

【目的】近年、新たな中枢輸送経路として、経鼻投与によって、全身循環血液への分布を伴わずに直接中枢に届く『Nose-to-Brain 経路』が期待されている。一方、核酸医薬の本経路を介した中枢への分布動態に関しては、これまで報告はほとんどない。これは、鼻腔内から中枢までの Nose-to-Brain 動態を再現良く、定量的に解析する技術がなかったためである。また、Nose-to-Brain 経路を利用した中枢への DDS 研究の大部分は、中枢全体を標的としたものであるが、一方で、中枢全体への薬物送達には正常な脳機能に影響を与えてしまう危険性が高い。そこで、本研究では、上記課題を解決することを目的とし、Nose-to-Brain 動態の解析手法の確立とモデル核酸を用いた Nose-to-Brain 動態の解析および特定の中枢部位として脊髄を標的とする Nose-to-Brain 核酸 DDS の確立を行った。

【方法】はじめに、Nose-to-Brain 動態の解析手法の確立を目的に、実験動物への負担の少ない吸入麻酔下で、安定に経鼻投与する方法を二つ構築し、これら経鼻投与法を用いて、モデル核酸として膜透過性の低い [ $^{14}\text{C}$ ] - 水溶性高分子を投与した際の脳・脊髄を含む体内分布を定量的に解析した。次に、鼻粘膜や中枢組織内における安定性の向上を期待して、生体安定性に優れたナノミセルを形成する Methoxy PEG-PCL (MPEG-PCL) に着目し、これと膜透過ペプチドである Tat を結合させた MPEG-PCL-Tat (下図) を設計し、その核酸の Nose-to-Brain 動態ならびに筋萎縮性側索硬化症 (G93A-SOD1) モデルマウスにおける中枢部位での標的遺伝子発現を解析した。

【結果】いずれの経鼻投与法においても静脈内投与 (iv) に比べて高い脳および脊髄への分布を示した。また、蛍光標識モデル核酸を用いて脳矢状断面を光イメージング観察したところ、嗅神経からつながる嗅球、ならびに大脳の前方領域および脳幹に特に強い蛍光が見られた。次に、PEG-PCL-Tat 併用によるモデル核酸の Nose-to-Brain 動態を解析した結果、嗅球、脳、脊髄のいずれの部位における移行性は、単独投与と比べて有意に向上した。またこのとき、単独投与に対する PEG-PCL-Tat 併用投与の分布効率の相対値から各組織における PEG-PCL-Tat 併用による向上効率を比較した結果、脊髄内分布の向上効率が、嗅球や脳内分布よりも有意に高く、最大で単独投与の 3 倍以上向上した。そこで、MPEG-PCL-Tat に SOD1 標的 siRNA を搭載して G93A-SOD1 モデルマウスへ経鼻投与した結果、naked siRNA に比べて、脊髄における SOD1 mRNA の発現を有意に抑制することを実証した。

膜透過性ペプチド修飾高分子ミセル型ナノキャリア (PEG-PCL-Peptide) の概要

