

## Iduronate 2-sulfatase ノックアウトマウスにおける J-Brain Cargo® 融合型

### Iduronate 2-sulfatase の中枢神経症状に対する薬効評価

○森本 秀人<sup>1</sup>, 木下 正文<sup>1</sup>, 越村 友理<sup>1</sup>, 菌田 啓之<sup>1</sup> (JCR ファーマ)

【目的】ムコ多糖症 II 型 (ハンター症候群) は、先天的なイズロン酸-2-スルファターゼ (Ids) 遺伝子の欠損・変異により酵素活性が失われ、基質のグリコサミノグリカン (GAG) が各種臓器に蓄積して引き起こされる疾患である。現在、ムコ多糖症 II 型の主な治療法として、遺伝子組換え Ids 製剤を体外から投与して補う酵素補充療法が行われているがこの治療法は末梢臓器に対し効果を示すが、中枢神経系 (CNS) には効果が認められないことが課題であった。脳には非常に多くの毛細血管が張り巡らされているが、それらのほぼ全てに血液脳関門 (BBB) が存在し、不必要な物質が血中から脳内に侵入するのを防いでいる。このため静脈内投与した酵素製剤は血中から脳内に移行できず、神経細胞等に酵素を届けることができない。当社は、薬剤を組織非破壊的かつ効率的に BBB を通過させるドラッグデリバリーシステム (DDS) 技術、J-Brain Cargo® の開発に成功した。我々は J-Brain Cargo® の有用性を検証するため、J-Brain Cargo® と Ids の融合タンパク (JBC-Ids) を作製し、ムコ多糖症 II 型モデル動物である Ids 遺伝子ノックアウト (Ids KO) マウスを用いて CNS への組織移行性及び薬効を評価した。【方法】Ids KO マウスへ JBC-Ids を静脈内投与した後、脳組織中の薬剤濃度測定及び免疫組織化学染色により、JBC-Ids の脳移行性を評価した。また、Ids KO マウスに JBC-Ids を反復静脈内投与した後、脳内 GAG 減少効果、モリスの水迷路による学習能力及び抗 Lamp1 抗体による病理組織学的な薬効を評価した。【結果及び結論】静脈内投与した JBC-Ids の脳内への移行性が確認され、また、JBC-Ids を反復静脈内投与することで、Ids KO マウスの脳内 GAG が減少され CNS 症状の改善効果が確認された。本試験結果より、脳内への DDS に関する J-Brain Cargo® の有用性が実証された。