

## 【基盤研究(S)】

### 総合系(複合領域)



## 研究課題名 血液脳関門通過性ヘテロ核酸の開発

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

よこた たかのり  
横田 隆徳

研究課題番号: 17H06109 研究者番号: 90231688

研究分野: 複合領域

キーワード: 核酸、バイオテクノロジー、グルコーストランスポーター、リサイクリング

### 【研究の背景・目的】

我々の開発した二本鎖ヘテロ核酸は、新たな分子構造・作用機構を有し、既存の核酸医薬の10~1000倍の有効性を示す日本発の画期的な基盤技術である(Nat Commun 2015, PCT/JP2012/083180)。さらに我々は、生体の血糖値を操作することにより、全身投与で血液脳関門(BBB)を通過して高分子医薬を極めて効率的に中枢神経系に送達するデリバリーシステムも開発した(Nat Commun [in revision], PCT/JP2014/005856)。

本研究では、グルコーストランスポーター(Glut)に結合して中枢神経系に送達されるヘテロ核酸を創生し、産学連携・医工連携チームによる、世界初の「全身投与(静脈投与)で中枢神経系の任意の遺伝子制御を可能とする革新的な核酸医薬」を開発する。

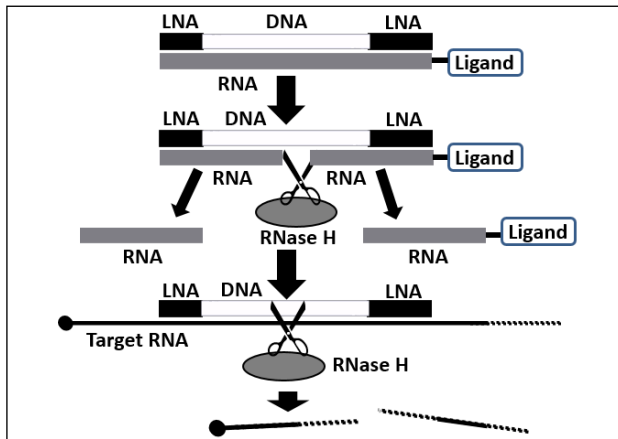


図1 ヘテロ核酸の遺伝子発現制御メカニズム

### 【研究の方法】

複数のライブラリーからのGlut結合抗体クローンのスクリーニングを行うとともに、細胞導入効率や血中滞留性の上昇するリンカーの創生を検討する。また、BBB通過の生物学的機序の解明と通過方法の最適化、ヘテロ核酸の血中結合分子の制御とRNase H耐性に優れた分子技術の創製に加えて、BBB通過後の神経・グリア細胞選択導入性と遺伝子発現抑制の向上を検討する。さらに、神経変性疾患の治療用核酸配列・構造の最適化を行い、モデルマウスでの治療効果や安全性を検討する。

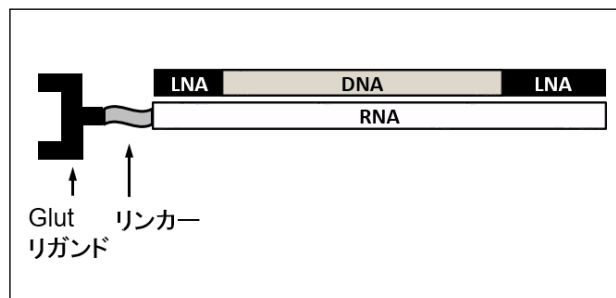


図2 血液脳関門通過性ヘテロ核酸の構造

### 【期待される成果と意義】

従来の核酸医薬のボトルネックであった肝臓以外の臓器の遺伝子制御を可能とするヘテロ核酸技術と、中枢神経系の創薬分野において長年の大きな懸案事項であった高分子のBBB通過技術を融合することで、核酸医薬の全身投与による中枢神経の分子標的制御が可能となり、革新的な神経疾患創薬の基盤技術になると期待できる。

これによって、アルツハイマー病などの神経難病やうつ病など、超高齢社会を迎えた日本人の健康寿命を脅かす神経精神疾患の根本的な治療法の開発の切り札になると予想する。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishina K, Piao W, Yoshida-Tanaka K, Sujino Y, Nishina T, *et al.* DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide for highly efficient gene silencing. Nat Commun 6: 7969, 2015.
- Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, Mizoguchi A, Ishii T, *et al.* Crossing the BBB: Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier transport into the brain. Nat Commun (in revision).

### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度 133,100千円

### 【ホームページ等】

<http://www.tmd.ac.jp/med/nuro/tak-yokota.nuro@tmd.ac.jp>