

報道関係各位

2018年6月19日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「血液脳関門を通過してアンチセンス核酸を中枢神経系に送達する新技術の開発」 — 認知症などの神経難病への治療応用に期待 —

【ポイント】

- 神経難病に対する新薬開発において最大の障壁となっている血液脳関門を通過して、代表的な分子標的薬であるアンチセンス核酸を中枢神経系に送達する新技術を開発しました。
- 三つの脳血管内皮細胞の角が接する部位（三細胞間）の密着結合に作用する蛋白質断片「アンギュービン1」を静脈注射したマウスでは、その後に静脈注射したアンチセンス核酸が脳や脊髄に到達し、標的 RNA の発現が抑制されました。
- 認知症などの様々な神経難病の治療に応用されることが期待されます。

図1

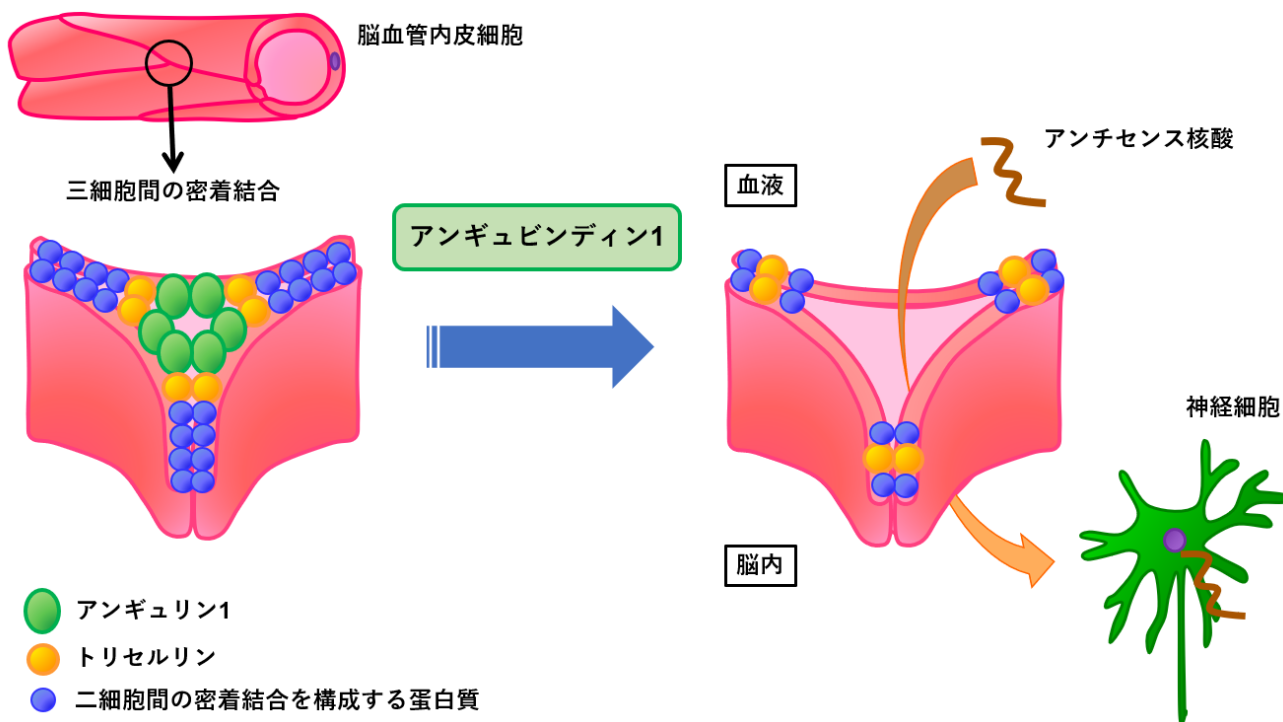


図1. アンギュービン1をマウスに静脈注射し、三細胞間の密着結合を制御することでアンチセンス核酸が血液脳関門を通過して、中枢神経系に効率的に送達される。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野(神経内科)の横田隆徳教授と桑原宏哉特任助教(現・厚生労働省医政局研究開発振興課)と銭谷怜史大学院生の研究グループは、大阪大学大学院薬学研究科の近藤昌夫教授らのグループと徳島文理大学薬学部の永浜政博教授らのグループと共同で、静脈注射により血液脳関門を通過してアンチセンス核酸を中枢神経系に送達する新技術を開発しました(図 1)。その研究成果は、国際科学誌 Journal of Controlled Release(ジャーナル・オブ・コントロールド・リリース)に、2018年5月17日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

アンチセンス核酸は、細胞内の RNA を主な標的分子とする分子標的薬であり、従来の薬物療法では困難であった神経難病への治療応用が盛んに進められています。しかし、アンチセンス核酸は静脈注射では血液脳関門を通過することができないため、脳や脊髄の周囲に存在する脳脊髄液腔への難しい投与方法でしか臨床開発は行われていません。血液脳関門では、脳血管内皮細胞同士をつなぐ密着結合が大きな障壁となっており、二細胞間の密着結合と、三つの細胞の角が接する部位(三細胞間)の密着結合の二種類が存在します。過去の研究から、二細胞間の密着結合を構成する蛋白質を制御しても、アンチセンス核酸などの高分子医薬品は、血液脳関門を通過できないと考えられています。三細胞間の密着結合を構成する蛋白質「アンギュリン1」を制御する蛋白質断片「アンギュビンディン1」が最近開発されたことを受け、本研究では、このアンギュビンディン1を静脈注射して血液脳関門の三細胞間の密着結合に作用させることで、アンチセンス核酸の中枢神経系への効率的な送達が可能になるかどうかを試みました。

【研究成果の概要】

まず、アンギュビンディン1を蛍光標識してマウスに静脈注射したところ、脳血管内皮細胞のアンギュリン1に接着しました。次に、アンギュビンディン1を静脈注射してその後に蛍光色素で標識したアンチセンス核酸を静脈注射したところ、アンチセンス核酸が脳や脊髄の神経細胞に到達しました(図2)。

図2

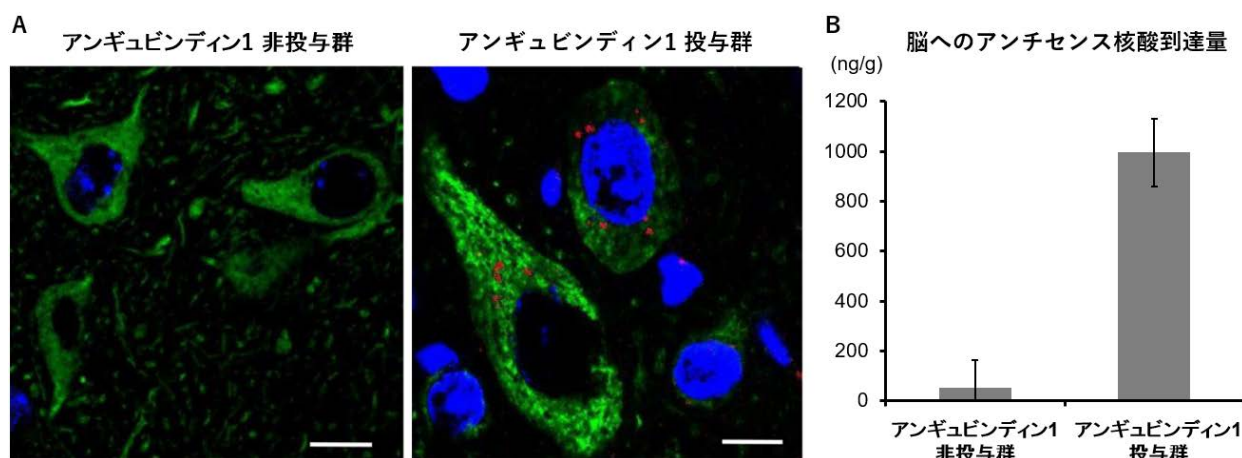


図2. アンギュビンディン1投与群ではアンチセンス核酸(赤)が脳内の神経細胞(緑)に到達し(A)、生化学的な定量評価でも多量のアンチセンス核酸が脳内に認められた(B)。

そして、アンギュービン 1 をマウスに静脈注射してその後アンチセンス核酸を静脈注射したところ、脳、頸髄、腰髄のいずれにおいても約 40%の標的 RNA の発現抑制を示しました(図 3)。

図3

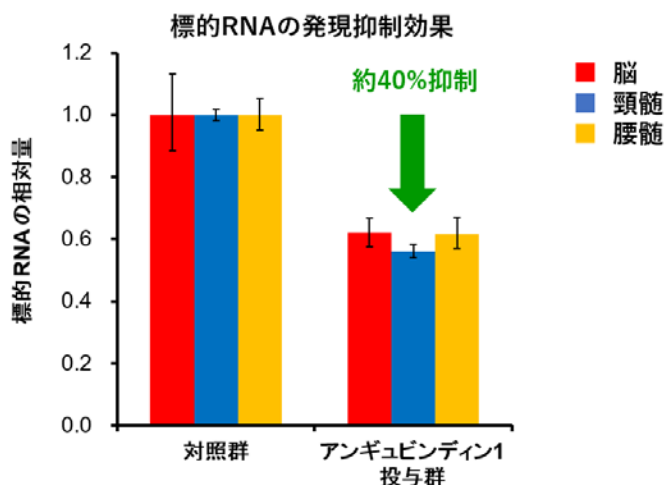


図3. アンギュービン 1 投与群では、脳、頸髄、腰髄のいずれにおいても約 40%の標的 RNA の発現抑制を示した。

【研究成果の意義】

血液脳関門における三つの脳血管内皮細胞間の角が接する部位の密着結合を制御するという薬物送達戦略は、世界初の報告です。アンチセンス核酸は、脳脊髄液腔への投与ではありますが、脊髄性筋萎縮症の治療薬であるヌシネルセンの販売が昨年承認されたことを受け、神経難病の根本的な治療が夢ではなくなってきました。アンチセンス核酸を静脈注射することで中枢神経系への送達を実現した本研究成果は、認知症をはじめとした多くの神経難病の治療に応用されることが期待されます。

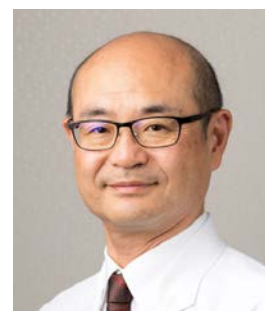
【論文情報】

掲載誌: Journal of Controlled Release

論文タイトル: Angubindin-1 opens the blood-brain barrier *in vivo* for delivery of antisense oligonucleotide to the central nervous system

【研究者プロフィール】

桑原 宏哉 (クワハラ ヒロヤ) Hiroya Kuwahara (左)
東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 特任助教
(現・厚生労働省 医政局 研究開発振興課)



横田 隆徳 (ヨコタ タカノリ) Takanori Yokota (右)
東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授

・研究領域

神経内科、核酸医薬

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

脳神経病態学分野(神経内科) 桑原 宏哉 (クワハラ ヒロヤ)

横田 隆徳 (ヨコタ タカノリ)

TEL:03-5803-5234 FAX:03-5803-0169

E-mail: h-kuwahara.nuro@tmd.ac.jp

tak-yokota.nuro@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