022.8.24)			3 6 2 ウエストレイク ビレッジ ノース	
(86)国際出願番号 PCT/US2020/037787			ウエストレイク ブールバード 3 1 0	
(87)国際公開番号 WO2020/252475			スイート 1 2 0 ソーカル アイビー ロ	
(87)国際公開日 令和2年12月17日(2020.12.17)		(74)代理人	100120891	
審査請求日 令和5年3月16日(2023.3.16)			弁理士 林 一好	
(31)優先権主張番号 62/861,855		(74)代理人	100165157	
(32)優先日 令和1年6月14日(2019.6.14)			弁理士 芝 哲央	
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		(74)代理人	100205659	
(31)優先権主張番号 16/504,723			弁理士 齋藤 拓也	
(32)優先日 令和1年7月8日(2019.7.8)		(74)代理人	100126000	
			弁理士 岩池 満	
最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 タンパク性感染症用三重医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗生物質又はその薬学的に許容できる塩と、免疫抑制剤又はその薬学的に許容できる塩と、スタチン又はその薬学的に許容できる塩と、1種以上の薬学的に許容できる担体、希釈剤、又は賦形剤からなる医薬組成物であって、前記抗生物質は100mgのミノサイクリンを含み、前記免疫抑制剤は2mgのシロリムスを含み、前記スタチンは20mgのアトルバスタチンからなる医薬組成物。

【請求項2】

患者が、I型、II型、またはIII型の3つのタイプのうちの1つであると特定された後に、ミノサイクリン、シロリムス、及びアトルバスタチンを投与されるものであって、I型は、ダウン症候群を特徴とし、約30～40歳で発現し、遺伝子マーカーはトリソミー21であり、II型は、早期発症型アルツハイマー病（EOAD）を特徴とし、約50～60歳で発現し、遺伝子マーカーはそれぞれ染色体14及び1上のPSEN1及びPSEN2であり、III型は、晩期発症型アルツハイマー病（LOAD）を特徴とし、約65～90歳で発現し、患者の3分の2が染色体19上に位置するAPOEε4陽性である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

ミノサイクリン、シロリムス、及びアトルバスタチンがさらに血液脳関門を通過し、PrP^{Sc}タンパク質を標的とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

PrP^{Sc}タンパク質はPrP^Cよりも多くのベータシートを有し、血液中のPrP^{Sc}の量が減少する、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

組成物の投与後に血液中のPrP^{Sc}タンパク質が減少する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項6】

ミノサイクリン、シロリムス、及びアトルバスタチンが、転写RNA（tRNA）、メッセンジャーRNA（mRNA）へのDNA転写、タンパク質合成及び大脳皮質ニューロンへの沈着のためのミトコンドリアへのRNA輸送のレベルでAPP遺伝子及びRNA転写の転写を阻害する、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項7】

ミノサイクリン、シロリムス、及びアトルバスタチンが、体液性免疫系による体液性抗体及びAPPの合成を阻害する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項8】

ミノサイクリン、シロリムス、及びアトルバスタチンは、RNAの30Sサブユニット及び50Sサブユニットに結合してアミロイドタンパク質合成を阻害することにより、DNAからRNAへの転写及びタンパク質合成のためのミトコンドリアへのRNA輸送のレベルで作用する、請求項1に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本開示は、アルツハイマー病（AD）治療に関する。

【背景技術】

【0002】

ADは、一般に、脳の局所的な疾患であると考えられている。神経疾患を伴うADは、心血管疾患及び癌に次いで、米国における第3の死因である。ADは通常、神経炎症、アミロイド及びタウプロテオパチー、蓄積性沈着症、神経毒性及び神経損傷、機能（すなわち、日常生活動作（ADL）及び認知能力）の喪失、並びに最終的に死からなる順序をたどる。ADによる死亡は、脱人格化し、食物及び液体に対する食欲を失ったこれらの患者の無益さと生きる意志の喪失によるものであり、成長不全と相まって、通常ADの診断から5年から10年以内に早死にする。

30

【0003】

ADの原因については、主に4つの有力な理論がある：（a）コリン作動性仮説、（b）アミロイドタンパク質沈着仮説、（c）タウタンパク質沈着仮説、及び（d）神経血管仮説。現在、アルツハイマー病の進行を調整する、あるいは発症を予防することができる有効な治療法はない。現在利用可能な治療法は、症状の改善にのみ作用し、一方、この疾患の進行を阻止又は遅延させることができる治療法の開発は、困難な未達成のニーズのままである。

【0004】

コリン作動性仮説によれば、前脳基底部のコリン作動性ニューロンの変性とそれに伴う大脳皮質及び他の領域でのコリン作動性神経伝達の喪失が、アルツハイマー病患者に見られる認知機能の悪化に大きく寄与している。

40

【0005】

アミロイドタンパク質沈着仮説では、アミロイド斑及び神経原線維濃縮体の形成が、脳内のニューロン（神経細胞）の劣化とその後のアルツハイマー病の症状に寄与すると考えられている。アミロイドタンパク質は、60もの種類が報告されている大きなタンパク質群である。36種類のアミロイドタンパク質がヒトの病気と関連しているとされている。アミロイドタンパク質は、Rudolf Virchowによって初めて発見され報告されたが、彼はこれをデンプン質であると考えたため、デンプンに関連したアミロイド、あるいはラテン語で「アミリン」と呼ばれるようになった。その後、アミロイドタンパク質

50

は脂肪性の物質と考えられたが、後にタンパク質性の物質であることが判明した。洗練されたタンパク質化学、質量分析及びX線結晶学が導入されて以来、アミロイドタンパク質の特性はより明らかになり、様々なヒトの疾患及び状態においてアミロイドタンパク質が確認されている。

【0006】

アミロイドタンパク質疾患は、かつて原発性アミロイドーシスと続発性アミロイドーシスとに分類されていた。原発性疾患は、心臓、腎臓、皮膚、舌、脂肪組織及び直腸等の臓器でタンパク質の合成及び沈着を伴う家族性疾患として認識されていた。続発性疾患では、アミロイドタンパク質疾患は、世界中の発展途上国や低開発国に多い結核又は他の細菌性膿瘍等の慢性化膿性疾患に続発すると認識されていた。同様に、関節リウマチ及び腎透析等の慢性炎症状態も、続発性で反応性のアミロイドタンパク質沈着につながる。

【0007】

アミロイド前駆体タンパク質（APP）は21番染色体にコードされるが、このAPPは、ADに関与している。APPは、ニューロン膜を貫通する膜貫通型タンパク質であり、ニューロンの成長、生存、及び損傷後の修復に重要である。従って、ニューロンのAPPの損失は、認知症の原因となる生理的及び病態生理学的な欠陥に影響を及ぼす可能性がある。ダウン症（21トリソミー）の個体の臨床データは、APPの遺伝子が21番染色体にあり、3つのコピーを抱えているため、30代から40代にかけてより早くADを発症することを示す。これは、健常者が50～80代で大腸がんを発症するのに比べて、炎症性腸疾患（IBD）の患者が30～40代で結腸癌（大腸癌）を発症するのと同じようなものである。APPはコピーされ、アミロイドタンパク質の合成に使われる。

【0008】

アミロイド β （A β ）は、ADに関与する特異的なアミロイドタンパク質である。アミロイド斑は、39～43アミノ酸の長さの小さなペプチドでできている。アミロイド β は、 β 部位アミロイド前駆体タンパク質切断酵素1（BACE-1）、続いて γ セクレターゼによるAPPの連続的な切断から生成される。ADでは、 γ セクレターゼ及び β セクレターゼがタンパク質分解異化反応において一緒に作用し、APPのより小さな断片を切断する。これらのタンパク質異化断片は、次にアミロイド β の原線維を形成し、さらに老人斑として知られるニューロンの外側に沈着した塊を形成する。

【0009】

ADではA β が過剰に蓄積されるため、その前駆体であるAPPも同様に上昇すると論理的に推論される。しかしながら、ある研究は、神経細胞体がアミロイド斑に近接していることに応じて、APPをあまり含まないことを示した。このA β 斑（プラーク）近傍のAPP不足は、通常ストレスに反応して上昇するAPPの産生が低下しているためであるとの学説が唱えられている。

【0010】

いくつかのBACE-1阻害剤、BACE-2阻害剤、及び可溶性アミロイドタンパク質に対するヒト化モノクローナル抗体がADの臨床試験で使用されてきた。これらの試験は、ADにおける疾患修飾薬（DMD）剤（すなわち、これらは疾患の根本的な病理を変える）であるという期待を実現することができなかった。同様に、ADのアミロイドタンパク質プラークを除去するためにワクチンも試されたが、すべて無駄であった。BACE阻害剤を用いた臨床試験の失敗や、ソラネズマブ静注によるアミロイド免疫療法の失敗を考慮すると、アミロイドタンパク質沈着説は疑問視されるようになってきている。

【0011】

タウタンパク質沈着仮説は、タウタンパク質の異常が疾患カスケードを開始させることを提唱している。このモデルでは、高リン酸化タウは他のタウの系と対になり始める。最終的には、それらは、神経細胞体内部で神経原線維濃縮体を形成する。これが起こると、微小管が崩壊し、細胞の細胞骨格の構造が破壊され、これがニューロンの輸送システムを崩壊させる。この結果、まずニューロン間の生化学的コミュニケーションに不具合が生じ、その後、細胞が死滅する可能性がある。

【0012】

神経血管仮説は、アルツハイマー病患者の脳内の相当量のA β ペプチドが、全身循環に由来すると主張する。この理論によれば、血液脳関門（BBB）の機能低下が関与している。この機能低下の1つの副作用として、アミロイドの産生とタウの過リン酸化がある。

【0013】

プリオン（PrP）は、正常なタンパク質が誤って折り畳まれることによって生じるタンパク質である。2つの形態のプリオンは、正常に折り畳まれたタンパク質であるPrP^Cと、疾患を生じさせるミスフォールディングの形態であるPrP^{Sc}と指定されている。この2つの形態はアミノ酸配列に違いはないが、しかしながら、病原性PrP^{Sc}アイソフォームは、二次構造及び三次構造が正常なPrP^C形態と異なっている。PrP^{Sc}アイソフォームは β シートに富むのに対して、正常なPrP^C形態は α ヘリックスに富んでいる。この立体構造の違いにより、PrP^{Sc}はアミロイド β 原線維と会合し、酵素又は他の化学的、放射線的及び物理的手段によるタンパク質分解に対して極めて強い抵抗性を持つようになる。他方、正常型は完全なタンパク質分解を受けやすく、非変性洗剤に可溶である。既存の又は獲得されたPrP^{Sc}はPrP^CからPrP^{Sc}への変換を促進することができ、そのPrP^{Sc}が他のPrP^Cを変換し続けることが示唆されている。これが連鎖反応を起こし、急速に増殖することでプリオン病が発症する。PrP^Cタンパク質は、可溶性アミロイド β タンパク質（A β ）オリゴマーのいくつかの細胞内受容体の1つである。

【0014】

PrPの高度に保存された遺伝子配列は、しかし特徴的な機能がないため、研究者を長年にわたって困惑させてきた。研究者は、PrP及びA β を他の疾患と関連付けようとしてきたが、成功しなかった。A β はタンパク質プラークの1種であるから、A β は心臓疾患とも関連があるに違いないという仮説を立てようとした研究もある。しかしながら、心臓疾患にはA β プラークを含まないものもあり、またAD患者の相当数は心臓疾患を患っていない。心臓疾患を抗生物質で治療する研究はうまくいっていない。これらの研究は、炎症又はプラークの蓄積ではなく、細菌の処置に焦点を当てているだけでなく、これらの研究は、抗生物質による治療が有益な効果をもたらさない可能性が高いと結論付けている。ある研究では、この分野の現状を、「今日までの臨床試験データは、冠動脈疾患の一次予防又は二次予防における抗生物質の臨床使用に対して十分な裏付けを与えていない」と要約している [Andersonら、2004]。

【0015】

アポリポタンパク質E（ApoE）は、脂質、脂溶性ビタミン、及びコレステロールをリンパ系に輸送し、次に脳における主要なコレステロールの輸送体である血液に輸送する。ApoEの遺伝子は19番染色体に位置づけられる。ApoEは3つの主要な対立遺伝子、ApoE- ϵ 2、ApoE- ϵ 3、ApoE- ϵ 4、を持つ多型性である。これらの対立遺伝子形は互いに、ある位置で1～2個のアミノ酸が異なるだけであるが、これらの違いがApoEの構造及び機能を変えている。これらの違いは生理的な影響を及ぼす。ApoE- ϵ 4は対立遺伝子頻度が約14%であり、遅発型アルツハイマー病（LOAD）に大きく関与しているとされている。

【0016】

ADの治療法の研究もまた、有望な結果をもたらさない。研究者は、デザイナーズ・ドラッグからカスタム・プロテイン、抗生物質まで、糸口となる治療法を試みたが、どれも成功していない。数多くの研究が、抗生物質の治療法ではADを治癒できないことを示唆している。2013年、ドキシサイクリン及びリファンピンに関する研究を行う研究者らは、「結論：ドキシサイクリン又はリファンピンの単独又は併用による12ヶ月の治療は、ADにおける認知又は機能に対して有益な効果をもたらさない」と述べた [Molloyら、2012]。

【0017】

ADの治療法の可能性を検討した別の研究では、Molloyの研究を、「しかし、3ヶ月と12ヶ月では治療群とプラセボ群との間に差はなかった。しかしながら、ドキシサ

10

20

30

40

50

イクリンを単独で又はリファンピンと組み合わせて使用した場合、認知又は機能に対する有益な効果は検出されなかった」と特徴づけた [Applebyら、2013]。

【0018】

AD患者を抗生物質で治療する他の研究では、治療群と未治療群の両方が認知機能を低下させることが示されている [Boyles、2003]。ADの研究者は、ADの治療法としての抗生物質レジメンに懐疑的であり、ある研究者は、「我々は、抗生物質の長期コースが治療になるとは提案しない—それは、多くの理由から不合理である」と述べている [Minter、2016]。

【0019】

研究者らは、他の薬物がADを治療できることにも懐疑的である。National Institute on Aging (米国国立老化研究所) は、NSAIDは主に炎症を標的とすることによって作用するが、今日まで、ADの患者がNSAIDの実際の使用から利益を得た臨床試験はないと述べている。NSAIDは、多くの理由からADの候補としてはふさわしくないと考えられてきた。1つの理由は、ADは高齢の患者に発症することが多く、高齢の患者は一般的に心臓が弱いということである。実際、NSAIDをAD対策に使用できるかどうかを確認する研究は、参加者の心血管系の健康状態に懸念があったため、中止せざるを得なかった [Terrie、2009]。アセトアミノフェン及びアスピリンは、ある研究においてADに有益な効果をもたらさないことが判明した [Szekelyら、2008]。別の研究では、ナプロキセン及びセレコキシブは、AD患者における認知機能を改善しなかった [Martinら、2007]。

【0020】

プリオンタンパク質複合体感染症のこのような背景から、本発明者らは、プリオンタンパク質複合体感染症に対する治療への応用が提案されていないいくつかの薬物に着目する。例えば、遺伝子操作された抗体が試みられたが、抗生物質は、プリオンタンパク質複合体感染症に対する可能な治療法として考慮されていない。これまで考慮されなかった別のクラスは、免疫抑制剤である。

【0021】

テトラサイクリン類は、テトラサイクリン、ドキシサイクリン及びミノサイクリンからなる静菌性抗生物質の非常に古いグループである。これらは、細菌及び原生動物の細胞並びに真核生物のミトコンドリアにおけるタンパク質合成を阻害し、それによってアミノアシルtRNAのmRNAリボソーム複合体への結合を阻害することにより作用する。テトラサイクリン類は、主にmRNA翻訳複合体中の30Sリボソームサブユニットに結合することにより、その機能を発揮する。タンパク質合成の阻害に加え、これらの薬剤は抗炎症性で、脂溶性であり、中枢神経系への濃度が高い。

【0022】

シロリムスは、ラパマイシンとしても知られ、Pfizer (ファイザー) から Rapamune (ラパミュン) (登録商標) という商品名で販売されているマクロライド化合物である。mTOR阻害剤として機能する多数のラパマイシン誘導体 (ラパログ) が存在する。新しいラパログは日々研究開発され続けている。シロリムスは、ヒトでは免疫抑制作用があり、腎移植の拒絶反応の予防に使用されている。シロリムスは、mTOR阻害によりインターロイキン2 (IL-2) に対する感受性を低下させることによって、T細胞及びB細胞の活性化を抑制する。シロリムスは、B細胞への作用により、体液性免疫系が腎移植片に対して体液性抗体を合成するのを防ぐ。シロリムス及びそのラパログは、オートファジー及びマイトファジーを増加させる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0023】

本発明は、プリオンタンパク質複合体感染症の治療法及び予防法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0024】

10

20

30

40

50

【図1】図1は、原子と4つの環に番号とラベルを付したテトラサイクリンの骨格式である。

【図2】図2は、ドキシサイクリンの式である。

【図3】図3は、ミノサイクリンの式である。

【図4】図4は、シロリムスの式である。

【図5】図5は、 $A\beta$ 及び PrP^{Sc} の存在が指数関数的に増大する根拠を示す概念図である。

【発明を実施するための形態】

【0025】

ADは、脳の局所的な疾患ではない。ADはプリオンタンパク質複合体感染症であり、体循環及び末梢循環とB細胞との両方を含む全身性疾患である。ADは、新皮質の局所的な反応を含む。実際、その証左は、唾液中の $A\beta_{42}$ レベル（ELISAテストによる）、血液中の $A\beta_{42}/40$ 比、及び脳脊髄液中の $A\beta_{42}$ レベルを検査することによりADと診断できることである。加えて、ADは、パーキンソン病、及びボクサーやフットボール選手のような繰り返される脳外傷による慢性外傷性脳症（CTE）等の他の疾患によって引き起こされる脳の炎症によって開始されることもある。

【0026】

ADで見られるアミロイド β タンパク質の沈着は、大脳皮質のアセチルコリン排出ニューロンにおける慢性的な神経炎症状態による二次的なものである。このアミロイドタンパク質の沈着は、患者におけるADの臨床診断の10～15年前に始まり、患者が死亡するまで続く。APP遺伝子の転写及びRNA転写物は律速段階であり、アミロイドタンパク質の形成過程を遮断し制御することが最も可能である。そこで、転写RNA（tRNA）へのDNAの転写、メッセンジャーRNA（mRNA）、タンパク質合成のためのミトコンドリアへのRNA輸送、及び大脳皮質ニューロンへの沈着というレベルで、このプロセスを中断することに基づくAD治療法が、本明細書で記載又は提案される。これが、ADの最初のDMDを導入するための本発明者らの努力の主旨である。

【0027】

この新皮質における神経炎症は、アセチルコリンを分泌する記憶神経線維へのアミロイド β の局所分泌、細胞性プリオンタンパク（ PrP^C ）ペプチド及びタウタンパクペプチドの分泌を伴っている。アミロイドタンパク質オリゴマーの神経毒性により、 PrP^C ペプチドは α らせん構造から β らせん構造（すなわち PrP^{Sc} ）に変換されるミスフォールディングが起こっている。 PrP^{Sc} の β らせん構造は $A\beta$ 原線維と相互作用し、 $A\beta$ 原線維のシートを敷き始め、これが神経毒性を持ち、神経毒性並びに神経線維及び神経細胞の死を引き起こし、疾病に特徴的なアミロイド斑及びタウタンパク質の絡まりを作り出す。

【0028】

図5は、ADにおける $A\beta$ 及び PrP^{Sc} の存在が指数関数的に増大する根拠を示している。図5に示すように、 PrP^{Sc} が PrP^C に適用されると、 PrP^C は PrP^{Sc} へとミスフォールドする。APP及び $A\beta$ でも同じような挙動が生じる。 $A\beta$ はAPPからさらに $A\beta$ を生成するための種となる。しかしながら、これらの2つのサイクルは独立しているわけではない。この2つのサイクルは相互依存している。すなわち、 $A\beta$ が PrP^C から PrP^{Sc} への変換の種となり、 PrP^{Sc} がAPPから $A\beta$ を産生する種となる。従って、ADに特徴的なアミロイド斑のプリオンタンパク質複合体の中心部にある $A\beta$ 及び PrP^{Sc} のこの魔女の秘薬は、 PrP^C から PrP^{Sc} へのミスフォールディングだけを阻害する治療法、あるいはAPPからの $A\beta$ の産生だけを阻害する治療法では止められない死のサイクルを導く。本明細書に記載された療法は、ミスフォールディングと1つの前駆体タンパク質（又はオリゴペプチド）の生成の両方のタイプに対処する。

【0029】

ADは、2つの治療形態によって治療及び予防される可能性がある。血液中に存在するアミロイド β タンパク質は、脳及び新皮質に流れ込む脳脊髄液に拡散する。これにより、

10

20

30

40

50

アミロイドβ原線維のシートが敷かれた二次的な新皮質反応が生じ、記憶細胞の死と破壊を引き起こし、アミロイド斑及び神経原線維タウタンパク質の絡まりが導かれる。治療形態の1つは、免疫抑制剤を用いて、全身性の体液性B細胞反応とプリオンタンパク質の転写、翻訳及び合成に対処するものである。他の治療形態は、抗生物質を用いてアミロイドβタンパク質の合成に対処する。これらの治療形態を組み合わせることにより、効果が得られる。

【0030】

ADは、不正プリオンタンパク質の複合体「魔女の秘薬」から生じる。この不正プリオンタンパク質複合体は、Aβ原線維とプリオン受容体タンパク質（PrP^{Sc}）原線維とからなる。不正プリオンタンパク質複合体に対する身体の自然な反応は、それ自体が組織に害を与える自己防衛機構である。これらの防御機構は、不正プリオンタンパク質複合体を攻撃して食べる自己組織化パックマン（Pacman）の形をとっている。対応する組織への傷害は、AD及び他のプリオンタンパク質複合体感染症の病変形成の犯人である。

【0031】

ADの全身性疾患成分は、シロリムス等の免疫抑制剤で治療されてもよい。シロリムスは、B細胞に対するその効果によって、体液性免疫系が体液性抗体及びAPPを合成することを障害する。これにより、AD病変形成の全身的な成分が損なわれる。現在、シロリムスは、移植を受ける患者及び特定の癌にのみ処方されている。シロリムスとテトラサイクリンとの併用は適応外である。シロリムスは、抗体の形成も阻害し、一般に形質細胞及びB細胞によるアミロイドβタンパク質の合成も阻害する。シロリムスは、自然免疫系も抑制し、TNFα、IL-1β、IL-6及びγインターフェロン等のミクログリア及びマクロファージが産生するサイトカインも抑制する。

【0032】

ADの中樞神経系（CNS）局在効果は、テトラサイクリン類等の抗生物質で治療されてもよい。テトラサイクリン類は、転写、翻訳、及びリボソームタンパク質複合体への結合に対する効果により、タンパク質合成をブロックする。テトラサイクリン系化合物は、21番染色体上のAPP遺伝子の転写及び20番染色体上のPrP遺伝子の転写を阻害することによって、AD病変形成のCNS／新皮質成分に対処することが可能である。加えて、テトラサイクリン類は、リボソームタンパク質複合体の30S及び50Sのサブユニットに結合することにより、遺伝子の翻訳及びタンパク質合成をブロックする。

【0033】

全身性疾患成分及びCNS局在効果の両方の治療による二重作用は、ADにおける不正プリオンタンパク質複合体の効果の阻害又は廃絶につながる。AD患者におけるアミロイドタンパク質の転写を阻害し、合成をブロックすることにより、大脳皮質におけるアミロイドタンパク質のさらなる沈着と、その後の神経毒性及びニューロンの損傷、並びに記憶及び機能の喪失を阻止することができる。それに伴い、患者は機能を取り戻し、日常生活活動や家族との交流に参加できるようになる。同様に、PrP^{Sc}の転写及び合成をブロックすることによって、不正プリオンタンパク質複合体の第2の部分が破壊される。

【0034】

AD患者は、3つのタイプとして特徴付けられることがある。I型では、患者はダウン症を抱えており、これは全AD症例の約0.001%である。I型の患者では、ADはおおよそ30～40歳で発現する。その遺伝マーカーはTrisomy 21である。II型では、患者は早期発症のアルツハイマー病（EOAD）を抱えており、これは全AD症例の約1～5%である。II型の患者では、ADはおおよそ50～60歳で発現する。その遺伝子マーカーは14番染色体のPSEN1と1番染色体のPSEN2である。III型では、患者は遅発性アルツハイマー病（LOAD）を抱えており、これは全AD症例の約95%である。III型の患者では、ADはおおよそ65～90歳で発現する。III型の患者の3分の2はAPOEε4陽性であり、APOEε4は19番染色体に存在する。III型患者は、APOEε4陽性又はAPOEε4陰性のいずれかとして更に区別されても

10

20

30

40

50

よい。

【0035】

III型APOEε4陽性は、欠陥のあるアポリポタンパク質E (ApoE) タンパク質を産生する。この欠陥のあるタンパク質は、身体がタンパク質、脂肪、及び脂質を代謝することを困難にし、身体が栄養素及びコレステロールを脳に送ることを困難にする。従って、APOEε4陽性の患者は、APOEがまだ機能している (APOEε4陰性) III型AD患者と比較して、ADを発症したときにより大きな打撃を受ける。

【0036】

適切な治療法は、患者が有するADの特徴によって異なる場合がある。すべてのタイプで、テトラサイクリン等の抗生物質とシロリムス等の免疫抑制剤の組み合わせが有効であろう。APOEε4陽性のIII型患者は、血液脳関門を通過するAtovar (アトルバスタチン) 等の親油性スタチンを受けることも必要である。

【0037】

用量は、単位用量の形態をとってもよい。すなわち、単位用量は、丸剤、錠剤 (タブレット) 又はカプセル、1つだけである。

【0038】

成人の場合、適切な療法は、以下のうちの1つであってよい：(a) 50mgテトラサイクリン、1mgシロリムス、10mgアトルバスタチン；(b) 50mgテトラサイクリン、1mgシロリムス、20mgアトルバスタチン；(c) 100mgテトラサイクリン、1mgシロリムス、40mgアトルバスタチン；(d) 100mgミノサイクリン、1mgシロリムス、80mgアトルバスタチン；(e) 50mgテトラサイクリン、2mgシロリムス、10mgアトルバスタチン；(f) 50mgテトラサイクリン、2mgシロリムス、20mgアトルバスタチン；(g) 100mgテトラサイクリン、2mgシロリムス、40mgアトルバスタチン；(h) 100mgミノサイクリン、2mgシロリムス、80mgアトルバスタチン；(i) 2mgシロリムス、100mgミノサイクリン及び20mgアトルバスタチン；(j) 2mgシロリムス、100mgミノサイクリン及び20mgアトルバスタチン。なお、アトルバスタチンの投与量は、1日のうちに2回与えられてもよく、例えば20mgの用量を達成するために、患者は朝に10mgのアトルバスタチンを服用し、別の時間に10mgのアトルバスタチンを服用してもよい。上記のテトラサイクリンは、ミノサイクリン又はドキシサイクリンのいずれかであってもよい。他の経口又は静脈内テトラサイクリン類も使用されてよい。ともに親油性であるシムバスタチン及びロバスタチンも使用されてよい。

【0039】

この3剤併用アプローチを処方する医師は、患者のコレステロール及びトリグリセリドのレベルに対するスタチンの効果に注意する必要がある。アトルバスタチンを使用すべきでない例では、アトルバスタチンは上記の別のスタチンと交換されてもよい。新しいスタチンの投与量は、アトルバスタチンと同じか、又はスタチンの効果に基づいて調整されてもよい。高コレステロール又は心臓疾患の患者の場合、スタチン又はアトルバスタチンの投与量は、患者の血液化学及び神経学的効果を考慮して、さらに若干調整されてもよい。

【0040】

ミノサイクリン又はドキシサイクリン、シロリムス及びアトルバスタチンを含む3剤式の薬物を製造する場合、異なるアトルバスタチン投与量の異なる薬物を製造し、特定の疾患を有する患者に配布する必要がある場合がある。例えば、3つの薬剤を含む丸剤を製造する場合、ADに罹患した個体群の大多数に対しては、1つの丸剤は50mgミノサイクリン、1mgシロリムス及び40mgアトルバスタチンを含んでもよいが、すでに高コレステロールとADに罹患している患者に対しては、50mgミノサイクリン、1mgシロリムス及び80mgアトルバスタチンを含む別の丸剤が必要となる可能性がある。他の例では、既に別用量のアトルバスタチン又は別のスタチンを服用している患者のために、50mgミノサイクリン、1mgシロリムス、及び20mgアトルバスタチン等、より低いアトルバスタチン用量の丸剤が製造されてもよい。

【0041】

本明細書に記載される療法の効果は、72時間程度で明らかになる場合がある。他の時には、効果は3ヶ月～12ヶ月で見られる場合がある。治療が有効であれば、患者は、再発及び再治療の可能性について管理された観察下で治療を中止してもよいし、維持用量で治療を続けてもよい。AD患者の場合、その効果は、アルツハイマー病評価尺度－認知行動（Alzheimer's Disease Assessment Scale－Cognitive、ADAS－Cog）サブスケール及びアルツハイマー病共同研究－日常生活動作（Alzheimer's Disease Cooperative Study－Activities of Daily Life、ADCS－ADL）尺度又はミニメンタルステート検査（Mini－Mental Status Examination、MMSE）により測定されてもよい。これらの検査はいずれも長年にわたって開発されてきたものであり、今後も改良が続けられると考えられる。

10

【0042】

薬剤を服用する頻度は、時間帯と同様に様々であってもよい。毎日あるいは隔日で十分な患者もいれば、3日間服用し2日間休む患者もいる。これらは休薬期間の例である。投与量は毎日異なってもよい。薬を服用する時間帯は、患者が吸収を良くするために胃を空にしていることに基づいて選択されてもよい。

【0043】

当該療法における薬物は、一緒に、別々に、又は少なくとも1つが別々に、及び少なくともいくつかと一緒に投与されてもよい。治療における薬物は、経口（例えば錠剤）、局所（例えばパッチ）、鼻腔内（例えば吸入）、又は即効性製剤により、若しくは徐放製剤、半減期延長注射製剤、若しくは少なくとも1つの徐放製剤、及び少なくとも1つの半減期延長注射製剤によるような非経口的に投与されてもよい。

20

【0044】

投与量のレベルは様々であってよく、ドキシサイクリンの1日の投与量は40mgと低く、ミノサイクリンは25mgと低く、シロリムスは0.5mgと低くてもよい。上限では、投与量は、ドキシサイクリン400mg（例えば、1日2回200mg）、ミノサイクリン300mg（例えば、1日2回150mg）、及びシロリムス4mg（例えば、1日2回2mg）であってもよい。上記の投与量は平均的な成人に対するものであり、投与量は体重と相関していてもよく、体重の重い患者はより多くの用量を受け、体重の軽い患者はより少ない用量を受けてもよい。投与量は年齢と相関させる必要はない。投与量は徐放性であってもよい。

30

【0045】

テトラサイクリン類、免疫抑制剤、及びスタチンでは、漸進的な用量増加が利用されてもよい。用量の漸増は、治療をより強力にするか、薬剤によって引き起こされる有害な副作用を緩和するか、又は副作用を治療の後半に出現させて患者の不快感を軽減するために使用されてもよい。記載されている治療法は、漸進的な用量増加によって変更されてもよい。漸進的な用量増加は、最初の日又は週に全投与量の25%、2回目に50%、3回目に75%、その後100%といったように、日又は週をまたいで行われてもよい。他の漸進的な用量増加は、最初の期間に50%の投与量、その後100%の投与量の形態をとってもよい。

40

【0046】

タンパク質遺伝子の転写、翻訳及び合成を阻害する他の抗生物質が使用されてもよい。使用されるテトラサイクリン類は、合成、半合成、又は天然由来のいずれであってもよい。加えて、将来、より多くの合成テトラサイクリンが発明された場合、すべてのテトラサイクリンの基本構造が共通であるため、それらのテトラサイクリンもおそらく有用であろう。以下のテトラサイクリンのリストが使用されてもよい：クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、ロリテトラサイクリン、グリセサイクリン類（glycylines）、チゲサイクリン、オマダサイクリン、サレサイクリン、及びエラバ

50

サイクリン。

【0047】

B細胞の機能並びにアミロイドβ及びPrP^{Sc}の合成をブロックする他の免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス及びエベロリムスが使用されてもよい。マクロライドも使用されてよい。適切なマクロライドとしては、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、フィダキソマイシン、テリスロマイシンが挙げられる。コルチコステロイド、ヤヌス（Janus）キナーゼ阻害剤、カルシニューリン阻害剤、mTOR阻害剤、IMDH阻害剤、生物製剤、モノクローナル抗体等の他の免疫抑制剤も使用されてよい。

【0048】

III型であり、APOEε4陽性である患者には、スタチンが使用されてもよい。適切なスタチンとしては、アトバル（atovar）、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、フェノフィブリン酸、アリロクマブ、エトラビリン、シプロテロン、ポサコナゾール、チカグレロル、ベザフィブラート、コエンザイムQ-10コレセベラム、ロスバスタチン、シムバスタチン、シムバスタチン+エゼチミブ、ロバスタチン+ナイアシン徐放、アトルバスタチン+アムロジピン、及びシンバスタチン+ナイアシン徐放が挙げられる。

【0049】

AD療法を受けている特定の患者には、3剤併用アプローチが必要な場合がある。患者は、ミノサイクリン、シロリムス、及びアトルバスタチンからなる療法を必要とする場合がある。アトルバスタチンは、Lipitor（リピトール）（登録商標）としても公知である。アトルバスタチンの投与量は、1mg〜100mgの範囲であることができる。適切な投与量は、50mgミノサイクリン、1mgシロリムス、及び10mgアトルバスタチンを含んでもよい。アトルバスタチンを使用せず、別のスタチンを使用しなければならない場合、他のスタチンの範囲は0.01mg〜200mgであってもよい。例えば、セリバスタチンが使用される場合、適切な投与量は、0.8mgセリバスタチン、50mgミノサイクリン及び1mgシロリムス等、非常に少なくなる。

【0050】

ADの治療においてBACE阻害剤が失敗したにもかかわらず、アミロイドタンパク質の沈着仮説は有効である。これらの研究が失敗したのは、阻害剤がアミロイドタンパク質の代謝の下流で作用したからである。本明細書に記載した治療法は、RNAへのDNA転写と、RNAの30S及び50Sサブユニットに結合してアミロイドタンパク質合成を阻害することによる、タンパク質合成のためのミトコンドリアへのRNAの輸送のレベルで作用する。さらに、通常の細胞の異化作用により、すでに沈着したアミロイドβタンパク質が除去される。

【0051】

AD用の併用療法は効果がある。医師が行った試験で、3剤併用療法を受けた患者は予想外の結果を得ている。本明細書で患者A及び患者Bとして特定された2人を含む数人の患者の治療は、抗生物質、免疫抑制剤及びスタチンの適切な投与量及び選択の組み合わせで、驚くほど良い結果を実証した。他の者の事前の失敗や当該分野における豊富な疑いにもかかわらず、この治療が全く機能したという事実は予想外であっただろうし、これほど早く機能したという事実は、喜ばしい予想外の利点であった。

【0052】

患者Aは、54歳のAPOE4陽性E3/E4男性であり、治療前に5年間ADに苦しんでいた。患者Aは、完全な文章を形成することが困難であり、コミュニケーションをとるために、絵入りのチャートの助けを必要とした。食事やトイレに行く等の基本的な動作には、患者は手振りをするか、チャートに描かれた動作を示す絵を指さす必要があった。患者Aは極度の欲求不満があり、介護者が彼を理解できないと暴れることもあった。患者Aは単純な作業をこなすのも苦手であった。患者Aは自分で靴の紐を結ぶことができず、ドアを開けようとするとドアノブに何度も手こずることがよくあった。治療前にアルツハ

10

20

30

40

50

イマー病評価尺度を応用した単語想起テストが行われた。この患者は、このテストで出た単語を思い出すことも、伝えることもできなかった。

【0053】

患者Aは、2mgのシロリムスと100mgのミノサイクリンと20mgのアトルバスタチンとで1日1回、4ヶ月間治療された。患者Aは発話の回復を経験し、短いフレーズを形成し、時には文全体を完成させることができた。患者Aの絵チャートの使用も増え、患者Aはイライラや介護者への暴言も少なくなった。患者Aは失語症が解消され、短期記憶を改善し長期記憶を改善した。アルツハイマー病評価尺度を応用した単語想起テストを実施したところ、この患者は5単語まで記憶できるようになった。

【0054】

患者Bは、ADに罹患している65歳のAPOE4陽性の男性である。患者Bは、着替え、食事の記憶、介護者とのコミュニケーション、家族の記憶等の日常業務に支障をきたしていた。シャツのボタンをかけるときに、ボタンをかけ忘れたり、ボタンの位置がずれたりすることがしばしばあった。靴下や下着等の衣類を忘れることもあり、靴を履くのも困難であった。介護者が食事の用意をし、患者Bに食べることを思い出させることも必要である。患者Bは、介護者がなぜ自分の家にいるのかを思い出すのも難しく、しきりに介護者の身元を尋ねていた。患者Bは、子供たちとの会話は覚えておりそれに参加することもできたが、会話の途中で、まるで知らない人であるかのように、子供たちが誰であるかを尋ねることがしばしばあった。治療前にアルツハイマー病評価尺度を応用した単語想起テストを実施した。患者Bは、このテストを3回実施したところ、それぞれ1つの単語を思い出すことができた。

【0055】

患者Bは、2mgのシロリムスと100mgのミノサイクリンと20mgのアトルバスタチンとで1日1回、2ヶ月間治療された。患者Bは、短期記憶の改善と長期記憶の改善とを経験した。患者Bはボタンをかけ忘れることがなくなり、自分で完璧に服を着ることができるようになった。患者Bは介護者が用意した食事を忘れることがなくなった。子供及び介護者が誰であるかを尋ねる頻度が少なくなった。治療後、アルツハイマー病評価尺度を応用した単語想起テストを行ったところ、患者Bは4つの単語まで想起することができた。

【0056】

研究者がADの治療を成功させることができなかったのは、この疾患の病態生理とそれがどう働くかを理解できなかったからであり、この疾患を治療するには単一の薬剤では十分でないだろうということを理解できなかったからである。これが、ADを治療するためにテトラサイクリン単独、あるいはスタチン単独を用いる研究者が失敗してきた理由である。

【0057】

結語

アルツハイマー病は、a) 脳内アミロイドーシス、b) 全身性アミロイドーシス、c) APOE4とCNSの星状細胞及びミクログリアにおける脂質代謝異常、d) 脳神経炎症、f) 腫瘍壊死因子αとインターロイキン1b及びIL6とによる全身性炎症等、いくつかの薬物標的を提示する複合疾患である。これらの標的には、薬物併用療法が必要である。最も単純なAD治療は、APOE4陰性(E2/E3)ADに対する2剤療法とAPOE4陽性ADに対する3剤療法に簡略化することができる。

【0058】

本明細書を通じて、示された実施形態及び例は、開示又は請求された装置及び手順に対する制限ではなく、例として考慮されるべきである。本明細書に示された例の多くは、方法行為又はシステム要素の特定の組み合わせを含むが、それらの行為及びそれらの要素は、同じ目的を達成するために他の方法で組み合わせられてもよいことを理解されたい。フローチャートに関して、追加の工程及びより少ない工程が取られてもよく、示されたような工程は、本明細書に記載された方法を達成するために組み合わせられてもよく、又はさらに

10

20

30

40

50

洗練されてもよい。1つの実施形態に関連してのみ論じられた行為、要素、及び特徴は、他の実施形態における同様の役割を排除することを意図していない。

【0059】

本明細書で使用される場合、「複数」は2つ以上を意味する。本明細書で使用される場合、項目の「組」は、そのような項目の1つ以上を含んでもよい。本明細書で使用される場合、書面の説明又は特許請求の範囲のいずれにおいても、用語「*comprising* (含む)」、「*including* (含む)」、「*carrying* (保有する)」、「*having* (有する)」、「*containing* (含む)」、「*involving* (含む)」等は、オープンエンドである、すなわち、含むがこれに限定されないことを意味すると理解されるものとする。それぞれ「*consisting of* (からなる)」及び「*consisting essentially of* (実質的に…からなる)」という移行句のみが、請求項に関して閉じた又は半ば閉じた移行句である。請求項要素を修飾するために請求項において「第1」、「第2」、「第3」等の序数詞を使用することは、それ自体、ある請求項要素の別の要素に対する優先、優先順位若しくは序列、又は方法の行為が実行される時間順序を意味せず、単に、複数の請求項要素を区別するために、ある名前を有するある請求項要素を同じ名前を有する別の要素（ただし序数詞を使用）から区別するためにラベルとして使用される。本明細書で使用する「及び／又は」は、列挙された項目が選択肢であることを意味するが、それらの選択肢は列挙された項目の任意の組み合わせも含む。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

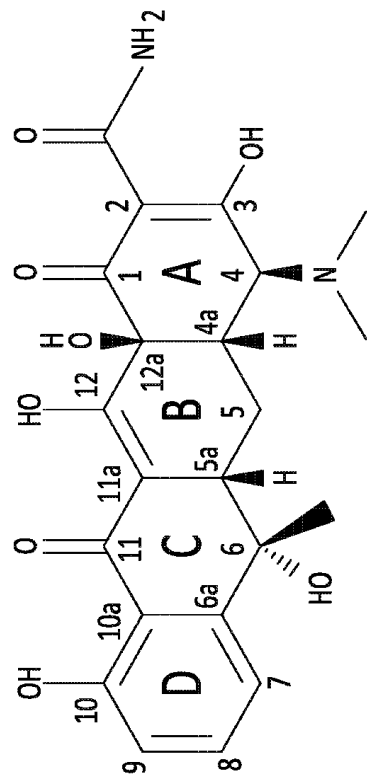


FIG. 1

【図 2】

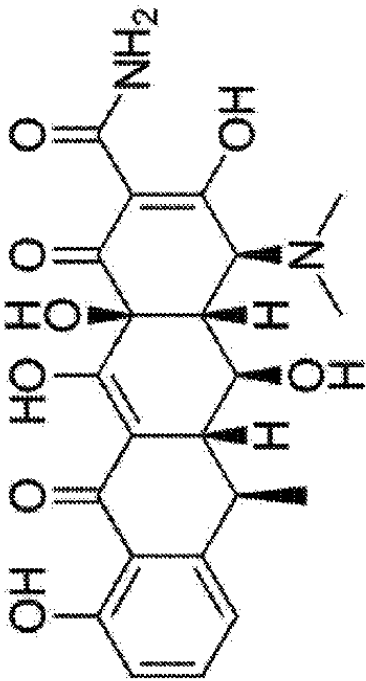


FIG. 2

【図 3】

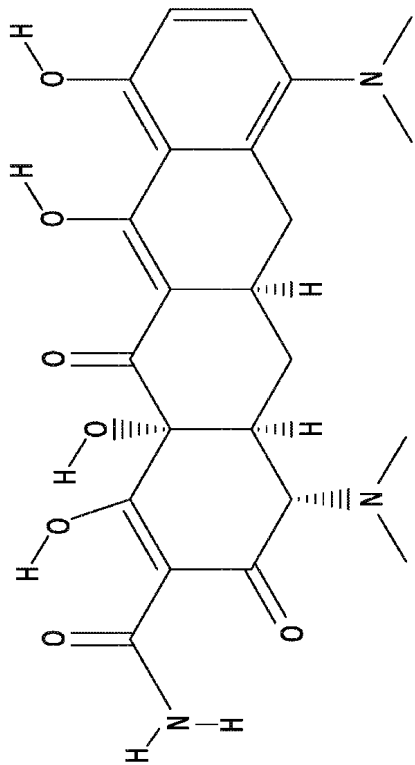


FIG. 3

【図 4】

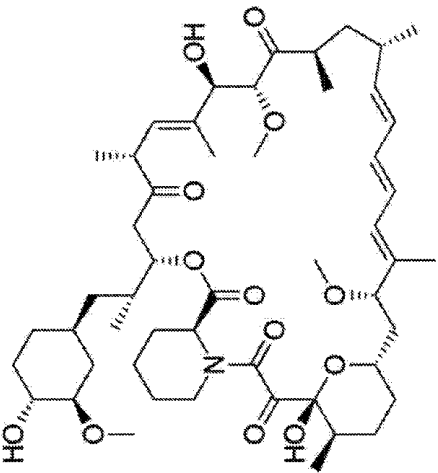


FIG. 4

10

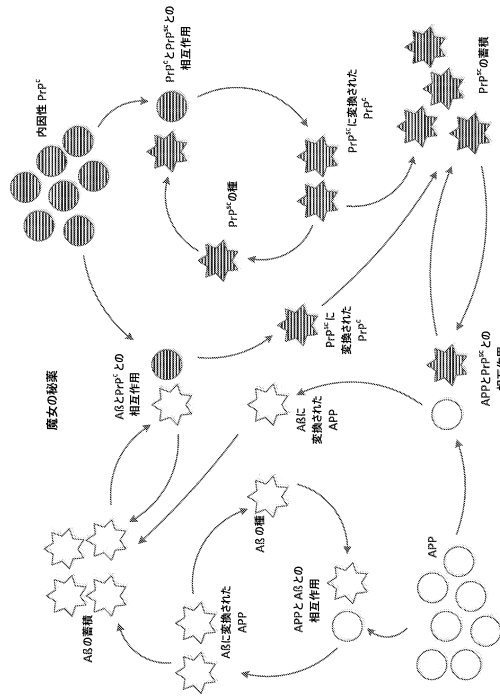
20

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 16/565,242

(32)優先日 令和1年9月9日(2019.9.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100185269

弁理士 小菅 一弘

(72)発明者 アティバ ジョシュア オー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91362 ウエストレイク ビレッジ ノース ウエストレイク
ブルバード 310 スイート 120 ソーカル アイピー ロー グループ エルエルピー内

審査官 宮地 慧

(56)参考文献 国際公開第2013/061161 (WO, A1)

特表2017-525719 (JP, A)

米国特許出願公開第2001/0014670 (US, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K、A61P

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)