

報道機関 各位

熊本大学

脳に薬剤を届けるナノカプセルの送達技術を開発  
-脳に効くバイオ医薬品の開発への応用に期待-

(ポイント)

- 100ナノメートル～1,000ナノメートルのナノ粒子を修飾することで脳の血液脳関門の透過を促進する環状ペプチドを発見しました。
- 環状ペプチドで修飾したナノ粒子内にタンパク質や遺伝子などを入れることにより、さまざまな医薬品の脳への送達が可能となり、新たな中枢薬の開発に貢献することが期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部の大槻純男教授らの研究グループは、フランス・コシャン研究所との共同研究により血液脳関門<sup>\*1</sup>のモデル細胞とファージ<sup>\*2</sup>を用いたスクリーニングによって、ナノ粒子を脳に送り届けることができる環状ペプチド<sup>\*3</sup>を発見しました。

脳には血液脳関門が存在し、薬が血液から脳へ移動することを妨げています。脳で効く薬（中枢薬）を開発するためには、その薬が血液脳関門を越え脳内に入る必要があります。そのことが中枢薬の開発を特に困難にしている原因です。今回発見した環状ペプチドを表面に持つナノ粒子の中に医薬品を入れることによって、脳に薬を届ける薬剤ナノカプセルの研究開発が可能になり、中枢薬の開発に大きく貢献することが期待されます。

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業「高分子医薬品の経口投与を可能とする小腸透過環状ペプチドキャリアの開発」（研究代表者 大槻純男、課題管理番号：19ak0101080h）、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会特別研究員奨励費、持田記念医学薬学振興財団の支援を受けて、「Journal of Controlled Release」に日本時間3月2日に公開されました。

(説明)

[背景]

脳の血管は他の臓器の血管とは異なり隙間がない構造をしており、薬が血液から脳へ移動することを妨げています。この仕組みを血液脳関門といいます。抗体やペプチド等のバイオ医薬品や遺伝子等の高分子医薬品は新薬として期待されていますが、高分子医薬品は血液脳関門を透過することができな

いため、中枢薬は実現できていない状況です。従って、高分子医薬品を脳に届けることができる技術は、中枢薬の開発を大きく進めることを可能にするものとして待望されています。そこで本研究では、さまざまな医薬品に応用可能な脳への送達技術の開発を目指し、ナノ粒子の血液脳関門の透過を促進し、脳への送達が可能な環状ペプチドの開発を行いました。

#### [研究の内容]

目的の機能を持つペプチドの探索には、ファージと呼ばれるウイルスを使用する方法を用いました。さまざまなアミノ酸配列（ $10^9$ 種類）の環状ペプチドを提示するファージ群（ファージライブラリ）の中から、ヒト血液脳関門のモデル細胞を透過するファージを集め、透過したファージが有するペプチドのアミノ酸配列を解析しました（図1）。ファージの大きさは約1,000ナノメートルであり、バイオ医薬品よりも大きいことから、ファージの血液脳関門の透過を促進する環状ペプチドは、バイオ医薬品の透過も促進する能力を有することが期待されます。

解析の結果、2種類の新たな環状ペプチドを発見しました。そのうちの1つの環状ペプチドは、ヒト血液脳関門モデル細胞だけではなく、サルとラットの血液脳関門のモデル細胞でも、ファージの透過を促進しました。また、発見した環状ペプチドを提示するファージをマウスの血液中に投与し、60分後の脳を解析した結果、脳内にファージが入っていることが観察されました（図2左）。さらに、大きさが150ナノメートルの人工ナノ粒子であるリポソーム<sup>\*4</sup>の表面に、発見した環状ペプチドを付加した修飾リポソームを作成し、同様にマウスの血液中に投与した結果、60分後の脳にリポソームが検出されました（図2右）。これらの結果から、発見した環状ペプチドによってファージやリポソームのナノ粒子が血液脳関門を透過することを促進し、脳内への送達が可能であることを示しています。

#### [展開]

リポソームはさまざまな物質を内包することが可能なナノカプセルです。発見した環状ペプチドで表面を修飾したリポソームを、脳へ運ぶナノカプセルとして使用することによって、高分子医薬品を脳に届けることが可能になり、アルツハイマー病を含めた中枢・神経疾患に対する医薬品開発に大きく貢献することが期待されます（図3）。

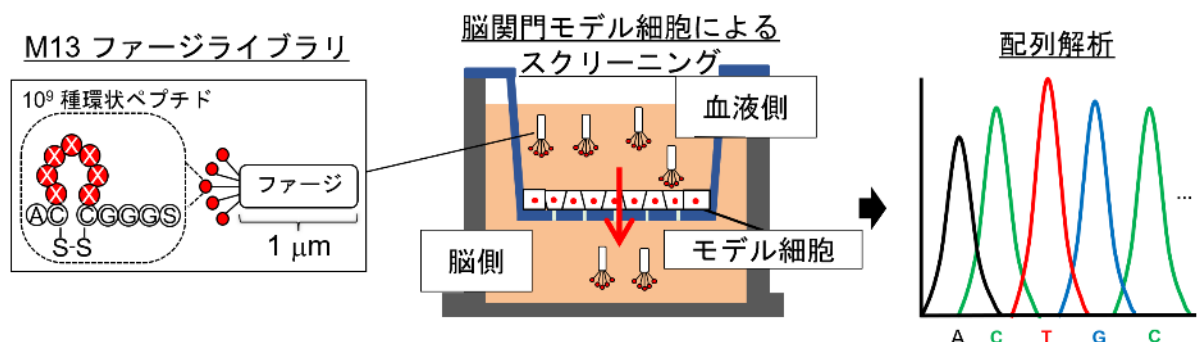
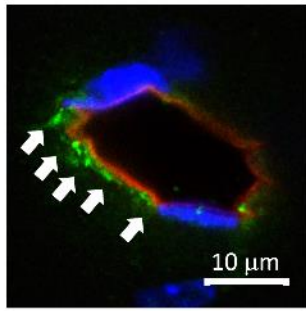


図1 ナノ粒子の血液脳関門の透過を促進する、環状ペプチドのスクリーニング方法

静注60分後に環状ペプチド提示  
ファージ(緑)は脳血管(赤)外部に分布



静注60分後の環状ペプチド  
修飾リポソームの脳分布と血中濃度

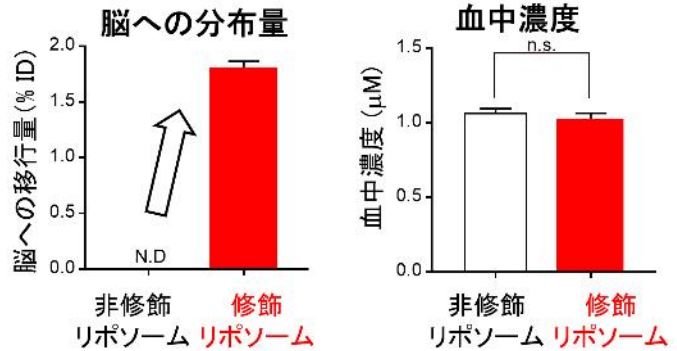


図2 発見した環状ペプチドを提示するファージ (左) および修飾リポソーム (右) のマウス脳への移行

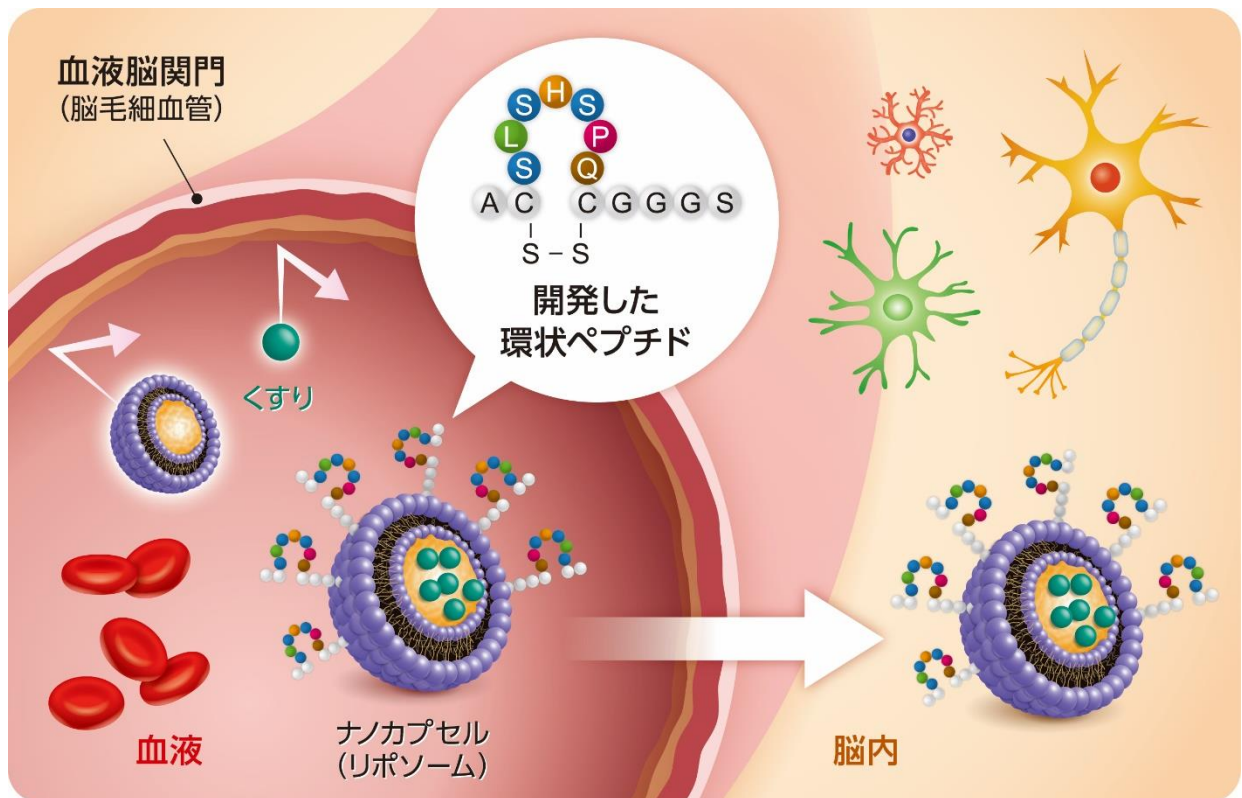


図3 発見した環状ペプチドを用いることによって期待される、脳へのナノカプセルによる医薬品の送達

[用語解説]

注1：血液脳関門

血液から脳に物質の移動が制限されている仕組みを血液脳関門といいます。血液脳関門の実態は脳の血管を構成している内皮細胞です。脳の血管は隙間がないため薬が脳へ移動する障壁になっています。脳以外の組織の血管は隙間があるため薬が血液から組織に移動することができます。

注 2 : フェージ

細菌に感染するウイルスの総称です。本研究では、遺伝子改変によってランダムな環状ペプチドを表面に提示する M13 フェージを用いて、環状ペプチドのスクリーニングを行っています。

注 3 : 環状ペプチド

一部のアミノ酸同士が結合し環状になったペプチドです。本研究の環状ペプチドは 7 アミノ酸の両端にシステインが存在し、システイン同士が S-S 結合することで環状になっています。環状ペプチドは活性や安定性の高さから医薬品等を含めた応用が注目されています。

注 4 : リポソーム

脂質で構成される人工の小胞（カプセル）です。リポソーム内にさまざまな物質の内包が可能のため、毒性のない薬剤カプセル等に利用されています。また、リポソーム表面を修飾することによってリポソームに機能を付与することが可能です。

**（論文情報）**

論文名 : Novel cyclic peptides facilitating transcellular blood-brain barrier transport of macromolecules in vitro and in vivo

著 者 : Shunsuke Yamaguchi, Shingo Ito, Takeshi Masuda, Pierre-Olivier Couraud, Sumio Ohtsuki

掲載誌 : Journal of Controlled Release

doi : <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.03.001>

URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365920301401>

**【お問い合わせ先】**

熊本大学大学院生命科学研究部  
教授 大槻 純男

電話 : 096-371-4323

e-mail : [sohtsuki@kumamoto-u.ac.jp](mailto:sohtsuki@kumamoto-u.ac.jp)

**【AMED 事業に関すること】**

日本医療研究開発機構（AMED）

創薬戦略部 医薬品研究課

電話 : 03-6870-2219

e-mail : [souyakukiban@amed.go.jp](mailto:souyakukiban@amed.go.jp)