

(公社)生体制御学会 第4回Web講習会 愛知県鍼灸生涯研修会 ご案内

(公社)生体制御学会
会長 皆川 宗徳
教育部長 甲田 久士

日時：令和4年3月6日 第1日曜日

会場：生体制御学会事務所より配信（東洋医学研究所® 3階）

名古屋市千種区春岡2-23-10

開催方法：Zoomによるオンライン配信

※生体制御学会会員以外の方が聴講希望の場合は、事前登録が必要となりますので、QRコードを読み込んで申込をして下さい。



科目・講師

☆ AM 9:00～10:30 (公社)全日本鍼灸学会認定指定研修C講座

「薬による脳疾患の治療は難しい ―血液脳関門と脳標的化技術―

名古屋大学環境医学研究所生体適応・防御研究部門脳機能分野教授
澤田 誠 先生

【要旨】

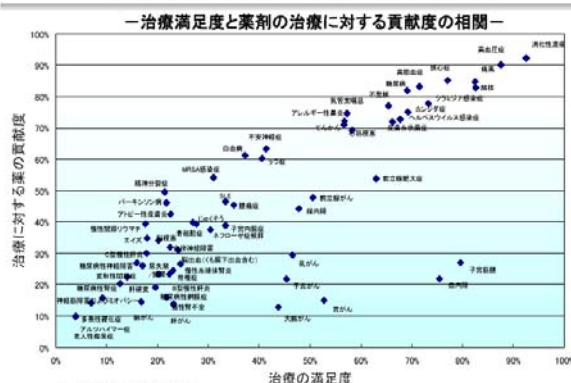
・薬の作用を分析する薬物動態学

薬が効果を持つかどうかを判定するには、まず投与された薬物がどのように吸収され、組織に分布し、小腸や肝臓中の酵素により代謝され、排泄されるのかを解析する必要があります。この吸収 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion) を総称して ADME とよび、これらの濃度と速度過程を記述する領域を薬物動態 (PK pharmacokinetics) といいます。一方、薬物の作用部位における薬物濃度と薬理効果を定量的に扱う学問は、薬力学 (PD pharmacodynamics) とよばれています。

・脳疾患の治療の現状と難しさ

脳の疾患は非常に多く、従来補充療法により対処されています。しかし臓器の中で脳は血液脳関門が存在するため、末梢からのほとんどなく、薬物や遺伝子導
実際に正常脳ではT細胞や
疫細胞の浸潤はほとんどみ
物質や細胞の浸潤がほと
入が困難となっています。
マクロファージなどの免
られません。

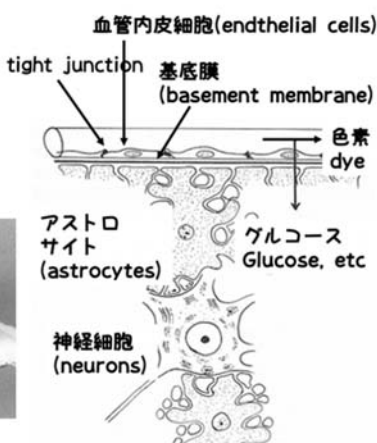
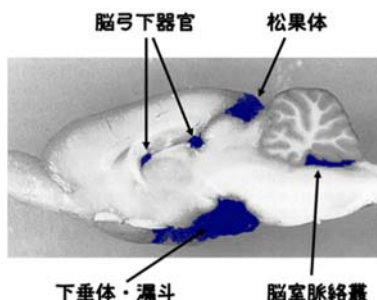
未解決な医療ニーズの存在(国内)



調査：郵送によるアンケート調査
調査時期：平成11年10月15日～12月22日
対象：医師(回答数123)
出典：財団法人HIS薬務財団 平成12年度 国内基礎技術開発報告書-2010年の医療ニーズの概要-

血液脳関門 (Blood-Brain Barrier)

色素 (トリパンブルー) を腹腔内に投与後のラット脳の正中矢状断像。一部を除いて脳には色素が浸潤しない。
i.p. injected trypan blue could not reach to brain parenchyma.



脳の疾患を治療するためには有効な薬物や生理活性物質を脳へ選択的に導入することが必要ですが、脳に特異的な物質移送のシステムの開発には国内外の多くの研究者が取り組んでいるにもかかわらず、非侵襲的（直接脳に注入するような負担の大きい手術を伴う手技を行わない）しかも脳特異的に導入するにはいたっていないのが現状です。

・ミクログリア細胞を用いた脳特異的遺伝子導入

私たちは脳に特異的な親和性をもつミクログリアの細胞株の樹立に成功し、これを末梢血管投与することにより脳に特定遺伝子を局限して発現させるシステムを確立しました。この方法を用いてミクログリアに特定の遺伝子を導入し脳に特異的に運ばせることによって、欠損または変異などによって量や活性が低下した酵素や生理活性タンパク質を補う補充療法、変性などで脱落する神経細胞を保護し機能を強化する保護療法、腫瘍や血栓などの除去などの治療に応用できると考えています。

一方ミクログリア細胞は高い貪食能を持つため、薬物や生理活性物質、タンパク質などをあらかじめ取り込ませておき、脳に特異的に運び込むことが可能であると考えてもいます。薬物のドラッグデザインの工夫によって顆粒状に凝集させて貪食しやすくしたり、リポソームなどに封入した物をミクログリアに貪食させれば、同様に脳に特異的に導入できるように思われます。

・ミクログリアは一過性脳虚血後の神経細胞死に対して保護的に作用する

私たちは脳に導入したミクログリアが内在性神経細胞にどのように働くかを調べるため、一過性前脳虚血を起こした砂ネズミで遅延性神経細胞死が見られる海馬 CA1 領域の錐体細胞層に標識ミクログリアを集積させてみました。このとき有意に CA1 錐体細胞の神経細胞死が抑制されることを発見しました。したがって、このシステムで調べる限りにおいてはミクログリアは海馬 CA1 錐体細胞の虚血後にみられる遅延性神経細胞死に対して保護的であると考えています。脳に導入した外来性ミクログリアは少なくとも神経細胞にはよい働きをすると考えられ、単にミクログリアを導入しても神経細胞死を抑制できるかもしれないとも考えています。アルツハイマー病やパーキンソン病などの有効な治療法がない神経変性疾患に対する有効性を早急に調べる必要があるように思います。

・ヒト疾患への応用の可能性

私たちが開発した株化ミクログリアを用いた脳をターゲティングしたドラッグデリバリーシステムは細胞を用いたいわゆる cell therapy ですので、工夫によってあらゆる脳神経疾患の治療に応用できる可能性があります。また、血管に注入するだけで脳に特異的に移入されるので、重篤な手術を行わずに治療できるという利点もあります。マウスやラットでは尾静脈に注入した細胞も脳に移入できることから、ヒトの場合、静脈の点滴などでも導入できるかもしれません。

しかし、ヒトミクログリアを分離することは多くの制約があり難しく、さらに遺伝子導入が可能な株化細胞を確立することは今の時点ではほとんど不可能です。さらに、ヒトに注入する場合は自己非自己の問題も考えなければなりません。それではどうしたらよいのでしょうか？

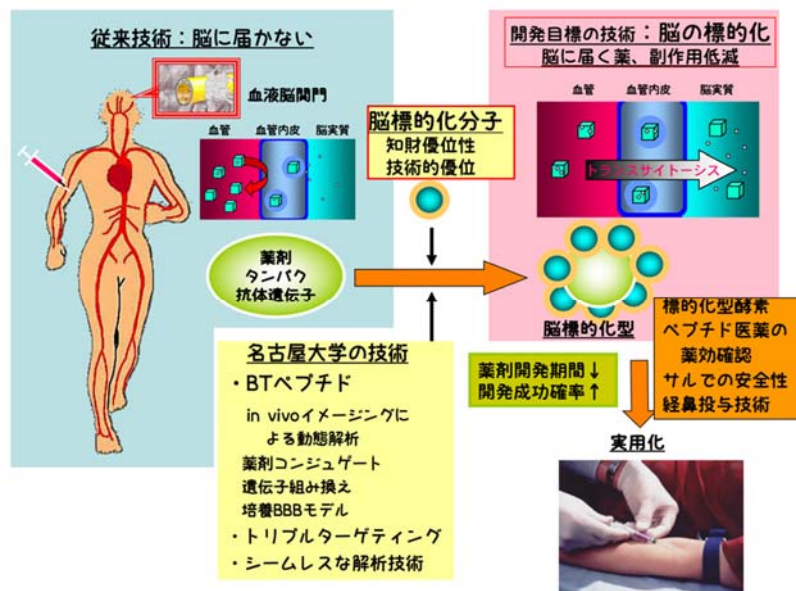
第一点として、ミクログリアのように脳に特異的に侵入する能力を持つ細胞をほかで探すことが考えられます。私たちは最近骨髄の未分化幹細胞中に脳に侵入する能力を持った細胞がごくわずかであるが存在することを発見しました。この細胞を特異的に分離することができればミクログリア同様に血管注入で治療に使うことができると考えています。

第二点目としては移植可能な細胞、たとえば自己の骨髄細胞や臍帯血細胞に脳に侵入するための認識分子遺伝子を導入して発現させれば、ヒト細胞を脳に特異的に移入できることとなります。どちらかでも成功すれば十分にヒト疾患の治療に対して応用できる可能性があるのではないのでしょうか。

細胞を使わない方法も考えられます。ミクログリアが脳に侵入するメカニズムを担う分子を同定してその機能性の部分だけを取り出し細胞を使わずに脳へ送り込みたい薬物や遺伝子に結合させて標的化することです。

ヒントとなったのは今すでに確立してある動物ミクログリア株細胞がラットとマウスの間では種を越えて脳に侵入する性質を持っているらしいことでした。といっても直接ヒト疾患に動物ミクログリアを使うということではありません。ミクログリアは脳という臓器を認識してそこに侵入する分子的な機構があり、これがラットやマウス、ヒトといった種を越えてかなり共通のメカニズムで支配されている可能性があるという点に注目したのです。脳に侵入するために働く分子の機能部分をリポソームなどの人工担体に埋め込むことによって細胞によらないドラッグデリバリーシステムを実現できると考えたのです。

私たちはミクログリアの脳特異的配向性を模倣する活性をもつペプチド断片を分離同定することに成功しました。この分子は、培養血液脳関門モデルに於いてミクログリアの透過を抑制すること、および金属コロイドをペプチドに付加してマウス頸動脈中に投与し脳を取り出して電子顕微鏡観察した結果から、脳移行活性ペプチドはトランスマイグレーション活性を有することがわかりました。これまでの研究で脳移行活性ペプチドの DNA 配列をタンパク質 cDNA 配列の末端に挿入してリコンビナントタンパクを合成し、脳標的化型に変換すること成功しています。その脳移行は luciferase をマウス尾静脈に注入した場合に対照のリコンビナントタンパク質の 20 倍以上の移行活性が見られました。このオリジナルの脳移行ペプチドは生体内で不安定であったため、安定化した改良型ペプチドを開発し、これに NMDA アンタゴニストを結合させて ^{18}F により PET 標識したもので脳移行率を測定したところ、その移行量は最大で投与量の 1.34% にも上り、大幅な効率化が達成できました。



そこで、某製薬会社と共同してペプチド性の脳機能改善効果を持つ薬物候補に私たちのペプチドをつけて病態モデル動物に投与してみました。するとその薬が脳に移行し、成長ホルモンの分泌を7倍以上増強することに成功しました。今後、いろいろな薬剤の脳標的化に利用できると考えています。

☆ AM10:40～12:10 (公社)全日本鍼灸学会認定指定研修C講座

「基礎生理学 4」

愛知医科大学客員教授(神経内科)

岩瀬 敏 先生

【要旨】

視床下部機能と自律神経について

事務所：(公社)生体制御学会

〒464-0848

名古屋市千種区春岡2-23-10

東洋医学研究所®内

TEL (052)751-9144 FAX (052)751-8689

(公社)生体制御学会ホームページ <http://www.j-cmam.jp>