

報道関係各位

2021年1月26日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「メッセンジャーRNA医薬の新しい展開：脳虚血性疾患に対する新たな治療法開発」

【ポイント】

- 脳由来神経栄養因子(BDNF)をコードするメッセンジャーRNA(mRNA)を、脳虚血性疾患モデルラットに投与し、神経細胞死抑制、及び記憶力の改善を得ることに成功しました。
- 本研究により、安全かつ迅速な効果発現を特徴とする mRNA 医薬が、“全ての人に、突然発症する”脳梗塞や蘇生後脳症など脳虚血性疾患に対する有効な治療薬となり得ることが示されました。
- ワクチンや医薬品として注目を集めている mRNA 医薬の新しい展開として、脳中枢神経系疾患・外傷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福島雄大助教は、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（現京都府立医科大学大学院医学系研究科准教授）、東京大学大学院医学系研究科齊藤延人教授、中富浩文准教授（現杏林大学医学部脳神経外科教授）、今井英明特任講師（現 JCHO 東京新宿メディカルセンター脳神経外科主任部長）との共同研究で、新しい医薬品モダリティとして注目を集めている mRNA 医薬を用いて、脳虚血による神経細胞死の抑制、及び記憶力の改善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、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)Center of Innovation プログラム、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)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 Biomaterials にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

脳への血管がつまることで発症する脳梗塞や、心停止による脳血流低下がもたらす蘇生後脳症などの、虚血性中枢神経疾患は、誰にでも発症し（高い罹患率）、また突然に起こる（急性発症する）ことが特徴ですが、特に一度発症するだけで、麻痺や失語、記憶力障害などの様々な後遺症を一生残すことは大きな問題です。この後遺症の原因である神経細胞死を抑制する神経保護治療を確立するために、様々な研究がなされてきましたが、臨床応用可能な薬剤は限られていました。

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 をクスリとして体内に投与することで、mRNA がコードするタンパク質を標的臓器で直接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(図1)、現在 COVID-19 に対するワクチンとしても高い注目を集めています。本研究では、mRNA 医薬を虚血性神経細胞死に対する神経保護治療に応用し、その治療効果を検証しました。

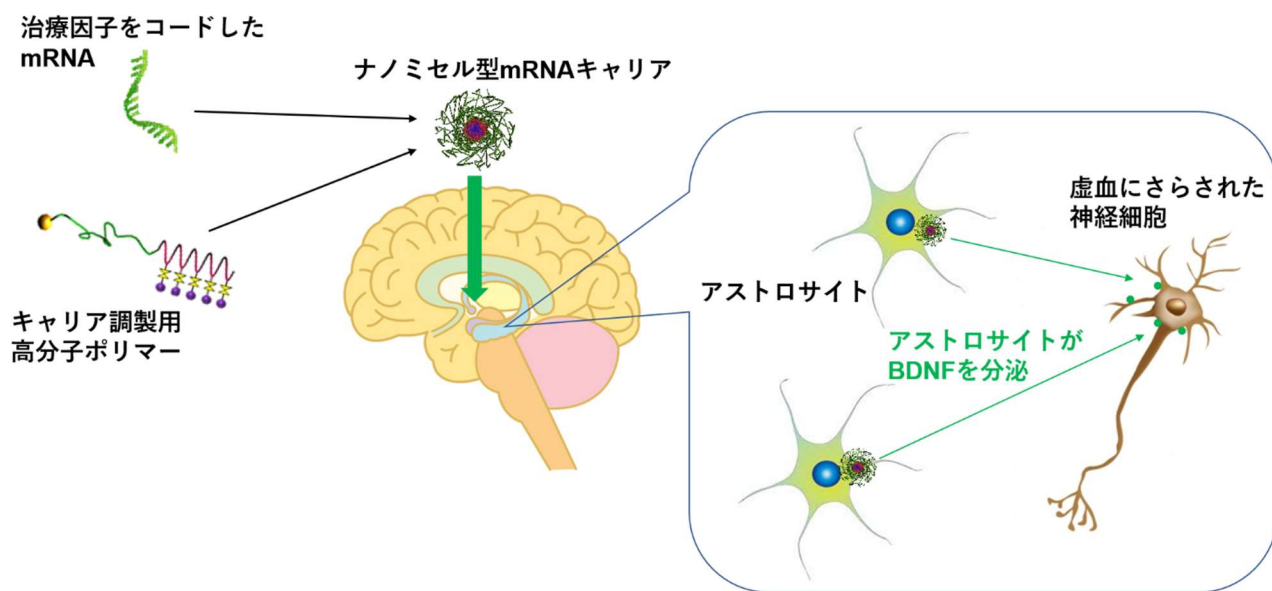


図 1. mRNA 医薬による海馬神経細胞死の治療

【研究成果の概要】

本研究では、神経保護効果を持つ脳由来神経栄養因子 BDNF^{※1} をコードした mRNA を、海馬^{※2} に神経細胞死をもたらす全脳虚血モデルラット^{※3} に投与しました。mRNA を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^{※4} を活用しました。まず、mRNA 搭載キャリアをラットの脳室^{※5} 内に投与すると、海馬や脳脊髄液中で、迅速かつ 3 日間程度の持続的な mRNA 由来のタンパク質合成が確認されました。

次いで、全脳虚血モデルラットの治療実験を行いました。海馬の神経細胞は、虚血に対し特に脆弱なことが知られており、ラットの場合 6 分間の血流遮断を行うと、その後 1 週間程をかけた緩徐な細胞死プロセスで、海馬に存在するほぼ全ての神経細胞が細胞死に陥ります。そこで、本研究では海馬神経細胞に着目して、BDNF mRNA の神経保護効果を組織学的に解析しました。全脳虚血を生じたラットの脳室内に、虚血直後または数日経過後に BDNF mRNA を脳室内投与したところ、驚くべきことに、虚血直後の mRNA 投与より、虚血の 2 日後に mRNA を投与した場合に最も高い神経保護効果の得られることが分かりました(図 2)。さらに、全脳虚血から 2 日後・5 日後に 2 回投与することで、永続的な神経保護効果が得られることが分かりました。

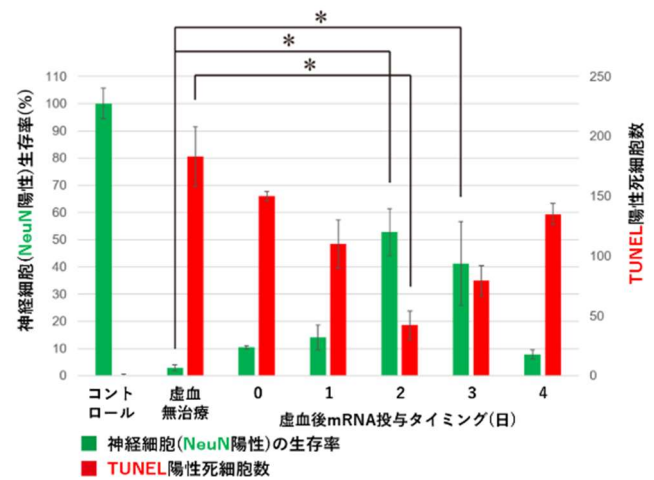
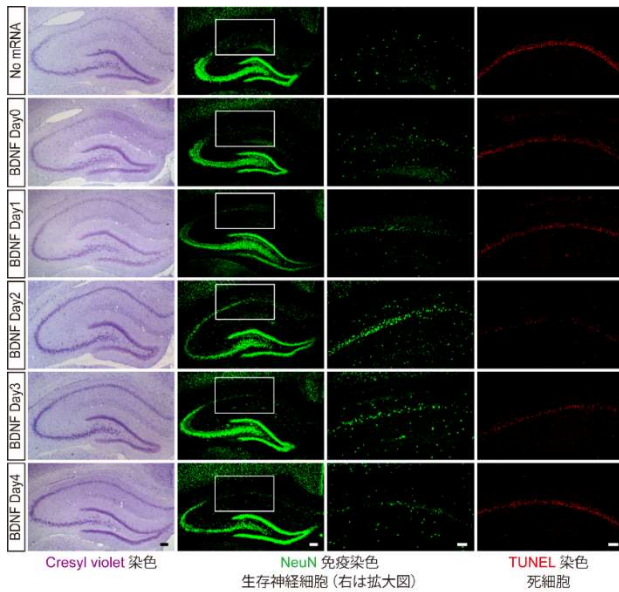


図 2. 全脳虚血 2 日後投与 *BDNF* mRNA(4 段目)による高い海馬神経細胞死抑制効果

次いで、海馬の機能である記憶や空間学習能力を評価するために、ラットの行動試験を行いました。全脳虚血後 20 日で、mRNA 投与していないラットと比べて、*BDNF* mRNA を 2 日後・5 日後に 2 回脳室内投与したラットでは、記憶力の有意な改善が得られ、*BDNF* mRNA が脳機能改善に効果を示すことが分かりました。

最後に、脳組織内での *BDNF* mRNA の標的細胞を免疫組織学的解析で調べたところ、mRNA は神経細胞の周囲に存在するアストロサイト^{※6}に広範に取り込まれていました。すなわち、mRNA から翻訳された *BDNF* タンパク質がアストロサイトから分泌され、神経細胞への保護効果を発揮したものと推察されました(図 3)。mRNA 医薬を取り込んだアストロサイトが中枢神経組織における“治療用タンパク質分泌拠点”の役割を担い、神経細胞が生存しうる“環境”を創り出すという、従来の医薬品では実現できないユニークなメカニズムによる脳疾患治療への可能性が示されました。

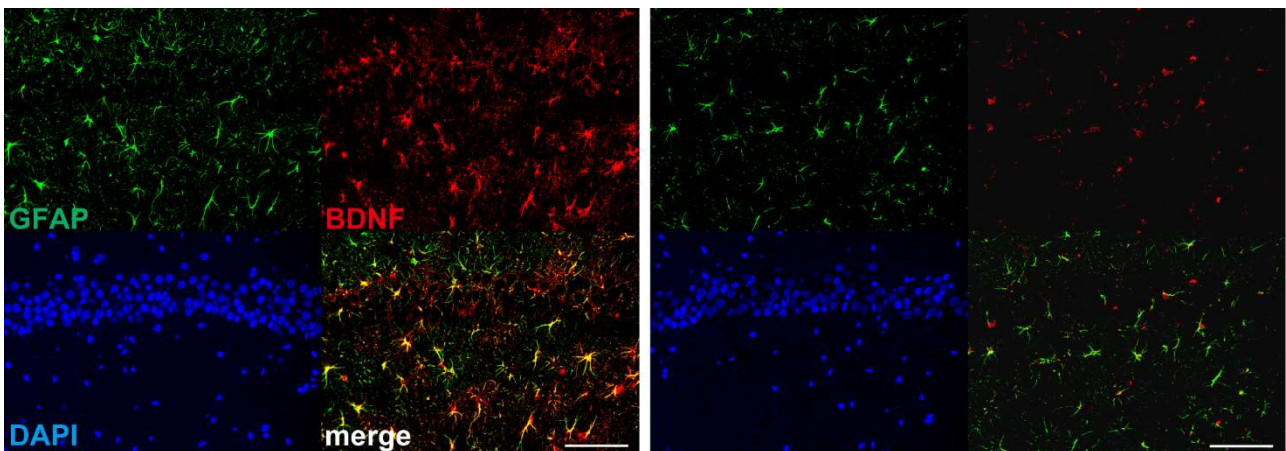


図 3. *BDNF* mRNA 投与後海馬免疫組織染色像

左図: *BDNF* mRNA 投与群 Astrocyte(GFAP 陽性)が *BDNF* を強く発現している 右図: 無治療群

【研究成果の意義】

本研究の *BDNF* mRNA による治療は、脳虚血性疾患への mRNA 医薬の応用の可能性を示した、世界で初めての報告です。ナノミセル型キャリアで投与された *BDNF* mRNA はアストロサイトを標的として作用し、脳組織内の“治療用タンパク質分泌拠点”として機能させます。この作用機序は従来薬では実現できなかったユニークなもので、治療困難な疾患として代表的な存在である脳虚血系疾患に対して、新しい治療法実現の可能性を提示するものです。また mRNA 医薬は、どのような治療用タンパク質を発現させることも可能で、今後虚血性病変に限らず、多くの脳・神経疾患・外傷への応用が期待されます。

【用語解説】

※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。タンパク質のまま投与する薬剤の開発はこれまでほとんど成功していない。

※² 海馬

大脳辺縁系の一部である海馬体の一部。特徴的な層構造を持ち、脳の記憶や空間学習能力に関わる脳の器官。

※³ ラット全脳虚血モデル

脳に血液を送る 4 本の動脈全てを 6 分間遮断することで、全脳に高度の一過性虚血傷害をもたらす動物モデル。虚血に対する抵抗性が弱い中枢神経組織の中でも特に脆弱な神経細胞が細胞死を示す。中でも海馬組織の選択的細胞死は特徴的で、一過性虚血後 1 週間程度の経過で進行する細胞死プロセスを示す。

※⁴ 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。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。

※⁵ 脳室

脳脊髄液で満たされた脳内の腔。

※⁶ アストロサイト

神経細胞（ニューロン）周囲を支持するグリア細胞のひとつ。脳は組織支持のための膠原線維は乏しく、アストロサイトなどの支持細胞がその役割を果たしている。近年、構造的な支持機能だけでなく、神経機能の制御

に積極的な役割を果たすことが明らかとなり、活発な研究が進められている。

【論文情報】

掲載誌: Biomaterials

論文タイトル: Treatment of ischemic neuronal death by introducing brain-derived neurotrophic factor mRNA using polyplex nanomicelle

【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

mRNA・核酸医薬、遺伝子治療、DDS (Drug Delivery System)、バイオマテリアル、
整形外科



福島 雄大（フクシマ ユウタ） Yuta Fukushima
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 助教

・研究領域

脳神経外科、mRNA・核酸医薬、神経科学、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