

血液脳関門を越える医薬品の開発

◆期待は高いが開発が難しい脳疾患に対する治療薬

世界的に高齢化が進む中で、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に対する治療薬の開発の必要性は高い。また、希少ではあるが悪性度の高い脳腫瘍に対する治療薬の開発も強く望まれている。

アルツハイマー病に対する臨床試験は、この数年の間、失敗に終わるものが相次ぎ、多くの製薬企業がこの分野から撤退している。また、脳腫瘍に対する治療法の開発の一例として、2019年1月、脳腫瘍に対するがん免疫療法の結果が2つの研究グループから報告されている。しかし、いずれの場合も、血中で抗体産生は確認されたものの、脳腫瘍の治療効果は得られていない。

このように、アルツハイマー病、脳腫瘍などの脳疾患に対する治療薬開発のニーズは高いが、研究開発には困難を伴っている。その一つの原因が、薬物の脳内侵入を妨げる血液脳関門にあると考えられている。

◆血液脳関門とは何か

血液脳関門とは、血液と脳の組織液との間の物質交換を制限する機構である。英語のblood-brain barrierを略したBBBという表記もよく用いられている。その存在を示唆する実験は、17世紀に遡るが、現在の血液脳関門の概念が確立したのは1960年代以降、電子顕微鏡を用いて脳内の分子の移行と組織形態が観察できるようになってからである。

脳実質へ薬物を送達するためには、血液脳関門は障壁であるが、中枢神経系にとっては、その機能維持に不可欠な防護壁である。脳に必要な物質を血液の中から選択して脳へ供給し、逆に、脳内で生産された不要な物質を血中に排出している。

物質が血液脳関門を通過する経路として下の3つが知られている。

- 1) 脂溶性の物質が自然拡散により細胞膜を通過する経路
- 2) 特定の物質を選択的に通す受容体やトランスポーターを介在する経路
- 3) ナトリウムなどを選択的に通すイオンチャンネルを介在する経路

1)の経路には、選択性がなく、ニコチン、ヘロインなどのように油に溶けやす

い化合物であれば、細胞膜を通り抜けて、脳内に達することができる。これまでに開発された脳内で機能するや医薬品の多くは脂溶性の高い化合物である。

2)の経路は、トランスフェリン、インスリン、エンケファリンなどの特定の蛋白質やペプチドを結合して脳内に運ぶ受容体や、グルコース、アミノ酸など特定の化合物を脳内に運ぶトランスポーターを利用する経路である。受容体による蛋白質などの脳内への輸送を図1に模式的に示した。パーキンソン病の治療薬であるL-DOPAなどは、構造が類似するアミノ酸を輸送するトランスポーターの介在によって脳内に到達する。しかし、蛋白質医薬品、抗体医薬品、核酸医薬品などは、血液脳関門を越えることができない。

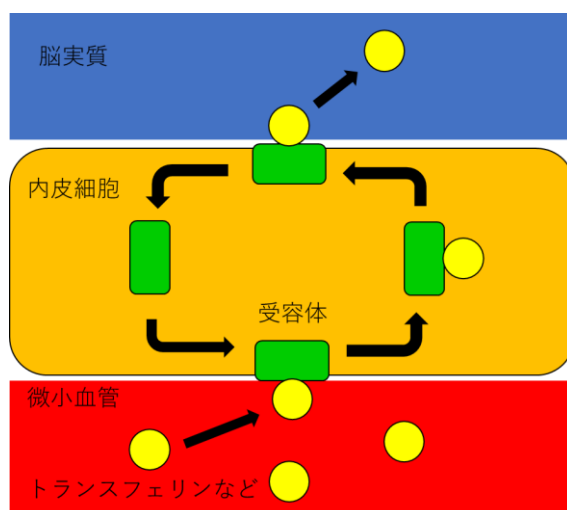


図1 受容体を介した物質輸送 (ARC作成)

3)の経路は、特定のイオンだけを通す選択性の高いチャンネルを持つ蛋白質で形成され、イオンはこの蛋白質の内部を通り抜けて脳内に運ばれる。このイオンチャンネルは細いため、医薬品の送達には利用されていない。

◆欧米の血液脳関門に取り組むベンチャー企業などの動き

多くの製薬企業が脳疾患に対する医薬品を開発する一方で、血液脳関門を通過させる技術に集中しているベンチャー企業も多い(表1)。その中でも、受容体を介在する技術の開発に取り組むベンチャー企業は多く、トランスフェリン受容体、インスリン受容体、エンケファリン受容体、グルタチオン受容体、LRP-1 (Low density

lipoprotein receptor-related protein 1) などが標的となっている。

18年10月、米国のFDAがメリーランド大学医学部のMRガイド集束超音波（MRgFUS、Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound）手術による脳腫瘍（膠芽腫）の臨床試験開始を承認した。MRgFUSを用いる臨床試験は世界各国で行われているが、FDAが承認したものはこれが初めてである。MRgFUSはMRIによって脳内の患部を特定し、そこに焦点を当てた超音波を照射することにより、血液脳関門の透過性を物理的に向上させる手法である。脳腫瘍ばかりでなく、神経変性疾患の治療も試みられている。このMRgFUSに使用される装置が、CarTheraが開発したSonoCloudや、InSightecが開発したExAblateである。

他にも、脳の受容体に結合するペプチドミメティクスを提供するIproteosや、通常の抗体医薬より小型のサメ由来小型抗体を提供するOssianixなどがある。

表1 血液脳関門に取り組む欧米の企業

企業名	国籍	技術
Angiochem	カナダ	LRP-1を標的
ArmaGen Technologies	米国	インスリン受容体を標的
2-BBB Medicines	オランダ	グルタチオン受容体を標的
BIOasis Technologies	米国	トランスフェリン受容体を標的
CarThera	フランス	MRgFUS用超音波装置
Iproteos	スペイン	ペプチドミメティクス
InSightec	イスラエル	MRgFUS用超音波装置
Nanomeric	英国	エンケファリン受容体を標的
Ossianix	英国	サメ由来小型抗体

◆日本の血液脳関門に取り組むベンチャー企業などの動き

日本においても、血液脳関門に焦点を当てた研究開発を行っている企業がある（表2）。19年1月、塩野義製薬とペプチドリームが、血液脳関門を通過させ、医薬品の脳への移行性を高める基盤技術として、血液脳関門の受容体に結合するペプチドと薬物の複合体を創製することを目的に共同研究契約を締結した。

ペプチドリームは標的蛋白質に高い親和力で結合する特殊環状ペプチドを提供する東京大学発ベンチャー企業であり、16年2月には、JCRファーマとの間で、トランスフェリン受容体を対象に、同様の共同研究契約を締結している。

JCRファーマは、血液脳関門の透過性を上げる独自の技術としてJ-Brain Cargo

を保有しているが、これもトランスフェリン受容体を介在した薬物送達手法である。JCRファーマはJ-Brain Cargoの技術を用いて、神経変性による希少疾患であるハンター症候群、ポンペ病、ハーラー症候群、サンフィリップ症候群A型に対する酵素補充療法の臨床実験を行っている。これらの希少疾患は、いずれもライゾーム病の一種であり、特定の消化酵素の異常により神経細胞中に不要物が蓄積することが原因となっている。正常な酵素を外部から補充する酵素補充療法によって、その症状が緩和する。この内、ハンター症候群に関しては、第Ⅲ相の臨床試験にまで進んでおり、18年2月には、国際学会で第Ⅰ／Ⅱ相の臨床結果が発表された。また、ハーラー症候群に関しても、19年2月の国際学会で非臨床試験の結果が発表されている。

J-Brain Cargoの技術は製薬業界から注目されており、18年2月には大日本住友製薬がライセンス契約を、15年7月にはエーザイがフィージビリティ試験契約を、JCRファーマとの間で締結している。

血液脳関門を通過させる技術で、最近、注目を集めているのが、東京大学、東京医科歯科大学発ベンチャー企業のブレイゾン・セラピューティクスである。ブレイゾンは高分子ナノミセルを用いてグルコーストランスポーターを介した脳内薬物送達を可能にする技術を有している。複数のグルコース分子を表面に配置することで結合力を強め、ミセル中の蛋白質や核酸医薬を脳内に送達する。

表2 血液脳関門に取り組む日本の企業

企業名	技術
JCRファーマ	トランスフェリン受容体を標的
ブレイゾン・セラピューティクス	グルコーストランスポーターを標的
ペプチドリーム	特殊環状ペプチドを提供

血液脳関門を越えて、脳内に薬物を送達する様々な手法と企業を紹介してきた。まだ、臨床試験中あるいは研究開発段階ではあるが、血液脳関門を越える基盤技術は、脳疾患全般に応用できるので、一旦、有効性が示されれば、様々な応用が広がることが期待される。血液脳関門以外にも様々な原因があり、開発が難しいとされる脳疾患の医薬品であるが、ここで紹介した技術が大きなブレークスルーにつながる可能性がある。

【戸潤一孔】