

# 21PO-am305S

## 高分子を脳実質へ送達する血液脳関門透過性環状ペプチドの同定

○山口 駿介<sup>1</sup>, 伊藤 慎悟<sup>1,2</sup>, 増田 豪<sup>1,2</sup>, 大槻 純男<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊大院生命科学(薬))

【目的】中枢神経疾患に対する高分子医薬品を開発する上で、血液脳関門 (BBB) 透過技術を確立することは、薬学研究の喫緊の課題である。本研究では、高分子医薬品の脳内送達に資する BBB 透過性環状ペプチドを同定することを目的とした。

【方法】Phage (1  $\mu\text{m}$ ) を高分子と捉え、かつ直鎖ペプチドより標的親和性が高い環状ペプチドを提示する Ph.D.<sup>TM</sup>-C7C Phage Display Peptide Library (New England Biolabs) を、ヒト BBB モデルである hCMEC/D3 細胞透過実験によってスクリーニングすることで、ヒト BBB 透過性環状ペプチドを同定した。

【結果】hCMEC/D3 細胞透過による phage library スクリーニングの結果、環状ペプチド X を同定した。環状ペプチド X を提示する phage (X-phage) は、ペプチドを提示しない control phage と比較して、hCMEC/D3 細胞を 3.3 倍速い速度で透過した。環状ペプチド X の hCMEC/D3 細胞透過機構を解析した結果、環状ペプチド X は密着結合には影響することなく、マクロピノサイトーシスを介した phage の経細胞透過を促進することが示唆された。また、*in vitro* サルおよびラット BBB 透過モデルにおいても、X-phage は control phage と比較して、それぞれ 7.6 倍および 28 倍速い速度で透過した。さらに、*in vivo* マウスへ静注後 1 時間の時点での X-phage の脳対血漿比は、control phage と比較して、12 倍高かった。また、マウス脳切片の免疫染色を行った結果、X-phage は BBB を透過して脳実質へと到達していた。

【結論】本研究では、phage library スクリーニングによって、新規 BBB 透過性環状ペプチド X を同定した。今後、環状ペプチド X を応用し、高分子医薬品やナノ粒子の脳内送達を可能とする BBB 透過技術の開発を目指す。