

記者会見 開催のお知らせ

「グルコース濃度に応答して血中から脳内に薬剤を届けるナノマシンを開発」

1. 会見日時： 2017 年 10 月 19 日（木）14:00～15:00

2. 会見場所： 公益財団法人川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター (iCONM)
4 階プレス発表会場
〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-14（別紙参照）
<http://iconm.kawasaki-net.ne.jp/access.html>

3. 発表者：

片岡 一則（ナノ医療イノベーションセンター センター長、東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授）

横田 隆徳（東京医科歯科大学 脳神経病態学分野（神経内科）教授）

安楽 泰孝（東京大学 大学院工学系研究科 特任助教、ナノ医療イノベーションセンター 客員研究員）

桑原 宏哉（東京医科歯科大学 脳神経病態学分野（神経内科）特任助教）

4. 発表のポイント

- ◆脳への薬剤の送達を妨げる「血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB) (注 1)」を、既存の技術と比較して桁違いに高い効率で通過し、脳内の神経細胞へ送達できる「BBB 通過型ナノマシン (注 2)」の開発に成功しました。
- ◆BBB 通過型ナノマシンは、外部刺激（グルコース濃度の変化）に応答して能動的に BBB を通過するスマートな機能を有しています。食事などによって血糖値が変化することに伴う BBB の生理的な反応を利用した点が特徴であり、空腹時にナノマシンを注射してその後食事をするという簡単な方法だけで脳内に薬を効率良く運ぶことができます。
- ◆医工連携の体制で開発された BBB 通過型ナノマシンは、様々な薬を脳内に運ぶことができます。特に、抗体医薬や核酸医薬など従来神経疾患には適応困難であった高分子医薬の脳への送達を初めて可能にする画期的な基盤技術であり、根本治療法が確立されていないアルツハイマー病などの難治性脳神経系疾患の治療薬開発を大幅に推進することが期待されます。

5. 発表概要：

ナノ医療イノベーションセンターの片岡一則センター長（東京大学政策ビジョン研究センター特任教授）と安楽泰孝客員研究員（東京大学大学院工学系研究科特任助教）、東京医科歯科大学の横田隆徳教授、桑原宏哉特任助教らは、脳への薬剤送達を妨げる「血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB) (注 1)」を、血中グルコース濃度（血糖値）の変化に応答して

効率で通過し、脳内へ集積する「BBB 通過型ナノマシン (注 2)」の開発に成功しました。BBB を通過できる低分子薬剤でもその通過効率は必ずしも十分でなく、抗体や核酸医薬など、高分子物質でできている先端医薬はほとんど脳内移行できないために、アルツハイマー病などに代表される脳神経系疾患の治療薬開発の大きな障害となっています。研究チームが開発した BBB 通過型ナノマシンは、外部刺激(グルコース)に応答して BBB を通過するスマートな機能を有しており、既存の技術と比較して桁違いに高い効率で脳に集積しました。さらに、BBB を通過したナノマシンは、多くの脳神経系疾患において治療標的となる神経細胞へと取り込まれることも明らかになりました。医工連携の体制で開発された BBB 通過型ナノマシンは、様々な薬剤を脳に送達するための基盤技術であり、真に有効な治療法が確立されていないアルツハイマー病などの難治性脳神経系疾患に対する、画期的な治療薬開発へと展開されることが期待されます。

6. 発表内容：

先進国を中心に高齢化が進行し、アルツハイマー病に代表される難治性の脳神経系疾患は深刻な社会問題となっています。さらに今後も高齢者人口の増加に伴う大幅な有病率の増加が予想されています。脳神経系疾患治療を困難にしている最大の障壁が、血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB) と呼ばれる生体内バリア機構です。BBB は脳血管内皮細胞を主体として、循環血液と脳神経系の物質輸送を制御する機能を担っており、脳の活動に必須な栄養素を選択的に取り込む反面、薬剤の脳への送達を著しく制限しています(図 1)。現在、アルツハイマー病の対症療法として臨床で用いられている低分子薬剤であるドネペジルであっても、脳への集積量は投与量の 0.1%に満たないのが現状です。そのため、薬剤が BBB を効率的に通過するための技術開発が世界中で行われています。このような背景において、研究チームは、血糖値の変化という簡単な刺激に応答して、既存技術と比較して著しく高い効率で BBB を通過し、さらに脳内の神経細胞へと集積する「BBB 通過型ナノマシン」の開発に成功しました。

BBB を構築する脳血管内皮細胞には、脳のエネルギー源であるグルコース (ブドウ糖) を輸送するためのグルコーストランスポーター1 (GLUT1) が他のトランスポーターと比べ桁違いに多く存在していることから、薬剤またはそのキャリアにグルコースを結合させて脳へ送達させようという試みが世界中でなされてきましたが、脳内に十分に送達させることはできませんでした。研究チームは、GLUT1 の脳血管内皮細胞における細胞内の局在部位が血糖値の変化に伴って変わることに着目し、グルコースを外部刺激として与えるという生物学的手法を導入することにより、スムーズに BBB を通過できる薬剤送達が実現できるのではないかと考えました。

そこで、生体への安全性が担保された高分子を構成分子とするナノ粒子の表層にグルコースを適切に導入し、脳血管内皮細胞に局在する GLUT1 を的確に認識する直径 30 nm のナノマシンを構築しました(図 2)。ナノマシンを空腹状態のマウスに静脈投与し、その 30 分後にグルコース溶液を投与することで、最大で投与量の約 6%が脳へ集積することが確認されました。これはグルコース非結合ナノマシンと比べ、100 倍以上高い集積量となります(図 3)。一方、食事を自由にさせたマウスでは、ナノマシンを注射しても脳にほとんど集積しませんでした。また脳内でのナノマシンの挙動を顕微鏡で観察したところ、グルコースに応答して BBB を通過するスマートな機能を有していることをリアルタイムに確認し(図 3)、さらに脳の深部に至るまで一様に分布することを確認しました(図 4)。また BBB を通過したナノマシンは、脳内の神経細胞へと取り込まれることを明らかにしました(図 4)。神経細胞への薬剤送達は、多くの脳神経系疾患の治療を実現するうえで大変重要です。

これまでの脳神経系疾患の治療薬の開発では、高分子医薬は BBB を通過できず、低分子薬剤でも BBB を効率的に通過できない場合が少なくないことから、十分な治療効果が得られず、治療薬開発の大きな制限になっていました。ナノマシンは、あらゆる薬剤の BBB 通過能を著

しく高め、抗体医薬や核酸医薬などのこれからの先端医療を担うバイオ医薬の薬剤を封入することを可能にして、脳神経系疾患の治療薬の開発に大きなイノベーションとして、計り知れないインパクトを学術分野、医療並びに社会にもたらすことが期待されます。

なお、本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業の「特別推進研究（JP25000006）」、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）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「脳科学研究戦略推進プログラム」の支援によって行われました。

7. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature Communications 誌」（オンライン発行：10月17日）

論文タイトル：Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain

著者：Yasutaka Anraku, Hiroya Kuwahara, Yu Fukusato, Akihiro Mizoguchi, Takehiko Ishii, Keiko Nitta, Yu Matsumoto, Kazuko Toh, Kanjiro Miyata, Satoshi Uchida, Kazutaka Nishina, Kensuke Osada, Keiji Itaka, Nobuhiro Nishiyama, Hidehiro Mizusawa, Tatsuya Yamasoba, Takanori Yokota* and Kazunori Kataoka*

（*責任著者）

DOI 番号：10.1038/s41467-017-00952-3

アブストラクト URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00952-3>

【Nature Communications について】

Nature Communications は、Nature Publishing Group 初のオープンアクセスジャーナルであり、化学、生物科学、物理科学のあらゆる領域を対象範囲とし、2010年に創刊されました。インパクト・ファクターは12.124（2016年発表）で総合科学分野で学術誌として高い評価を得ています。

参考 URL: <https://www.nature.com/ncomms/>

8. 問い合わせ先：

【研究内容に関する事項】

公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
センター長 片岡 一則（かたおか かずのり）

TEL: 044-589-5812

E-mail: k-kataoka@kawasaki-net.ne.jp

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野（神経内科）

教授 横田 隆徳（よこた たかのり）

TEL: 03-5803-5233

E-mail: yokonuro@tmd.ac.jp

【ナノマシンに関して】

東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

特任助教 安楽 泰孝（あんらく やすたか）

TEL: 03-5841-7138

E-mail: anraku@bmw.t.u-tokyo.ac.jp

【生物学的機能解析に関して】

東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 脳神経病態学分野（神経内科）
特任助教 桑原 宏哉（くわはら ひろや）
TEL: 03-5803-5234
E-mail: h-kuwahara.nuro@tmd.ac.jp

【AMED 事業に関して】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構
戦略推進部 脳と心の研究課
TEL : 03-6870-2222 FAX : 03-6870-2244
E-mail: brain@amed.go.jp

【JST の事業に関して】

国立研究開発法人科学技術振興機構 イノベーション拠点推進部 COI グループ
酒井 重樹（さかい しげき）
TEL : 03-5214-7997
E-mail: coi@jst.go.jp

【その他に関する事項】

公益財団法人 川崎市産業振興財団 COINS 支援事務局
松枝 温子（まつえだ あつこ）
TEL: 044-589-5785
E-mail: jimukyoku-coins@kawasaki-net.ne.jp

科学技術振興機構 広報課
TEL : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432
E-mail : jstkoho@jst.go.jp

9. 用語解説：

注1 血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB)

BBB は、脳血管内皮細胞を主体として、循環血液と脳神経系の物質輸送を制御する機能を担っており、脳の活動に必須な栄養素を選択的に取り込む反面、薬剤の脳への送達を著しく制限する生体内バリアです。アルツハイマー病に代表される脳神経系疾患が難治性である原因の一つとなっています。実際に現在、アルツハイマー病の対症療法として臨床で用いられている薬剤であっても、脳への集積量は投与量の 0.1% に満たないのが現状です。こうしたことから、BBB を効率的に通過して、薬剤を脳へ送り届ける技術の開発は非常に重要です。

注2 BBB 通過型ナノマシン

BBB 通過型ナノマシンは、生体への安全性が担保された合成高分子を構成分子とするナノ粒子の表層にグルコースを適切に導入し、脳血管内皮細胞に局在するグルコーストランスポーター 1 (GLUT1) を的確に認識し、外部刺激(グルコース)に応答して BBB を通過するというスマートな機能を有しているナノマシンです。このナノマシンは、生体適合性に優れた高分子材料の外殻で覆われているために、生体内で異物認識されることなく、安定に血中を循環することが可能です。ナノマシンを構成する高分子の構造を変えることで、多種多様な薬剤を封入することが可能であることから、本技術は様々な脳神経系疾患治療へと展開可能な汎用性の高いナノマシンだと期待できます。

10. 添付資料：
＜発表概要図＞

血液脳関門 (Blood-brain barrier: BBB)

循環血液と脳神経系の薬剤輸送を著しく制限するバリア

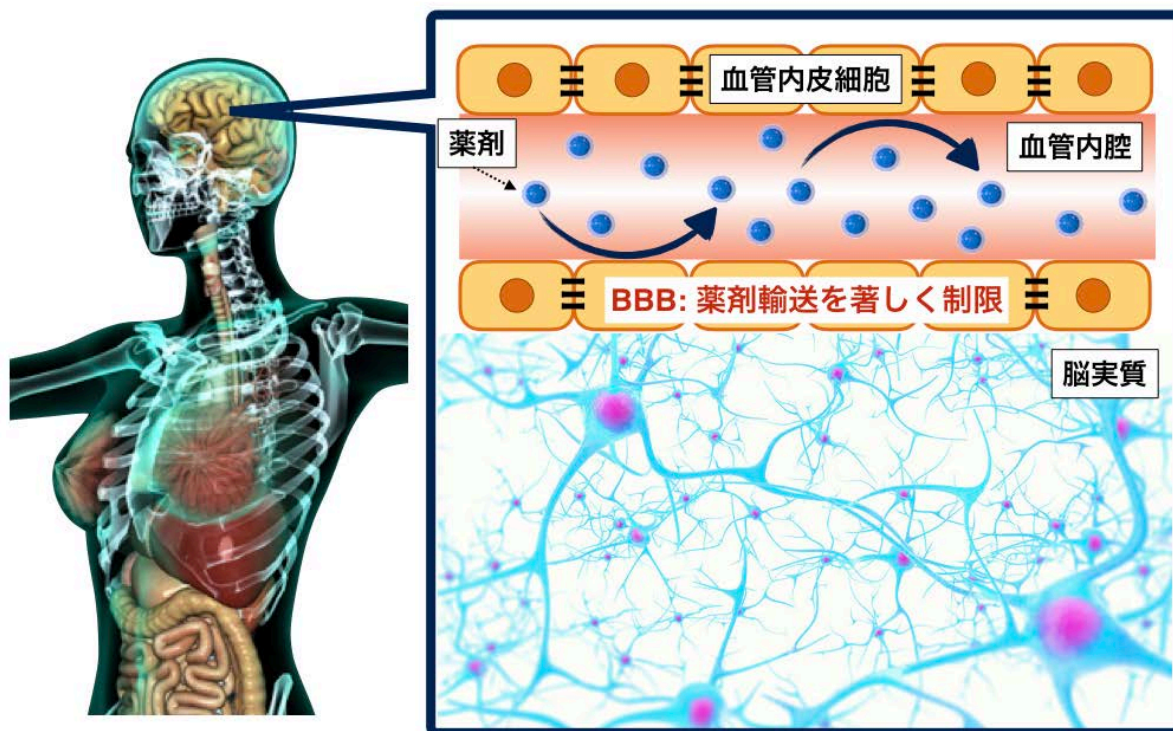


図1. 血液脳関門概念図: 脳血管内皮細胞を主体として、循環血液と脳神経系の物質輸送を制御する機能を担っており、脳の活動に必須な栄養素を選択的に取り込む反面、薬剤の脳への送達を著しく制限する生体内バリアです。

BBB通過型ナノマシンの構造

生体への安全性が担保された高分子

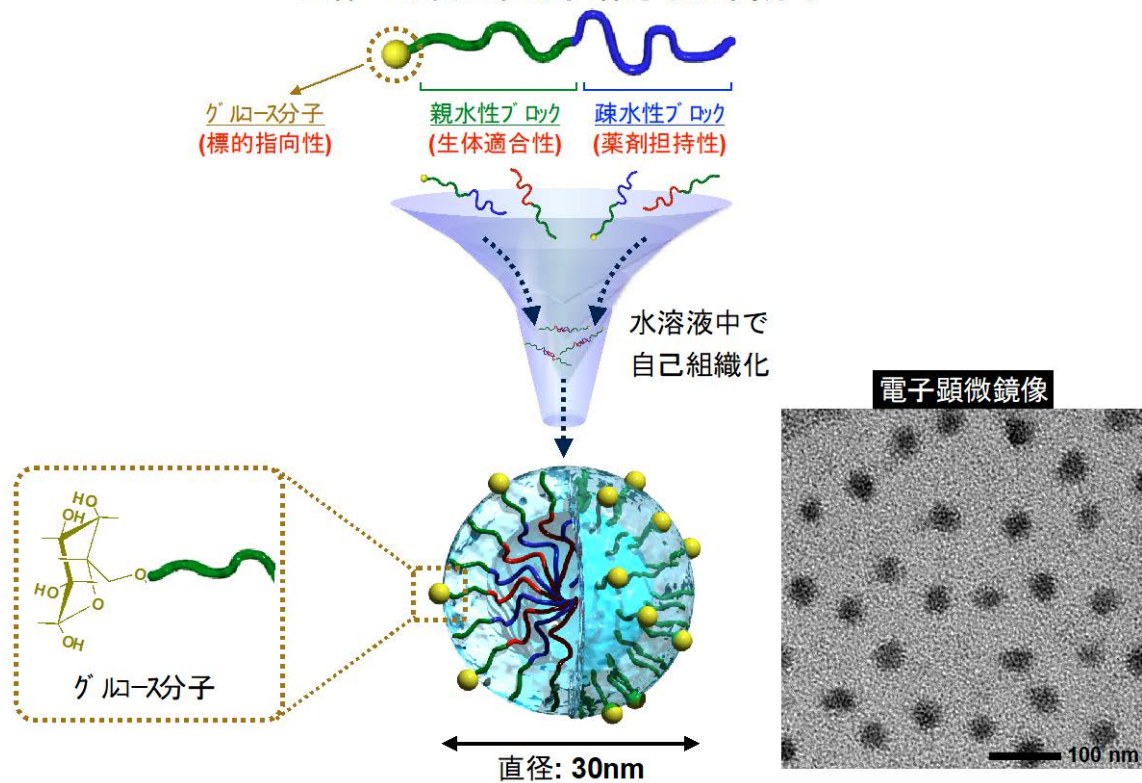


図2. BBB 通過型ナノマシンの構造: 生体への安全性が担保された高分子が水溶液中で自己組織化することで構築されます。表層には GLUT1 を認識するためにグルコース分子を複数個搭載しており、大きさは直径 30 nm ほどです。(Nature Communications 誌 Fig. 1)

外部刺激に応答して脳へ集積するナノマシン

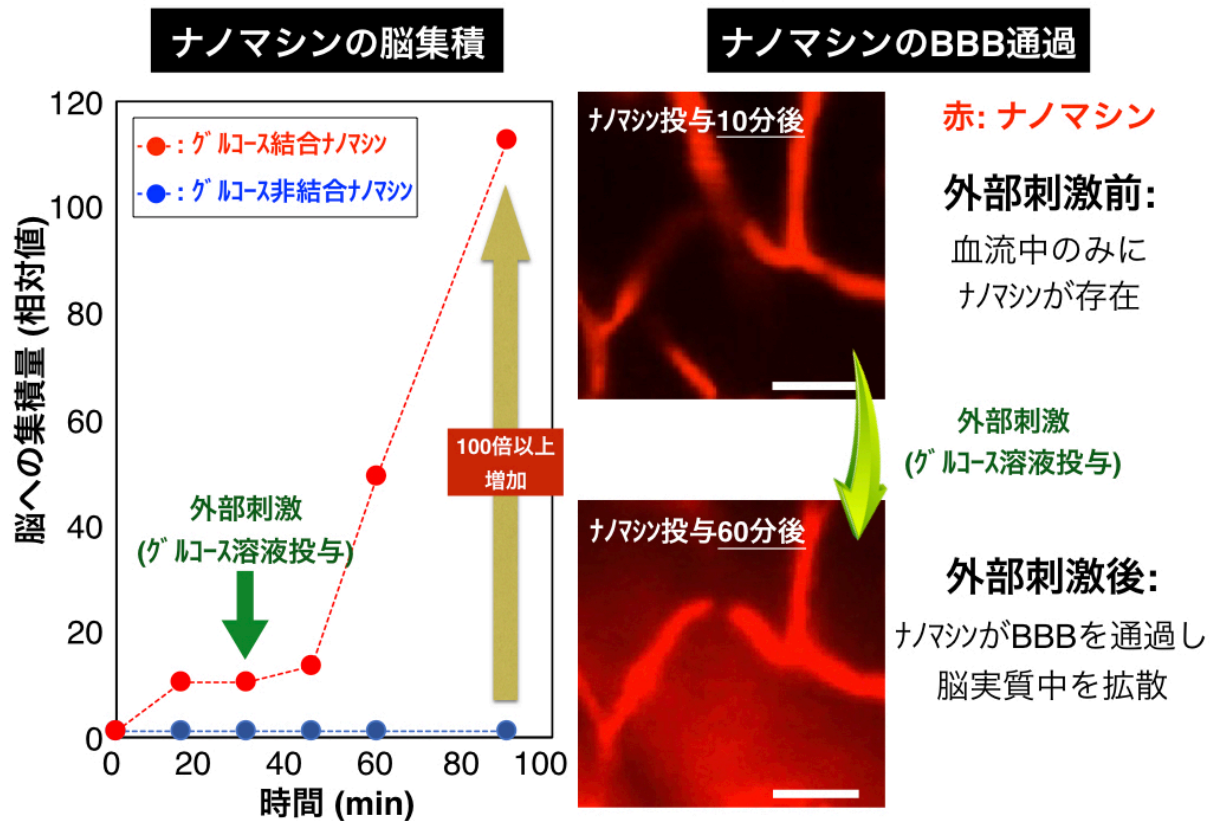
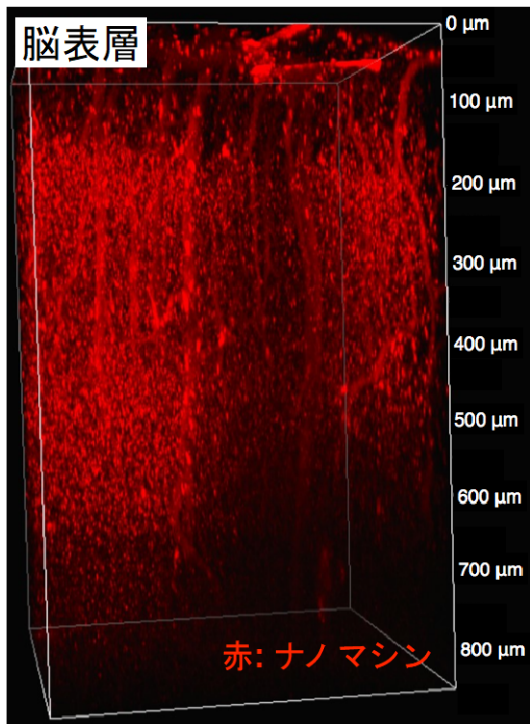


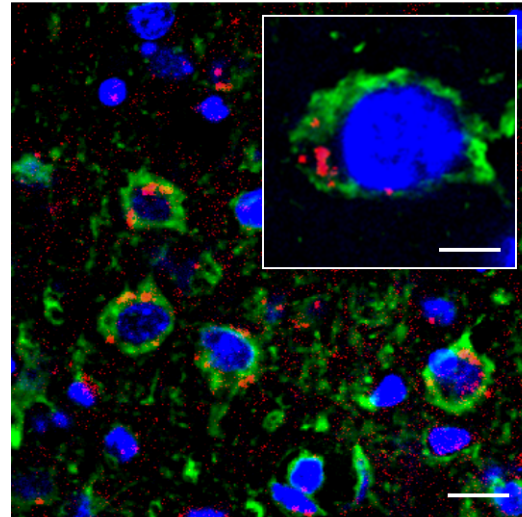
図3. 外部刺激(グルコース投与)に応答して脳へ集積するナノマシン: グルコース結合ナノマシンは、外部刺激に応答してグルコース非結合ナノマシンと比べ100倍以上(投与量の6%)が脳へ集積することを確認しました。これは、現在対症的に用いられているアルツハイマー病の治療薬と比較すると約100倍高い効率になります。また脳内におけるナノマシン(赤色)の挙動をリアルタイム観察したところ、外部刺激に応答してBBBを通過し、脳実質中を拡散の様子を観察することに成功しました。(Nature Communications 誌 Fig. 3a)

BBB通過型ナノマシンの脳内での挙動

ナノマシン投与後の脳内観察



脳切片の蛍光免疫染色観察



BBBを通過したナノマシン(赤色)が
脳実質内の神経細胞(緑色)に集積

図 4. BBB 通過型ナノマシンの脳内での挙動: BBB を通過したナノマシン(赤色)は、脳の深部に至るまで一様に分布することを確認しました。また脳実質部において、特に神経細胞へと取り込まれることを明らかにしました。(Nature Communications 誌 Fig. 3c, 4b)

<会場へのアクセス>

川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター(iCONM)

住所：〒210-0821 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-14

交通：

電車の方は 京急川崎駅から 京急大師線 「小島新田」下車 乗車時間約 10 分 徒歩約 15 分

バスの方は「JR 川崎駅 東口ターミナル」

■20 番のりば

- ・川 02「キングスカイフロント東」行き乗車（臨港バス）乗車時間約 30 分「キングスカイフロント西」下車 徒歩約 2 分
- ・急行 快速「浮島橋」行き乗車（臨港バス）乗車時間約 20 分「キングスカイフロント入口」下車 徒歩約 5 分

■16 番のりば

- ・川 03「浮島バスターミナル」行き乗車（臨港バス 又は 川崎市営バス）乗車時間約 30 分「キングスカイフロント入口」下車 徒歩約 5 分

▲CIEA（公益財団法人実験動物中央研究所）と◆FUJIFILM（富士フイルム RI ファーマ株式会社）の間の道を直進した右手にございます。

