

22PO-am360

中枢神経系疾患における創薬のレギュラトリーサイエンス - 血液脳関門制御技術開発 -

○橘 敬祐¹, 近藤 昌夫¹ (¹阪大院薬)

【目的】高齢化の進展に伴い中枢神経系 (CNS) 疾患の患者数が増加すると共に、CNS 薬開発も活発化している。iPS 創薬の進展により病態解析、医薬品探索等が進み創薬シーズ開発は進んでいるものの、血液脳関門 (BBB) の分子基盤の解析遅延と一部相俟って脳内の薬物動態制御技術等の開発は立ち遅れており、依然として CNS 疾患に対する薬剤貢献度は低い。本研究では、脳内薬物動態制御系を開発することで、CNS 創薬のレギュラトリーサイエンス研究の基盤整備を試みた。

【方法】BBB で隣接する血管内皮細胞の間隙をシールする claudin-5 (CLDN-5)、脳部位特異的に発現する lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) に着目し、当グループの CLDN 創薬基盤を基に DNA 免疫法を改良し、CLDN-5 抗体を作製した。また、LSR はウェルシュ菌イオタ毒素の受容体であるため、ウェルシュ菌イオタ毒素の受容体結合ドメインを用いて LSR binder を作製した。CLDN-5 抗体、LSR binder の BBB 制御活性は各種 CLDN-5 発現細胞、LSR 発現細胞を使用した。

【結果】発現細胞を用いた結合解析により、CLDN-5 抗体は CLDN-5 発現細胞に特異的に結合していた。LSR binder は LSR に加え、ILDR-2 にも結合していた。また、CLDN-5 発現細胞、LSR 発現細胞、ILDR2 発現細胞の単層膜培養系に CLDN-5 抗体、LSR binder をそれぞれ添加したところ、いずれもバリア機能を低下させた。In vitro BBB 評価系で CLDN-5 抗体および LSR binder は BBB 透過性を亢進し、LSR binder はマウスを用いた解析でも BBB 透過促進作用が観察された。

【考察】これまでに CLDN-5 及び LSR を標的とした BBB 制御技術の開発に成功した。今後、これら制御技術の脳内薬物動態制御活性を詳らかにすると共に、脳内薬物送達技術の有効性・安全性評価におけるポイントの抽出を試みる予定である。