

# 薬物のトランスポーター介在輸送に基づいた臓器移行性の制御

著者	玉井 郁己
著者別表示	Tamai Ikumi
雑誌名	平成10(1998)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1997-1998
ページ	8p.
発行年	1999-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00049470">http://doi.org/10.24517/00049470</a>

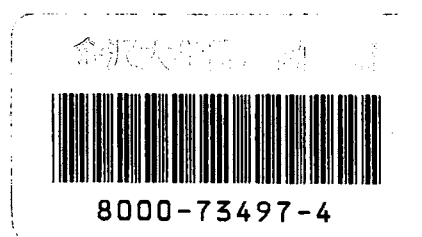


# 血液脳関門トランスポーターの分子機構と 薬物の脳移行性制御

研究課題番号：09672221

平成9～10年度 科学研究費補助金  
(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成11年3月



玉井 郁巳  
(学院自然科学研究科助教授)

N  
1  
2

KAC  
0967  
14

平成9年度～平成10年度科学研究費補助金  
(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

課題番号 09672221

研究課題 血液脳関門トランスポーターの分子機構と薬物の脳移行性制御

研究組織 研究代表者：  
玉井郁巳 (金沢大学大学院自然科学研究科 助教授)

研究分担者：  
崔 吉道 (金沢大学薬学部 助手)

研究経費	平成9年度	2,200 千円
	平成10年度	900 千円
	計	3,100 千円

金 沢 大 学 寄 贈

## はじめに

脳内レセプターの存在が明らかにされ、それに対するアゴニスト・アンタゴニストの発見に伴い、中枢作用性薬物の開発が活発に行われているが、薬理活性を発現させるためには標的部位となる脳内へのデリバリーが重要な課題となる。一方、中枢性副作用が重篤となる薬物も多く、脳内移行性を制限する必要がある。薬物の脳移行は、血液脳関門を形成して多岐にわたる物質輸送機能を有する脳毛細血管内皮細胞によって厳密に制御されている。脳-血液間の物質交換のメカニズムを理解した上での適切な薬物デザインが理想的である。

脳-血液間物質交換は、血液脳関門(blood-brain barrier)および血液-脳脊髄液関門によって制御されている。血液脳関門の解剖学的実体である脳毛細血管内皮細胞の表面積は1 g組織当たり 100cm<sup>2</sup>であり、総面積で血液-脳脊髄液関門の5000倍となる。また、後述するように血液脳関門の複雑な生理機能を考慮すると、物質の血液-脳間物質交換には前者の重要性が高い。脳毛細血管内皮細胞は細胞間密着結合(tight junction)によって内皮細胞間が強固に付着しており、細胞間を介する物質透過はない。また、末梢組織毛細血管と異なり fenestra や pinocytosis が存在しない。従って、物質は脂溶性に従う単純拡散機構、あるいはトランスポーター介在輸送やエンドサイトーシスなどの生理的機構によって血液脳関門を経細胞的に透過する。このような生理的輸送機構は薬物などの非生理的物質に対する認識性が低いため、透過する分子の脂溶性と分子サイズによって決まる単純拡散が薬物の脳移行性の重要な決定因子であると考えられている。実際に多くの化合物の見かけの脳移行性は、*n*-オクタノール-水間分配係数や拡散係数などの物理化学的特性と良い相関がある。しかし、水溶性薬物であっても生理的機構を介して血液脳関門を効率的に透過することが明らかにされている。一方、脂溶性が高い場合でも血液脳関門透過性の低い化合物が存在する。この現象は、従来分子量が500前後を越えると血液脳関門を透過できないという分子量閾値仮説により説明されてきた。しかし、現在では脳内から血液中への汲み出しに働くトランスポーターの関与によって脳移行性が見かけ上低くなると説明されるようになった。従って、血液脳関門は静的な脂質膜バリアーではなく、生体必須物質やその構造類似薬物を特異的輸送機構により脳内に取り込み、積極的な汲み出し機構によって高脂溶性の細胞毒性物質や生体異物の脳内への侵入を防ぐなど、血液中と脳実質細胞間液中の物質輸送を制御するダイナミックインターフェイスとして機能しているものと考えられる。

しかし、現在血液脳関門が有するトランスポーターを介した薬物輸送に関する情報は少なく、またトランスポーター分子の実体を解明した例も僅かである。本研究では、血液脳関門にはどのような薬物輸送機能が備わっているか、さらにその分子の実体は何かという点に着目した研究を行った。

得られた成果は、(1) $\beta$ -アミノ酸の血液脳関門輸送機構について *in vitro* 培養細胞を用いた研究結果として、ナトリウムイオン依存的で塩素イオン感受性の能動輸送系が関与していること、さらに脳内への取り込みと脳から循環血液脳関門中への排出の両方向に働いていることが示された。(2)血液脳関門膜動輸送機構として、吸着介在型エンドサイトーシス adsorptive-mediated endocytosis を利用した薬物、特に生理活性物質としてペプチドの脳移行促進の可能性について検討を行った。モデルペプチドとして塩基性ペプチドを多種類合成し、血液脳関門型 adsorptive-mediated endocytosis の機能特性を明らかにした。(3)また、従来から機能的存在が示唆されていた乳酸などモノカルボン酸系薬物に共通して働くと考えられてきたトランスポーターとして、研究代表者らが遺伝子クローニングを行ったモノカルボン酸トランスポーター MCT1 の重要性を明らかにした。(4)さらに、薬物動態との関連として脳内副作用が懸念されるキノロン系抗菌薬の中で、脳移行性が低いため副作用回避が期待されるニューキノロン系抗菌薬の血液脳関門輸送機構を検討した。その結果、従来より血液脳関門機能としての重要性が示されていた P-糖タンパクの関与、ならびにその分子の実体が明らかではないが、新たな排出型トランスポーターの関与によって脳移行性が低く保たれていることが示された。

本研究成果は、血液脳関門に備わるトランスポーターあるいは膜動輸送機構が薬物の脳移行動態を巧妙に調節しており、このような生理的機構の利用・回避によって、中枢性作用を有する薬物開発の新たな指針となるものである。

本科学研究費を頂くことによって研究を展開できたことに感謝いたしますとともに、その成果を発表ならびに発表予定論文を用いて以下に示した。

平成 11 年 3 月  
金沢大学大学院  
自然科学研究科  
助教授  
玉井郁巳

## 研究発表

### 学会誌（発表予定を含む）

1. Brain-to-blood active transport of  $\beta$ -alanine across the blood-brain barrier.  
J. Komura, I. Tamai, M. Senmaru, T. Terasaki, Y. Sai, A. Tsuji.  
*FEBS Lett.*, **400**: 131-135 (1997).
2. Structure-internalization relationship for adsorptive-mediated endocytosis of basic peptides at the blood-brain barrier.  
I. Tamai, Y. Sai, H. Kobayashi, M. Kamata, T. Wakamiya, A. Tsuji.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **280**: 410-415 (1997).
3. Design and Synthesis of peptides passing through the blood-brain barrier.  
T. Wakamiya, M. Kamata, S. Kusumoto, H. Kobayashi, Y. Sai, I. Tamai, A. Tsuji.  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **71**: 699-709 (1998).
4. Efflux transport of a new quinolone antibacterial agent, HSR-903 from brain across the blood-brain barrier.  
M. Murata, I. Tamai, H. Kato, O. Nagata, H. Kato, A. Tsuji.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *submitted*.
5. Functional clarification of MCT1-mediated transport of monocarboxylic acids at the blood-brain barrier of rats using in vitro cultured cells and in vivo BUI studies.  
Y. Kido, I. Tamai, M. Okamoto, F. Suzuki, A. Tsuji.  
*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *submitted*.

## 学会発表

1. 第12回日本薬物動態学会年会 1997年11月4-6日(名古屋)  
モノカルボン酸トランスポーター MCT1 の基質認識・輸送特性  
小野彰彦、藪内 光、荻原琢男、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
2. 第12回日本薬物動態学会年会 1997年11月4-6日(名古屋)  
P-糖蛋白の排出機構による paclitaxel の体内動態制御  
高橋保江、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
3. 第12回日本薬物動態学会年会 1997年11月4-6日(名古屋)  
培養細胞を用いた血液脳関門膜輸送機能解析  
岡本基継、木戸康人、崔 吉道、玉井郁巳、鈴木文男、辻 彰
4. 日本薬剤学会第14年会、1998年3月25-27日(甲府)  
新規ヒト H<sup>+</sup>駆動型有機カチオントランスポーター OCTN1 の遺伝子クローニングと組織分布・活性解析  
藪内 光、崔 吉道、玉井郁巳、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、辻 彰
5. 日本薬学会第118年会 1998年3月31日-4月2日(京都)  
血液脳関門におけるアニオン性薬物輸送  
木戸康人、崔 吉道、金井好克、遠藤 仁、鈴木文男、玉井郁巳、辻 彰、
6. 日本薬学会第118年会 1998年3月31日-4月2日(京都)  
タクロリムスの中枢移行に及ぼす P-糖蛋白の関与  
小西寛子、白土啓子、野村政明、横川弘一、宮本謙一、崔 吉道、  
玉井郁巳、辻 彰
7. Conference on Challenges for Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, June 9-11, 1998 (Tokyo)  
Functional characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1.  
H. Yabuuchi, Z. Huang, I. Tamai, J. Nezu, Y. Sai, A. Oku, M. Shimane, A. Tsuji
8. The 25<sup>th</sup> International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials, June 21-26, 1998, Las Vegas, USA.  
Cloning and functional characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1.  
I. Tamai, H. Yabuuchi, J. Nezu, Y. Sai, A. Oku, M. Shimane, A. Tsuji

9. 第9回日米生物薬剤学シンポジウム、1998年7月29-31日(名古屋)  
Blood-brain barrier transport of monocarboxylates via MCT1  
Y. Kido, Y. Sai, I. Tamai, F. Suzuki, A. Tsuji
10. 第13回日本薬物動態学会年会 1998年11月11-13日(仙台)  
日本薬物動態学会奨励賞講演  
生体特異的機構を介した薬物の小腸上皮細胞内取り込み・分泌の分子メカニズム  
玉井郁巳
11. 第13回日本薬物動態学会年会 1998年11月11-13日(仙台)  
新規ヒト有機カチオントランスポーター OCTNファミリーの組織分布と分子認識・輸送  
藪内 光、大橋力也、坂本一樹、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
12. 第20回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、1998年11月18-19日(富山)  
Na<sup>+</sup>依存的カルニチントランスポーター OCTN2の構造及び機能特性  
大橋力也、玉井郁巳、藪内 光、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、辻 彰
13. 日本薬物代替法学会第12回大会、1998年11月18-19日(仙台)  
薬物の代謝、組織到達性を予測するためのin vitroスクリーニング系はどこまで可能か：消化管吸収性予測のためのスクリーニング系  
玉井郁巳
14. 日本薬剤学会第14年会、1999年3月26-28日(岡山)  
H<sub>1</sub>-受容体拮抗薬カレバスチンの能動的BBB排出  
山下純子、木戸康人、北川玲子、島岡裕行、玉井郁巳、辻 彰



## 講演

1. 北陸薬物療法研究会懇話会、1997年7月13日(金沢)  
トランスポーターを介する薬物動態学的相互作用について  
玉井郁巳
2. 創剤フォーラム第三回若手研究会、1997年10月18日(大阪)  
生理的膜輸送機構を介する薬物の体内動態制御  
玉井郁巳
3. 薬物動態懇話会、1997年11月13-14日(浜松)  
消化管吸収とトランスポーター  
玉井郁巳
4. 日本薬物動態学会第12回ワークショップ、1998年4月23-24日(東京)  
薬物のトランスポーター介在輸送の臓器相関  
玉井郁巳
5. 全国自治病院薬剤部長研修会、1998年6月11日(金沢)  
薬物間相互作用の基礎知識  
玉井郁巳
6. 共立薬科大学生涯教育センター、1998年6月20日(東京)  
薬物の体内動態とトランスポーター  
玉井郁巳
7. 第25回BMSコンファレンス、1998年7月7-10日(三重)  
ペプチドトランスポーターを利用した薬物デリバリーは可能か？  
玉井郁巳
8. 第12回ヒューマニクス総合研究セミナー、1999年2月15日(東京)  
新薬剤開発から考える組織選択的デリバリー  
玉井郁巳