

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	17H06109	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和3(2021)年度
研究課題	血液脳関門通過性ヘテロ核酸の開発	研究代表者 (所属・職) (令和4年3月現在)	横田 隆徳 (東京医科歯科大学・大学院医 歯学総合研究科・教授)

【令和2(2020)年度 研究進捗評価結果】

評価		評価基準
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
○	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
(意見等)		
本研究は、Glucose transporter (Glut) 1 結合抗体を用いて、ヘテロ核酸の血液脳関門透過性を実現し、核酸薬剤を脳へデリバリーすることで神経疾患の治療法を開発するものである。		
このために必要な Glut1 結合抗体はいくつか得られているものの、脳内移行性を実現する抗体は、いまだ得られていない。また、代替候補の Glut4 結合抗体についても同様の状況であり、今後の研究の進展が懸念される状況である。今後は、脳内移行性を実現する抗体の取得に集中した研究を展開するとともに、脳内移行性を実現する抗体取得が困難であった場合の対策などについても検討することを望む。		

【令和4(2022)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待以上の成果があった。
A +	開発のカギとなる Glut1 抗体の作製が困難であったが、その解析において Glut1 の C 末端領域を認識する抗体においても内在性 Glut1 を認識でき、これまでの考え方では説明できない細胞動態を捉えることができた。また、Glut1 に変わる移行物質として試みた TfR 抗体や脂質リガンドなどでは十分な結果は出なかったが、最終的に LDL とともに取り込まれる phosphoethanolamine によりヘテロ核酸を脳内移行させることができ、脳内の各細胞で標的遺伝子のノックダウンが確認できた。
	当初の目標の一つであった脳内移行物質である Glut1 の機能抗体の樹立は困難であったが、代替移行物質を見だし、最終目的であるヘテロ核酸を脳内に移行する技術として確立する目標は達成された。加えて、その困難を乗り越える過程において新たな知見も得られ、いくつかの特許を出願している点は、当初目標を超える期待以上の成果である。