

研究概要

従来のDDS技術はヒト鼻粘膜の約2%しかない嗅上皮をターゲットにしており、実用化されていません。一方、本技術はヒト鼻粘膜の約98%を占める呼吸上皮をターゲットにしており、実用化が期待できます。また、本技術は神経軸索輸送は遅いという神経科学の常識を覆して開発されたもので、神経細胞を乗り継いで、中枢を移行することのできる世界初のDDS技術であります。また、本技術は、神経変性疾患の原因物質と同じ動態を示すDDS技術、即ち、経鼻投与により、神経ペプチドを神経回路に沿って様々な神経変性部位へ送達させることのできる神経変性疾患に適したDDS技術でもあります。

研究成果

本技術は神経ペプチドに膜透過性促進配列(CPP)やエンドソーム脱出促進配列(PAS)の機能性配列と糖鎖を付加したものです。本システムを用いた糖鎖修飾ペプチド誘導体は、経鼻投与後、血中や脳脊髄液へ移行せずに、呼吸上皮の三叉神経から速やかに取り込まれます。その後、三叉神経の軸索輸送によって脳幹の橋にある三叉神経主知覚核へ移行します。さらに、三叉神経毛帯を乗り継いで視床へ移行後、作用部位の海馬や視床下部に到達し、側脳室内投与よりも少ない投与量で薬効を示します。

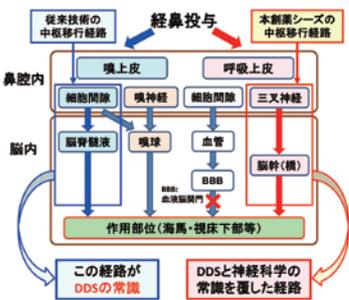


図1 経鼻投与されたペプチドの中枢移行経路

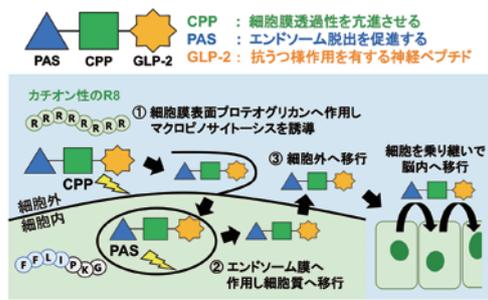


図2 神経細胞を乗り継ぐ世界初の Nose-to-Brainシステム

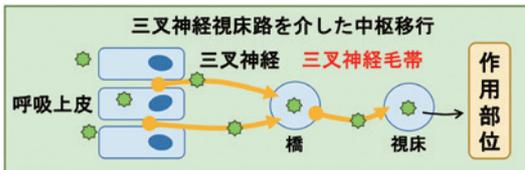


図3 経鼻投与されたペプチドは神経細胞を乗り継ぐ

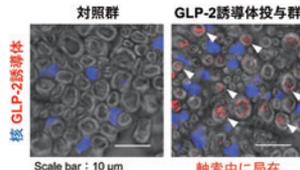


図4 経鼻投与されたペプチドが軸索輸送される(世界初)

従来・競合との比較

- 本技術はヒト鼻粘膜の約98%を占める呼吸上皮をターゲットにしたものです。
- 本技術は側脳室内投与よりも少ない投与量で薬効を示す世界初の技術です。
- 本技術は世界初の神経細胞を乗り継ぐDDS技術です。
- 本技術は神経細胞内と神経細胞外で作用を期待できるDDS技術です。
- 本技術は従来技術と異なり、血中や脳脊髄液へ移行しないDDS技術です。

想定される用途

- アンメット・メディカル・ニーズの高い中枢神経系疾患に適用できる
- 市場性の高い認知症や治療抵抗性うつ病に有効な誘導体のライセンス契約
- 種々の創薬モダリティへの適用が期待できる

実用化に向けた課題／企業など研究パートナーに期待すること

- ① 本システムに貴社の創薬モダリティを適用する共同研究
- ② 本技術のプラットフォーム型DDS技術確立のための共同研究や研究支援
- ③ 本技術を適用したGLP-1やGLP-2誘導体の開発(AMED申請協力や研究支援)
- ④ AMEDの支援による本技術の安全性評価と治験薬の製造

知的財産権:

1)C.Yamashita et al., Centrally-acting peptide derivative, and pharmaceutical composition, EP 3 190 129 B1(2020), 2)山下親正ら, 中枢作用ペプチド誘導体及び医薬組成物, 特許第7263667号(2023), 3)C.Yamashita et al., Method of delivering a centrally-acting peptide derivative, and method of treating a neuropsychiatric disorder US 2021/0163567 A1, 4)山下親正, 糖鎖修飾神経ペプチド誘導体、医薬組成物、経鼻・点鼻製剤及び医薬組成物の使用, WO 2022/239839 A1, 5)山下親正, 特願2022-180380(出願未公開) 6)山下親正, 特願2022-180381(出願未公開), すべての特許の出願人は東京理科大学である。

POINT

- 本技術は側脳室内投与よりも少ない投与量で薬効を示します。
- 本技術は神経細胞を乗り継いで中枢を移行し、薬効を示します。
- 本技術は神経軸索輸送されます。
- 本技術は即効性や作用持続性も期待できます。
- 本技術は難溶性のペプチドでも適用できます。

今後の展開

本技術を適用したGLP-1誘導体やGLP-2誘導体を早急にAMEDの支援を受けて、非臨床試験や臨床試験を実施し、解決すべき本技術の課題を見出したいと考えています。これらの経験や知見が、クライアントとの共同研究を実施する際に、非常に役立ち、開発のスピード化と開発の成功確率向上に繋がると考えます。さらに、本技術を種々の創薬モダリティに適用できるように、プラットフォーム型DDS技術を確立することで、アンメット・メディカル・ニーズの高い様々な中枢神経系疾患に適用できるようになり、医療貢献だけでなく、製薬企業にも大いに貢献が期待できます。また、難溶性で中枢移行があまり期待できない低分子医薬にも適用できます。