

神経回路を活かした Nose-to-Brain システムを用いた進行性核上性麻痺の治療薬の開発

山下親正

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科・DDS・製剤設計学

【研究の背景】

進行性核上性麻痺 (PSP) は、タウ蛋白が異常リン酸化を受けて脳幹へ蓄積することで細胞内での神経変性を惹起し、さらに、このタウ凝集体が神経細胞間を伝播することで病変が進行し発症する。PSP の中で、対症療法がなく脳幹の神経変性により眼球運動障害を伴う垂直性核上性注視麻痺に対する治療薬の開発は急務である。PSP の特徴的な症状である垂直性核上性注視麻痺は、下方が見えない症状で、脳幹の上丘付近にある注視中枢への障害を受けて症状が出ると考えられている。神経細胞内に 4 リポート型タウ蛋白が蓄積し、このタウ蛋白が神経細胞を伝播することで、病変が進行し発症する。本疾患の治療戦略に必要な要素として、タウ蛋白蓄積の原因である異常リン酸化タウの生成と神経変性を抑える薬物と、脳幹の神経細胞内へ薬物を効率よく送達でき、神経細胞を乗り継ぐ DDS 技術の 2 つが必要である。

これまでに、神経ペプチドである Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) に細胞膜透過促進配列、エンドソーム脱出促進配列、薬物脳内移行量増加や薬効量低下を付与する糖鎖を修飾した、糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体が、線維化タウ曝露によるリン酸化タウの発現、神経変性、および細胞生存率減少を抑制することを明らかにしている。さらに、経鼻投与された糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体は、呼吸上皮の三叉神経から三叉神経節を経て脳幹の橋にある三叉神経主知覚核に移行し、神経細胞を乗り継いで三叉神経毛帯を経て作用部位 (海馬・視床下部) に到達し薬効を示しており、脳幹だけでなく投与後 5 分には眼球へ移行していることも確認している。

【目 的】

本研究では、タウ蛋白の異常リン酸化を抑える GLP-1 と、神経回路に沿って神経細胞を乗り継いで脳幹や眼球へ効率良く GLP-1 を送達できる糖鎖修飾 Nose-to-Brain システムを用いて、PSP の治療薬としての可能性を検証することを目的とする。マウスに糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体を経鼻投与してその脳内分布を評価し、PSP における脳幹の主な神経変性部位への局在を明らかにする。

【方 法】

初めに、ICG 標識した糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体を 7 週齢雄性 ddY マウスに 0.9 nmol/head 経鼻投与し、投与 5、10、20、60、90 分後に脳を摘出してブレインスライサーにて Sagittal 方向の脳切片を作製して *in vivo* イメージング装置により脳全体における薬物分布を評価した。

次に、糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体を 7 週齢雄性 ddY マウスに 3.6 nmol/head 経鼻投与し、投与 10 分後に脳を摘出して Coronal 方向の凍結切片を作製した。GLP-1 抗体を用いて組織切片の免疫染色を行い、共焦点顕微鏡にて中脳 (上丘、下丘)、橋 (青斑核)、延髄 (下オリーブ核)、動眼神経核、大脳基底核 (淡蒼球、黒質) の 7 部位について観察を行った。得られた画像から蛍光強度を算出し、糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体の詳細な脳内分布を評価した。

【結 果】

経鼻投与した糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体は投与後 5 分から脳幹付近における分布が観察され、投与 90 分後にはほとんど脳内から消失している様子が観察された。

次に、脳幹付近における詳細な薬物分布を検討した結果、PBS のみを経鼻投与した対照群と比較し、糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体投与群では中脳(上丘、下丘)、橋(青斑核)、延髄(下オリーブ核)、大脳基底核(黒質)の 5 部位において蛍光強度に有意な差が認められた。

よって、糖鎖修飾 Nose-to-Brain システムの機能により、神経回路に沿って GLP-1 が脳幹や大脳基底核へと移行する可能性が示された。

【考 察】

本研究において、経鼻投与された糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体は脳幹や大脳基底核に分布することが示された。延髄の下オリーブ核および大脳基底核の淡蒼球付近の後内側腹側核や扁桃体中心核には、GLP-1 受容体が多く発現していることが報告されている^{1,2)}。脳内における GLP-1 受容体の局在が、経鼻投与された糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体の脳内分布に影響している可能性があると考えられる。また、大脳基底核・視床・大脳皮質の間には神経ネットワークが存在しており³⁾、視床や大脳皮質から大脳基底核へ投射する神経回路が、大脳基底核における糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体の分布に寄与している可能性も考えられる。本研究成果は、経鼻投与された糖鎖修飾 PAS-CPP-GLP-1 誘導体が神経回路に沿って PSP における脳幹の主な神経変性部位へ移行することを示唆しており、垂直性核上性注視麻痺の治療薬の開発に繋がる知見である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

PSP の中でも、脳幹の神経変性で発症し眼球運動障害を伴う垂直性核上性注視麻痺は、対症療法もなくアンメット・メディカル・ニーズが高い疾患である。GLP-1 はアミロイド β と異常リン酸化タウ蛋白の凝集体形成を阻害し、神経変性を抑える作用があり、糖鎖修飾 GLP-1 誘導体が PSP の治療薬として開発できる可能性が示されれば、同じタウオパチーのアルツハイマー病への適用も期待できる。

【参考・引用文献】

1. Cork, S. C., Richards, J. E., Holt, M. K., Gribble, F. M., Reimann, F., and Trapp, S. (2015) Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Mol Metab* **4**, 718-731
2. Graham, D. L., Durai, H. H., Trammell, T. S., Noble, B. L., Mortlock, D. P., Galli, A., and Stanwood, G. D. (2020) A novel mouse model of glucagon-like peptide-1 receptor expression: A look at the brain. *J Comp Neurol* **528**, 2445-2470
3. Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., and Kashiwayanagi, M. (2004) Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res* **50**, 137-151