

## 海馬神経細胞にタンパク質医薬を標的化する技術を開発

### —アルツハイマー病等の認知症治療創薬の促進に期待—

神戸学院大学の亀井敬泰准教授らの研究グループは、アルツハイマー病等の認知症治療薬の治療標的である海馬神経細胞にタンパク質医薬を標的化するための薬物送達システム（Drug Delivery System: DDS）を開発しました。本研究の成果により、認知症治療薬の開発が促進され、多くの有望な医薬品の創出につながることが期待されます。この成果は、米国東部時間 2024 年 9 月 30 日（月）午後 3 時（日本時間 10 月 1 日（月）午前 4 時）、国際科学誌 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS：米国科学アカデミー紀要）のオンライン版に掲載されました。

#### 【研究成果のポイント】

- ◆ 生理活性ペプチドであるインスリンをタンパク質に融合することにより、元のタンパク質と比較して、脳送達後の海馬神経細胞への集積性が向上することを見出しました。
- ◆ インスリン融合タンパク質がインスリン受容体と結合することにより、海馬神経細胞の能動的取り込み機構（マクロピノサイトーシス）が活性化されることが明らかになりました。
- ◆ タンパク質医薬とインスリンの融合タンパク質を設計することにより、海馬神経細胞への標的指向化が可能になり、認知症治療薬の開発が促進されるものと期待されます。

#### 【研究の背景】

現在利用可能な認知症治療薬の多く（ドネペジルやメマンチン等）は対症療法薬であり、認知症の原因を解決するものではありません。長い歳月をかけて、認知症の原因物質であるアミロイドβ<sup>(※1)</sup>を除去する抗体薬が開発されてきましたが、その多くは開発途中で断念せざるを得ない状況に陥っていました。最近では、念願のアミロイドβ抗体薬が実用化に至ったものの、その適用は軽度認知障害<sup>(※2)</sup>や初期のアルツハイマー病に限定されています。抗体薬等の原因治療薬の開発を阻む要因の一つとして、投与部位から脳の治療標的部位への薬物到達効率が低いことが挙げられます。

#### 【研究の内容】

脳毛細血管内皮細胞等から構成される血液脳関門<sup>(※3)</sup>の存在により、脳への薬物の移行は制限されています。数十年にわたる製剤学的・薬物動態学的な研究の進展により、血液脳関門を突破（あるいは回避）する技術が確立されてきました。一方、脳に辿り着いた薬物を脳内の特定の障害部位へと効率的に集積させる手法は考案されていませんでした。そこで研究グループは、海馬神経細胞への集積特性を有するインスリン<sup>(※4)</sup>を運び屋として抗体や神経栄養因子<sup>(※5)</sup>等のタンパク質に融合することにより、アルツハイマー病等の発症起点となる海馬神経細胞にそれら治療用タンパク質を標的化できると考えました（図 1）。

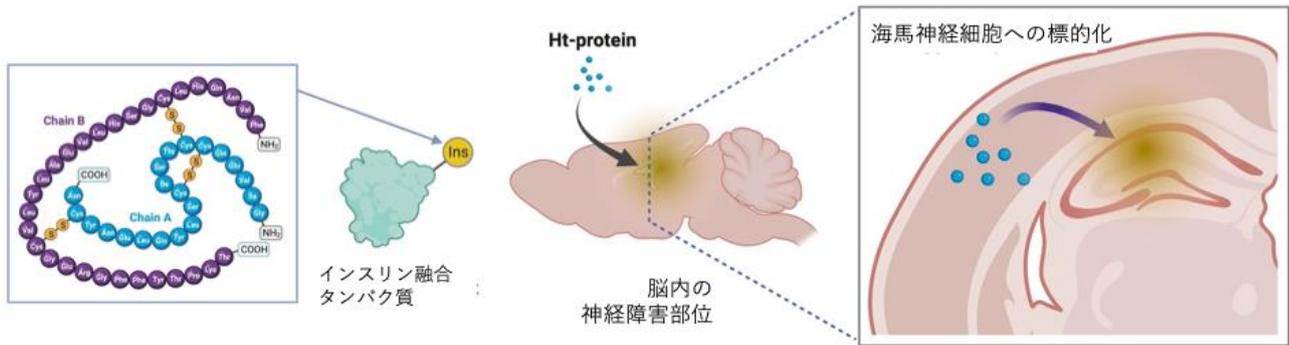


図1 インスリンの融合によるタンパク質医薬の海馬神経細胞標的化の概略図

インスリンと蛍光タンパク質 (mNeonGreen: mNG) を連結させた融合タンパク質 (Hippocampal neuron-targeting [Ht]-mNG) を遺伝子工学的に作製し、種々の細胞に添加した結果、Ht-mNG の細胞取込み効率がインスリン受容体発現量の多い海馬神経細胞に積極的に集積することが明らかになりました。また、Ht-mNG がインスリン受容体に結合することにより、海馬神経細胞のマクロピノサイトーシス<sup>(※6)</sup> (エンドサイトーシスの一種) 活性が高まり、Ht-mNG が効率的に細胞内に取込まれることが示唆されました。さらに、マウスの脳室内に Ht-mNG を注入した結果、海馬の神経細胞層の一部が他の領域と比べて著しく蛍光強度が高くなったことから、海馬神経細胞へのタンパク質の標的指向化が達成できることが見出されました (図2)。

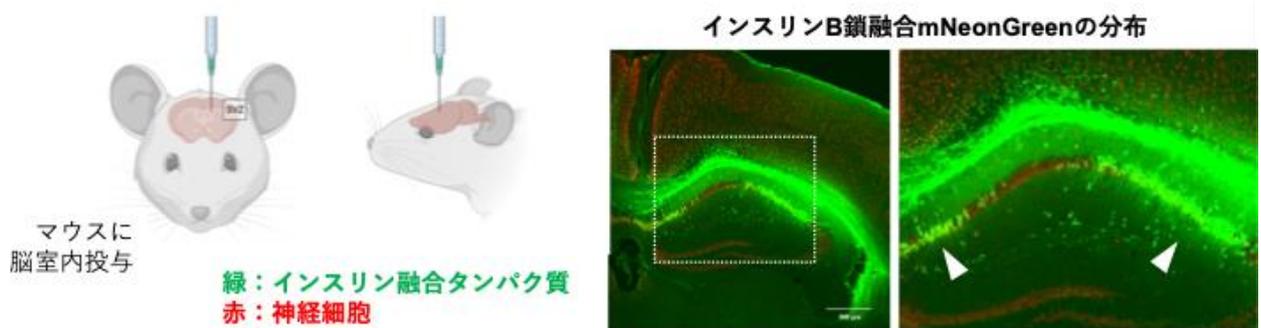


図2 マウスへの脳室内投与後のインスリン融合タンパク質の海馬神経細胞への集積性

### 【研究成果の意義】

本研究では、インスリンをキャリア分子として別のタンパク質に融合することにより、認知症の治療標的である海馬神経細胞へのタンパク質薬物の集積性を向上できることを見出しました。この技術を応用することにより、認知症の原因治療を可能にするタンパク質医薬品の開発成功率を飛躍的に向上し、その結果、多くの認知症治療薬の実用化につながるものと期待されます。

## 【用語解説】

### ※1 アミロイド $\beta$

アルツハイマー病の原因物質として知られるペプチド。アミロイド前駆体タンパク質から $\beta$ セクレターゼおよび $\gamma$ セクレターゼの作用により切り出されて産生される。可溶性オリゴマー、プロトフィブリル、プラーク（老人斑）の状態では脳内に蓄積する。

### ※2 軽度認知障害

病原物質の経年蓄積によって、脳機能が健常ではなくなり、認知症の一手手前となった状態（Mild Cognitive Impairment: MCI）。その後、軽度、重度の認知症へと病態は悪化していく。最も代表的な認知症として、アルツハイマー病（アルツハイマー型認知症）がある。

### ※3 血液脳関門

脳毛細血管内皮細胞は、ペリサイトやアストロサイト等と協同して強固な物質輸送障壁を形成しており、これを血液脳関門と呼ぶ。病原物質の侵入のみならず、薬物の脳への移行性も制限している。

### ※4 インスリン

血糖降下作用を有する生理活性ペプチドであり、糖尿病の治療薬としても使用される。最近では、認知症治療薬として、記憶や学習能力を改善する効果を発揮することも示唆されている。

### ※5 神経栄養因子

代表的な神経栄養因子として、脳由来神経栄養因子（BDNF）、グリア由来神経栄養因子（GDNF）、神経成長因子（NGF）等がある。細胞表面の Trk 分子への結合を介してシグナル伝達が起こり、神経細胞の生存性や神経突起の伸展、シナプス調節等に寄与することが知られている。

### ※6 マクロピノサイトーシス

エネルギー介在性の細胞内物質取込み機構であるエンドサイトーシス（飲作用）の一種。アクチン骨格の重合により細胞の外側に向けて細胞膜を伸長することにより、細胞外の高分子や微粒子を大量に飲み込むことができる。

---

**【論文情報】**

掲載誌 : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*

論文タイトル : Insulin-inspired hippocampal neuron-targeting technology for protein drug delivery

著者 : Noriyasu Kamei\*, Kento Ikeda, Yuka Ohmoto, Seita Fujisaki, Ryusei Shirata, Maya Maki, Mika Miyata, Yuki Miyauchi, Nanaka Nishiyama, Mana Yamada, Yuna Ohigashi, Mariko Takeda-Morishita  
(\*責任著者)

DOI: 10.1073/pnas.2407936121

**【研究資金】**

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（科研費・基盤研究(B)）、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団からの助成を受けて実施されました。

---