

## 低周波超音波とナノバブルを用いた 中枢神経系への遺伝子の革新的な送達法の開発に成功 ～新規の認知症治療への応用の可能性～

### 概要

認知症治療の大きな壁-血液脳関門-

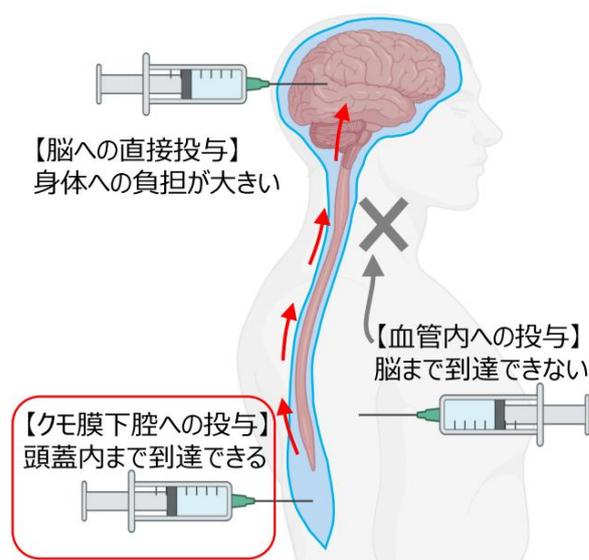


図. 中枢神経系組織への薬剤の投与

現代社会では、高齢化に伴い認知症をはじめとする神経変性疾患が増加しています。これらの疾患に対する効果的な治療法の開発が急務とされています。世界保健機関（WHO）によると、現在世界中で 5500 万人以上が認知症を患っており、その数は年々増加しています。特にアルツハイマー病が認知症症例の 60～70%を占めています。認知症の治療や介護にかかる年間の社会的負担は世界では 1 兆 3000 億米ドル（日本円で 187.2 兆円。2019 年）、日本だけでも約 17.4 兆円（2020 年）にもものぼると試算されています。このような状況の中、根本的な認知症の治療開発が急務とされ、世界中で新規の遺伝子治療薬や抗体医薬などの新しい治療法が開発が進められています。

このような新しい治療法の実現のためには遺伝子治療薬や抗体医薬を効率的に脳や脊髄といった中枢神経に効率よく届けることが必要です。しかし、人間を含む、動物では、脳の血管には、血液脳関門（BBB: Blood Brain Barrier）というバリア構造が存在し、血管内から脳への間の物質の通過は厳しく制限されています。点滴などの方法で血管内に投与された遺伝子治療薬は BBB に阻まれて、脳の中まで到達することはできません。いかにして脳に遺伝子治療薬を効率よく到達させるか、という点が重要な課題となっていました。

## ナノバブルと超音波を使った細胞内への遺伝子送達

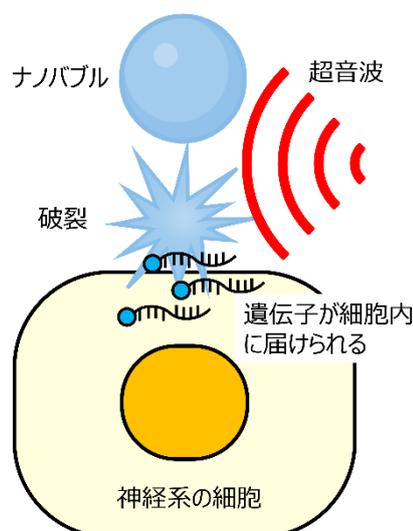
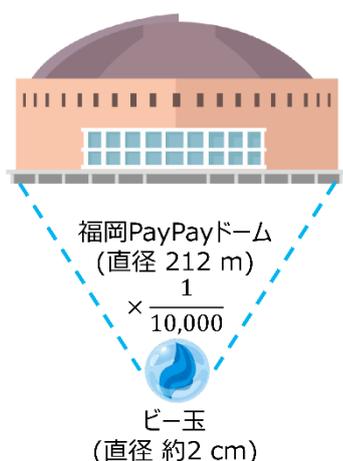
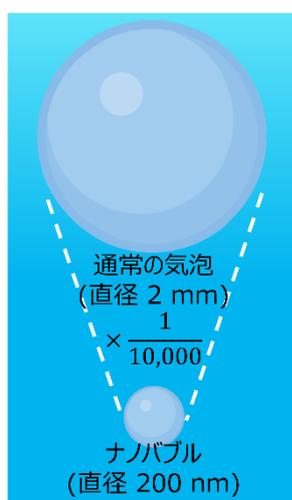


図. ナノバブルとはどんな泡なのか

図. ナノバブルと超音波による遺伝子送達

人間を含む動物の細胞は細胞膜と呼ばれる膜に包まれています。遺伝子治療薬と言われる DNA やメッセンジャーRNA (mRNA) を疾患の治療薬として利用するためには、病気の患部まで、遺伝子治療薬を届け、さらに細胞の中にまで到達させる必要があります。DNA や mRNA は通常は酵素による分解を避けて細胞の中に到達するために、化学物質でできたキャリア(担体)に搭載さを生体内に投与されます。

ナノバブル (正式名称: ウルトラファインバブル) は直径  $1\mu\text{m}$  未満という、極めて微細な気泡のことです。直径 2mm の通常の泡が福岡 PayPay ドーム (直径 212m) だとすると、直径 200nm のナノバブルは直径 2cm のビー玉くらいのサイズしかありません。ナノバブルは非常に小さいため、浮力が働かず長期体内に滞留し、超音波照射によって破裂 (collapse) します。ナノバブルが破裂する際のエネルギーによって、細胞膜に一時的に小さな孔を開け、キャリアを使わないで遺伝子を細胞の中に届けて、機能させることができます。

### 脳への効率的な遺伝子治療薬の送達

福岡大学医学部の研究チームは、このような背景を踏まえ、周波数の低い超音波とナノバブルという材料とを用いた新しい中枢神経への遺伝子治療薬の送達法を開発しました。

福岡大学医学部の研究チームは遺伝子を、腰の部分のくも膜下腔への腰椎穿刺という方法で投与し、頭蓋内に到達するタイミングを狙って、頭部に低周波数の超音波を照射するという方法を使って、血液脳関門を回避して効率的に頭蓋内に遺伝子を届けられることを明らかにしました。人間を含む動物では腰部から頭部まで、くも膜下腔と呼ばれる一続きの空間があり、脳や脊髄などの中枢神経組織が収められています。研究チームは安全な注射部位である腰部のくも膜下腔にナノバブルと遺伝子を投与して、頭部まで到達させ、超音波を当てることで、頭部の中枢神経組織に、単純な投与の 10 倍以上の効率で遺伝子を届けることに成功しました。この遺伝子投与法は、従来の投与法に比べて、簡便で少ない使用量で効果を高められることが期待できます。低

コストで実用的な遺伝子治療の開発につながることを期待できます。

また、これまで、ナノバブルを破裂させるには 1MHz 以上に非常に高周波数の超音波が必要であると考えられてきましたが、本研究で、研究チームは超音波式洗浄機などで、日常的に広く使用される 100kHz 以下の比較的low周波数の超音波でも細胞内に遺伝子を送達できることを明らかにしました。この成果により、高価で大型の専用装置を用いなくても、小型で広く使われる装置で効率のよい遺伝子送達が可能になりました。安全で安価な遺伝子治療の開発につながります。

さらに、mRNA を細胞内に送り届けるためには通常は酵素による分解を避けるため、人工化合物で作られたキャリア（担体）に搭載する必要がありますが、ナノバブルと低周波数の超音波を用いて、キャリアに搭載せずに高効率に神経系の細胞の内部に送り届けられるということも明らかになりました。

## 今後の展望

この研究成果は、認知症を含む多くの神経変性疾患や脳腫瘍に対する新たな遺伝子治療法の開発につながると思われます。頭蓋内の中枢神経へ遺伝子治療薬を簡単に送達できる方法が確立されたことで、これまで候補とされつつも、脳に届けられずにいた様々な治療薬の実用化の後押しになることが期待されます。今後、さらに効率と安全性を高める研究を進め、将来的にはヒトへの臨床応用を進めていきます。

## 用語解説

- 中枢神経系組織：脳（大脳、小脳、間脳、脳幹）、脊髄、およびそれを栄養する血管や包み込む髄膜を含む組織を本研究では示しています。
- ナノバブル：直径 1 $\mu$ m 未満の気泡のことです。正式名称はウルトラファインバブルと呼ばれます。
- 低周波超音波：周波数の低い超音波のことです。厳密な定義はありませんが、本研究では概ね 20kHz から 100kHz の周波数の超音波を示しています。
- くも膜下腔：頭蓋骨と脊椎という骨で形成され、内面を髄膜（硬膜・くも膜・軟膜）という膜で覆われた空間はくも膜下腔と呼ばれ、内腔は脳脊髄液という液体で満たされています。脳と脊髄は一続きの構造になっていて、くも膜下腔に納められおり、脳脊髄液の中に浮いています。
- 腰椎穿刺：腰の部分のくも膜下腔に対する注射のことです。安全性が高く、広く実際の臨床の現場でも用いられています。
- DNA：生物の遺伝情報が記録された化学的な分子で、体の設計図となる遺伝子を含みます。DNA をもとに作られたメッセンジャーRNA から、生体を形作ったり、様々な機能を発揮するタンパク質が作られます。
- メッセンジャーRNA(mRNA)：DNA からタンパク質を作るための遺伝情報が写し取られる分子です。DNA に記録された遺伝情報は mRNA に写し取られ、それを元に機能を持ったタンパク質が合成されます。
- 遺伝子治療：治療薬となるタンパク質の情報が保存された DNA や mRNA を生体内あるいは生体外の細胞の中に届けます。それをもとに細胞にタンパク質を作らせて、疾患治療を行う方法です。

### 研究者の連絡先

福岡大学医学部解剖学講座

担 当：貴田 浩志

連絡先：kida\_hiroshi@fukuoka-u.ac.jp

### 論文情報

「Intracranial Gene Delivery Mediated by Albumin-Based Nanobubbles and Low-Frequency Ultrasound」

著 者：Takayuki Koga, Hiroshi Kida, Yutaro Yamasaki, 他

掲載誌：『Nanomaterials』オンライン発行

2024年1月30日（火）午後11時32分（日本時間）

D O I：https://doi.org/10.3390/nano14030285

U R L：https://www.mdpi.com/2079-4991/14/3/285

### 謝辞

本研究は、JSPS KAKENHI（Grant numbers: 21K09168, 22H03981, 23K08835, 23K15728, 23K07800）の支援を受けて行われました。