

独自の血液脳関門通過技術による

ライソゾーム病治療薬

研究者：William M. Pardridge

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 名誉特別教授

開発企業：芦田 信

JCRファーマ株式会社 代表取締役会長兼社長

(推薦者：芦田 信)

JCRファーマ株式会社 代表取締役会長兼社長)



William M. Pardridge 氏



芦田 信 氏

1. 技術の背景

脳には、血液脳関門（Blood-Brain Barrier、以下 BBB）というバリア機構が存在する。BBB は血液と脳組織間（以下脳内）における物質輸送を制限するバリアとして機能しており、脳に必要な物質以外、たとえば毒物や病原体といった有害物質が脳内に移行することを防いでいる。医薬品も例外ではなく、多くのバイオ医薬品は脳内へ効率的に移行することができない。

BBB の存在により、脳、つまり中枢神経症状をターゲットとした治療薬の開発は非常に難しいとされている。希少疾病であるライソゾーム病もその1つである。ライソゾーム病とは、細胞内小器官であるライソゾーム内にある分解酵素が先天的に欠損もしくは働きが低下することによって、不要になった糖質やタンパク質、脂質などの体内の老廃物が分解できずに蓄積する疾患群の総称である。ライソゾーム病は欠損する酵素の種類によっ

てさらに細分化され、それぞれに病名がつけられる。これまでに 50 種類以上が報告されており、各々蓄積する老廃物が異なるため症状も異なるが、関節拘縮や骨変形、肝臓・脾臓の肥大、呼吸障害、弁膜疾患等といった全身症状の他、脳内への老廃物の蓄積による発達の遅れなどの中枢神経症状を呈することが知られている。

2. 技術の概要

William M. Pardridge 氏は、BBB を通過して脳内に医薬品を輸送するために、生来のシステムとしてヒトに備わっている仕組みを利用する「Trojan Horse Technology (トロイの木馬)」という手法を提唱した。本手法はギリシャ神話のトロイの木馬の物語のように、本来生態が持つ防御機能を欺いて BBB を通過して脳内に入るものである。インスリンやトランスフェリンなど、脳内に必要な生体物質は BBB を構成する血管内皮細胞上に発現する受容体への結合を介したトランスセルラー経路を経て、脳内に輸送される。トロイの木馬分子は、この経路を利用して医薬品の脳内輸送を実現する輸送ベクターである(図 1)。

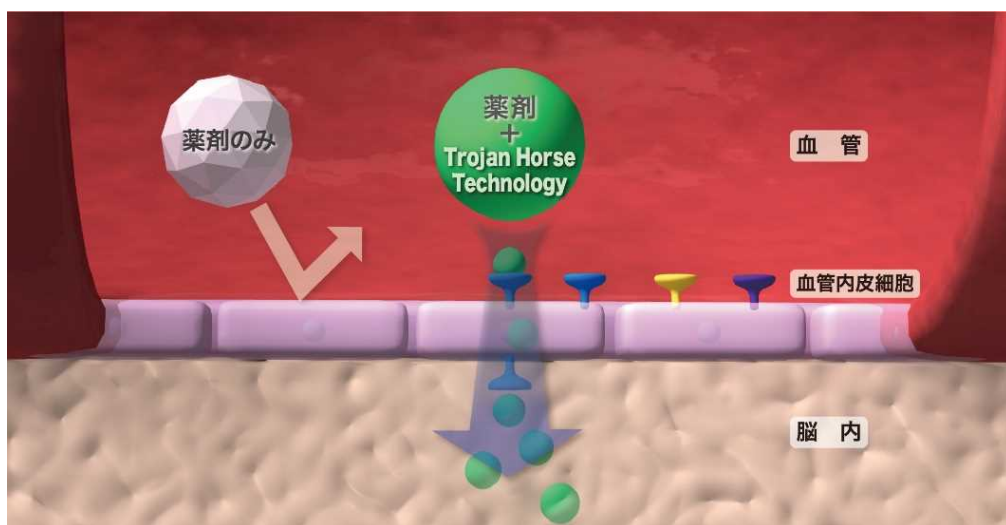


図 1 Trojan Horse Technology 概念図

Pardridge 氏はインスリン受容体を利用したドラッグデリバリーに関する研究を進め、世界で初めて Trojan Horse Technology を使用した複合タンパクのヒトでの臨床試験を行った(対象疾患:ライソゾーム病の一種、ハーラー症候群)。

JCRファーマ株式会社(以下、JCRファーマ)は2000年台半ばごろ、ライソゾーム病の一種、ムコ多糖症が引き起こす中枢神経症状の改善に向けた研究を進める中で、Trojan Horse Technology と Pardridge 氏を知る。

JCR ファーマはトランスフェリン受容体を利用した研究を進め、抗ヒトトランスフェリン受容体抗体を基盤とした BBB 通過型のドラッグデリバリー技術を開発。2011 年にはマウスで、2014 年にはサルでの BBB 通過を確認し (図 2)、JCR ファーマ独自の BBB 通過技術として「J-Brain Cargo®」と命名した。

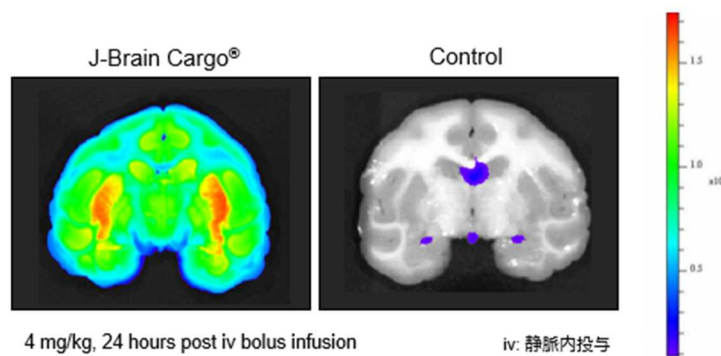


図 2 サル脳組織における薬剤分布

ムコ多糖症Ⅱ型を対象疾患とした国内臨床試験^{※1}において、脳脊髄液中の蓄積基質 (ヘパラン硫酸) の濃度がイズカーゴ投与によって減少することが確認された (図 3)。これはイズカーゴが BBB を通過し、脳内で薬効を発揮することを示す結果である。なお、全身においても蓄積基質の減少効果が確認されている。

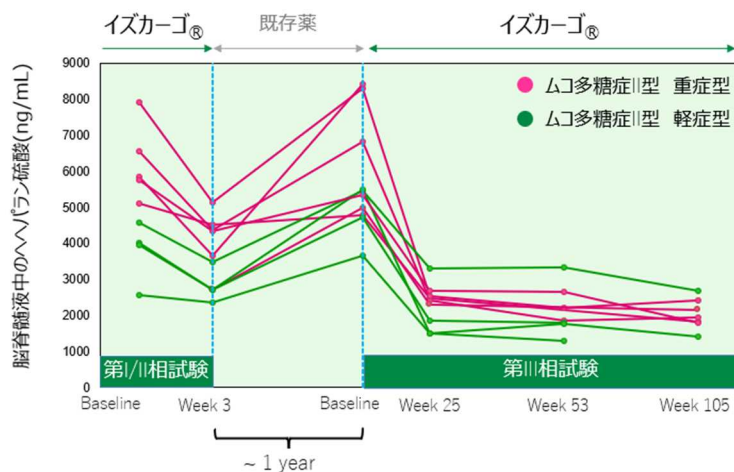


図 3 脳脊髄液中の蓄積基質濃度の経時的推移

図 4 は同一遺伝子変異を持つムコ多糖症Ⅱ型兄弟例の発達年齢の報告である。Sibling2 (弟: 緑線) は既存薬およびイズカーゴによる治療後、生後 72 か月まで正常発達を認めた (2022 年 11 月時点)。本症例報告は、ムコ多糖症Ⅱ型における早期治療ならびに BBB 通過型治療薬の重要性を示している。

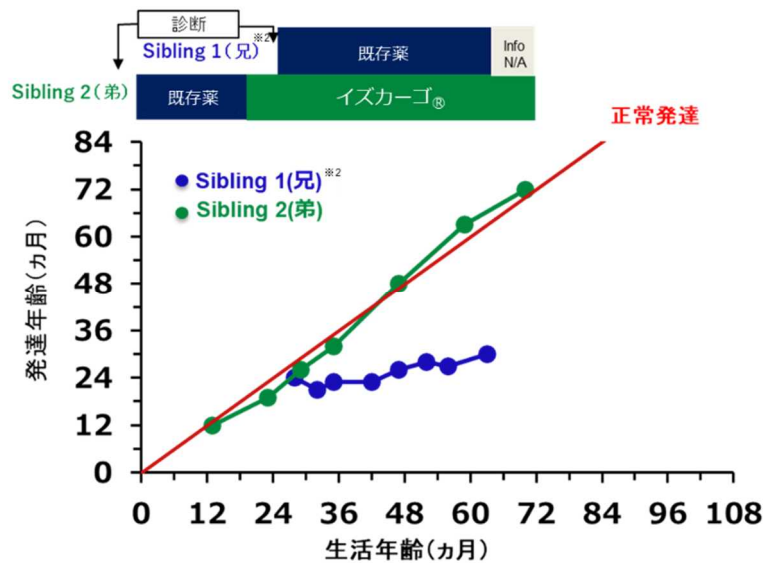


図4 ムコ多糖症Ⅱ型兄弟例の発達年齢推移

引用：

※1 JCR Pharmaceuticals Evaluation document at the time of approval: Clinical Overview of JR-141

※2 Based on Tomita K et al., JIMD Reports, 2021, 1-6

3. 効果

2021年3月にJ-Brain Cargo®を適用した世界初の医薬品、ムコ多糖症Ⅱ型治療剤「イズカーゴ[®]点滴静注用10mg（一般名：パピナフスプ アルファ（遺伝子組換え）」（以下イズカーゴ[®]）の日本における製造販売承認を取得、2021年5月より日本国内で発売した。イズカーゴ[®]は静脈内投与によりBBBを通過する世界で唯一のムコ多糖症治療薬であり、脳内での直接作用を発揮することで、これまで課題とされていた中枢神経症状の改善または抑制が期待される。なおイズカーゴ[®]は、厚生労働省の承認を得るに足る臨床データを取得した点が評価され、ライソゾーム病をテーマとする国際学会WORLD Symposium™2022においてNew Treatment Awardを受賞した。

現在JCRファーマは、イズカーゴ[®]の海外市場での発売に向けグローバル臨床第Ⅲ相試験を行うほか、ライソゾーム病領域の15を超える疾患に対し、J-Brain Cargo®適用治療薬の研究開発を進めている。

さらにJ-Brain Cargo®はライソゾーム病にとどまらず、種々の中枢神経疾患に対しても応用可能な基盤技術である。幅広い疾患においてBBB通過というこれまでにない作用機序を持つバイオ医薬品の創出が期待され、今後も技術の改良ならびに医薬品の研究開発に挑戦していく。