

(¹九大院・生資環、²九大・五感応用デバイス研開セ、³福大・薬、⁴九大院・農)

○芳野温子¹, 田中 充², 道具伸也³, 高田芙友子³, 松井利郎⁴

【目的】血管から脳への物質輸送は、血液脳関門(Blood-brain barrier, BBB)と呼ばれるバリア機構により厳密に制御され、低分子ペプチドのBBB透過性は明らかになっていない。そこで本研究では、BBB透過性を示すジペプチドを探索し、その認知機能改善作用の実証を目的とした。

【方法】脳移行が報告されているモデルジペプチド Gly-Sar を基本骨格として18種類のジペプチドを合成し、*in situ* マウス脳灌流試験(流速 0.2 mL/min、0.5-10 min)後の脳組織内ペプチド量をLC-TOF/MSにより評価した。また、アミロイドβの脳注入により作製したアルツハイマー病モデルマウスに対して、Tyr-Pro(200 mg/kg/day)を16日間投与した。認知機能改善作用は、Y字迷路試験(短期記憶)および受動回避試験(長期記憶)により評価した。

【結果】Gly-Sar、Gly-Pro および Tyr-Pro の脳移行量が BBB の非透過指標物質である FITC-albumin と比較して有意に高値を示し(FITC-albumin, 6.46 ± 0.15 Gly-Sar, 24.54 ± 1.78 Gly-Pro, 10.85 ± 0.99 Tyr-Pro, 9.30 ± 0.92 $\mu\text{L/g-wet brain}$, $p < 0.01$)、これらのジペプチドはそのままの形で BBB を透過することが初めて示された。一方、逆配列である Pro-Tyr の BBB 透過性は認められなかった。また、MALDI-MS/MS imaging 分析により Tyr-Pro は海馬や大脳皮質といった脳内の特定の領域に局在していることが初めて明らかとなった。次いで、Y字迷路試験および受動回避試験において、アミロイドβによる記憶障害の導入が確認され、Tyr-Pro 投与による有意な改善が確認された($p < 0.05$)。さらに神経伝達物質であるアセチルコリンの合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼが Tyr-Pro 投与により有意に増加することが明らかとなった($p < 0.05$)。以上のことから、Tyr-Pro は BBB を透過し脳実質に移行可能なペプチドであり、アルツハイマー病モデルマウスにおいて記憶障害改善作用を示すことが初めて明らかになった。