

報道関係各位

2019年7月4日

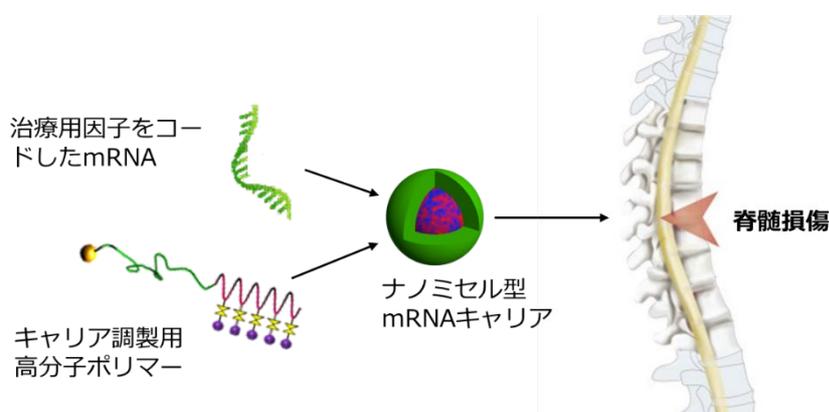
国立大学法人 東京医科歯科大学

「メッセンジャーRNA医薬を用いた脊髄損傷の新たな治療法を開発」 — 神経機能修復・再生療法への応用に光！ —

【ポイント】

- 神経栄養因子をコードするメッセンジャーRNA（mRNA）を、脊髄損傷モデルマウスの損傷部位に投与することで、運動機能の早期回復を得ることに成功しました。
- 本研究により、近い将来の実用化が期待される mRNA 医薬の中樞神経系疾患・外傷治療に対する有効性が示されました。
- 本研究の成果から、細胞移植を必要としない神経機能修復・再生療法への応用が期待されます。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所生体材料機能医学分野の位高啓史教授と Samuel Crowley 研究員、福島雄大助教の研究グループは、ナノ医療イノベーションセンター片岡一則センター長、東京大学大学院工学系研究科内田智士特任助教との共同研究で、新しい核酸医薬として期待される mRNA 医薬を用いて、脊髄損傷後の早期神経機能回復を得ることに成功しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、JSPS 外国人特別研究員プログラム、Center of Innovation プログラムの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Molecular Therapy – Nucleic Acids* に、2019年6月28日にオンライン版で発表されました。



【研究の背景】

脊髄損傷は交通事故などで年間 5,000 人以上が受傷し、累計患者数は 15 万人以上に達する重篤な外傷です。一度損傷を受けた脊髄の自然治癒は困難で、損傷部位から下位の運動・感覚機能の麻痺が永続的に残ってしまうことがほとんどで大きな問題になっています。現在、iPS 細胞由来の神経幹細胞移植など新しい治療

法が研究されていますが、実用化に向けてはいまだ多くの課題が残されています。

本研究グループは、メッセンジャーRNA(mRNA)を体内に直接投与する mRNA 医薬の可能性・将来性に着目し、研究開発を進めてきました。mRNA は、細胞内でゲノム DNA からコピー(転写)され、タンパク質合成(翻訳)の設計図として働く物質です。mRNA 医薬はこの mRNA をクスリとして直接体内に投与して、mRNA によってコードされたタンパク質を標的細胞で発現させることによって治療を行う、新しいタイプの医薬品です(図1)。本研究では、mRNA 医薬を脊髄損傷の治療に応用し、神経機能と運動機能の早期回復を試みました。

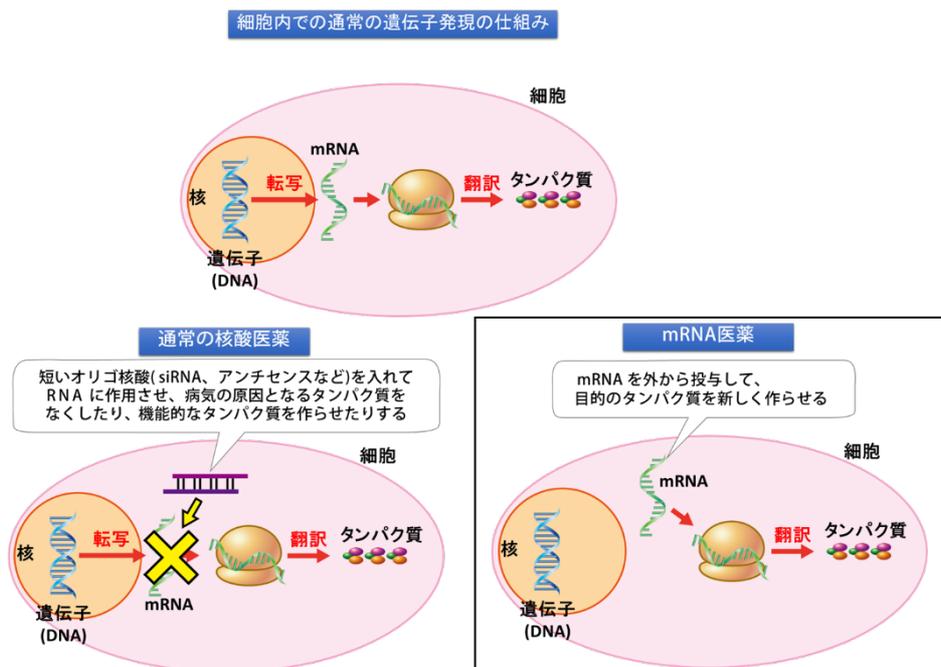


図1. mRNA 医薬・核酸医薬の働き。

【研究成果の概要】

本研究では、治療用のタンパク質として、神経保護効果を持つ脳由来神経栄養因子 BDNF^{*1}を用い、BDNFをコードした mRNA を脊髄損傷モデルマウスに投与しました。mRNA を脊髄組織に送達する方法として、研究グループが先行研究にて開発を進めてきたナノミセル型 mRNA キャリア^{*2}を活用しました。

まず、mRNA 搭載キャリアをマウスの正常脊髄組織に投与すると、脊髄組織で mRNA 由来のタンパク質が投与後 3 日目をピークに明瞭に発現することが確認されました。また、アストロサイト、オリゴデンドロサイトといったニューロンを支持する細胞群に BDNF タンパク質の発現が観察され、mRNA がこれらの細胞に広く取り込まれ、周囲に BDNF タンパク質を分泌することが見出されました(図 2)。

次いで、脊髄損傷のモデルマウスに対して、受傷直後に BDNF mRNA を損傷部位に投与した結果、無治療群と比べて、受傷後 1 週から 2 週にかけて有意な運動機能の早期回復が得られました。また、脊髄の組織学的な解析から、脊髄損傷後の髄鞘構造が無治療群と比べて有意に高い割合で維持されており、BDNF による神経保護効果が発揮されたことが明らかになりました(図 3)。さらに、脊髄損傷部位では、免疫反応を沈静化

する抑制性サイトカイン IL-10 産生が亢進しており、脊髄損傷によって生ずる炎症を *BDNF* mRNA によって沈静化できる可能性も示されました。

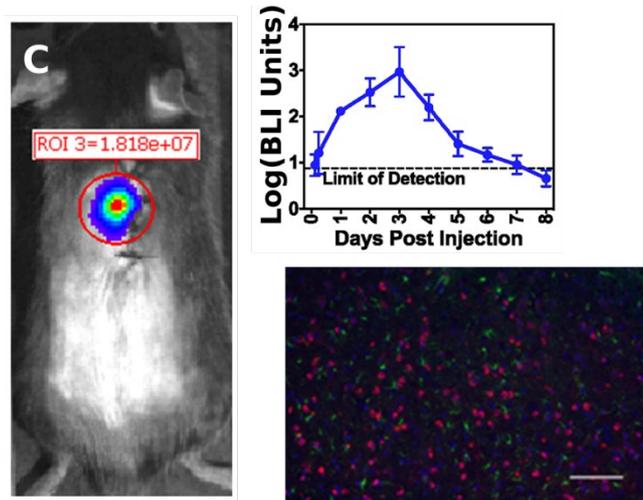


図 2. 脊髄組織での mRNA からタンパク質発現(左図):タンパク質は 3 日目をピークに発現する(右上グラフ)。BDNF タンパク質(赤色)は脊髄組織に広く発現が観察される(右下図)。

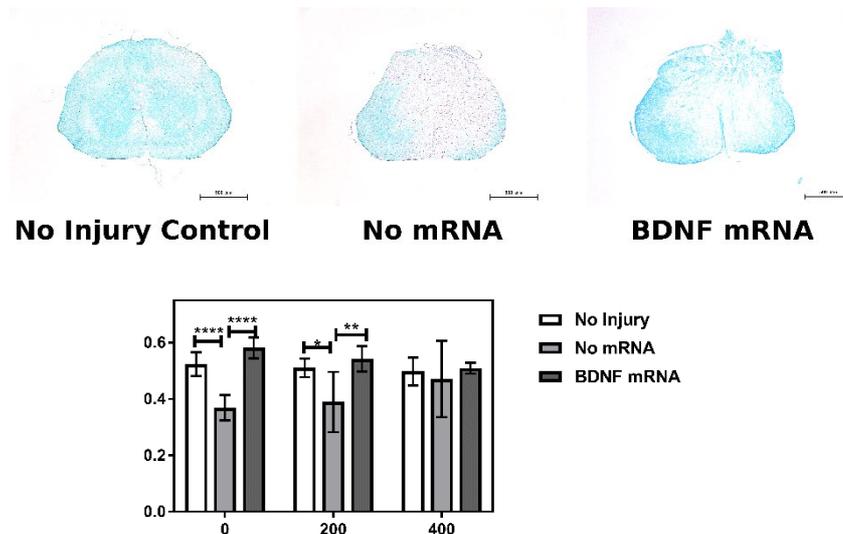


図 3. 髄鞘組織の観察(上図)。髄鞘化された面積の割合(下グラフ)。

【研究成果の意義】

本研究の *BDNF* mRNA による治療は、脊髄損傷に対する核酸医薬の応用の可能性を示した、世界で初めての報告です。脊髄損傷は外傷によって直接組織が損傷される(一次損傷)だけでなく、その後、数日から数週の経過で二次的に生ずる生体反応によって損傷が拡大することが知られており、*BDNF* mRNA はその神経保護効果、および抗炎症作用によって、脊髄の二次損傷を最小限に食い止める治療効果が得られたものと考えられます。mRNA 医薬は、神経細胞に直接働きかけ、機能を修復・再生させる新しいタイプの医薬品として、脊

髄損傷および脳神経系の疾患・外傷への広範な応用が、今後、期待されます。

【用語の説明】

*¹ 脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor: BDNF)

神経細胞の生存・成長・シナプスの機能亢進など機能調節に働く液性タンパク質。最初、脳で発見されたが、多くの末梢組織でも産生されることが現在では確認されている。

*² ナノミセル型 mRNA キャリア

本研究グループによって開発された mRNA 送達用ナノ粒子(J Control Release 235:268-75, 2016 など)。ナノミセルとは、親水性ポリマー(ポリエチレングリコールなど)と、疎水性や電荷をコントロールした機能性ポリマー(ポリアミノ酸誘導体など)の2つの部分から成るブロック共重合体が凝集して形成されるナノ粒子で、周囲を親水性ポリマーの外郭で覆われた粒子の内部に、薬物や核酸分子を封じ込めることができる。mRNA 送達用に最適化されたナノミセルを用いて、これまで脳、脊髄、関節軟骨など種々の臓器、組織に対して mRNA を安全に送達し、機能させることに成功している。

【論文情報】

掲載誌: Molecular Therapy – Nucleic Acids

論文タイトル: Enhancement of Motor Function Recovery After Spinal Cord Injury in Mice by Delivery of Brain Derived Neurotrophic Factor mRNA

【研究者プロフィール】

位高 啓史 (イタカ ケイジ) Keiji Itaka

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

生体材料機能医学分野 教授

・研究領域

DDS (Drug Delivery System), 遺伝子治療、核酸医薬、バイオマテリアル



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

生体材料機能医学学分野 位高 啓史(イタカ ケイジ)

TEL: 03-5280-8088 FAX: 03-5280-8088

E-mail: itaka.bif@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp