

# 産学連携が実現するヒト血液脳関門モデルの創薬実装

いとう りょう  
伊藤 涼

小野薬品工業株式会社 研究本部 ニューロロジー研究センター



## 略歴

### 職歴

2016年3月 千葉大学大学院 薬学研究院 薬物学研究室 修士課程修了  
2016年4月 小野薬品工業株式会社 筑波研究所 薬物動態研究部 (開発動態)  
2018年7月 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所 薬物動態研究部 (探索動態)  
2019年10月 小野薬品工業株式会社 ニューロロジー研究センター 現在に至る

### 受賞等

2014年10月 19<sup>th</sup> North American ISSX / 29<sup>th</sup> JSSX meeting Travel Grant Award  
2015年7月 11<sup>th</sup> International Conference on Cerebral Vascular Biology Conference Award  
2016年3月 千葉大学学長表彰 学業成績優秀者  
2016年5月 日本学生支援機構奨学金「特に優れた業績による返還免除」認定  
2018年10月 22<sup>th</sup> MDO / 33<sup>th</sup> JSSX joint meeting Best Poster Award Finalist  
2021年11月 日本薬物動態学会 第36回年会 ベストポスター賞受賞

### 所属学会

日本薬学会、日本薬物動態学会、日本薬理学会、日本薬剤学会、創剤フォーラム、日本神経化学会、HAB 研究機構、トランスポーター研究会、細胞アッセイ研究会、International Brain Barriers Society (IBBS)

## ■ 初めに

中枢薬開発の成功確率は他領域と比べ極めて低く、その要因に血液脳関門（BBB）の存在がある。中枢創薬を成功に導くには、BBB を突破する薬剤の予測、あるいは薬剤を脳内に送達する技術を開発する必要があり、その研究ツールとして *in vitro* ヒト BBB モデルの開発が望まれている。本発表では、アカデミアの基盤技術開発と、製薬企業の創薬応用研究の連携による、*in vitro* ヒト BBB モデルの開発とその創薬実装を目指した取り組みを紹介する。

## ■ ヒト BBB モデルの創薬実装に向けて：細胞不死化技術の利用

*In vitro* ヒト BBB モデルは、新規基盤技術として期待されているが、一方でモデル構築に用いるヒト初代培養細胞には安定供給や汎用性の課題があり、創薬現場での実用には至っていない。そこで、この課題を解決するために、これまでに三種類のヒト不死化 BBB 細胞（ヒト不死化脳血管内皮細胞、ヒト不死化ペリサイト、ヒト不死化アストロサイト）を樹立し、これらを組み合わせて 2 次元型・3 次元型ヒト BBB モデルの開発に取り組んできた。

## ■ 2 次元型 BBB モデル（トランスウェル）

2 次元型モデルはトランスウェル培養法に基づくモデルであり、薬物の BBB 透過性を定量的に評価できる特長を持つ。実際に我々は本モデルを用いることにより、複数の薬物の BBB 透過性を判別できることを明らかとしている。さらに、そのうち 8 種の薬剤において、それらの *in vitro* BBB 透過速度と、文献情報を基に生理学的薬物速度論モデルにより算出した *in vivo* ヒト脳移行速度との間には、高い相関係数が認められている ( $R^2 = 0.96$ )。したがって、本モデルの活用により、薬物の *in vivo* ヒト脳移行速度を予測することが出来る可能性がある。

## ■ 3 次元型 BBB モデル（スフェロイド / オルガノイド）

3 次元型モデルとして、スフェロイド型モデルの開発を進めている。本モデルでは、基本的な BBB 機能ばかりでなく、抗トランスフェリン受容体抗体（MEM189）や環状ペプチド（SLS ペプチド）などの受容体介在性トランスサイトーシス機能をも有し、中・高分子薬剤の脳移行性評価に応用可能であることを明らかとしてきた。さらに現在は、モデルに流路を組み込んだオルガノイド型モデルの開発にも取り組んでおり、これまでにその基本的なバリア機能を明らかにした。これらの活用により、次世代の中枢神経系疾患治療を担う脳への薬物送達システムの開発を加速できる可能性がある。

## ■ 結び

本中枢創薬基盤技術の活用により、従来の中枢薬開発の常識を変え、中枢神経系疾患の克服に真に貢献したい。今後、より広く産官学や基礎/臨床の枠を超え一体となった研究体制を構築し、我々の取り組みが変革の礎を築けるよう、更なる研究発展に貢献し続けたい。