

エンドサイト-シス機構を利用した脳へのペプチド デリバリー

著者	寺崎 哲也
著者別表示	Terasaki Tetsuya
雑誌名	平成1(1989)年度 科学研究費補助金 一般研究(C) 研究課題概要
巻	1989
ページ	2p.
発行年	2016-04-21
URL	http://doi.org/10.24517/00067212



エンドサイト-シス機構を利用した脳へのペプチドデリバリー-

Research Project

All



Project/Area Number

01571176

Research Category

Grant-in-Aid for General Scientific Research (C)

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

Physical pharmacy

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

寺崎 哲也 金沢大学, 薬学部, 講師 (60155463)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

佐藤 均 金沢大学, 薬学部, 助手 (40187224)

辻 彰 金沢大学, 薬学部, 教授 (10019664)

Project Period (FY)

1989

Project Status

Completed (Fiscal Year 1989)

Budget Amount *help

¥1,900,000 (Direct Cost: ¥1,900,000)

Fiscal Year 1989: ¥1,900,000 (Direct Cost: ¥1,900,000)

Keywords

血液-脳関門 / ペプチド / エンドサイト-シス / デリバリー / 抗痴呆薬 / 鎮痛薬 / 脳毛細血管 / 血液-脳脊髄関門

Research Abstract

本研究では、アルツハイマーの有望な治療薬として注目を集めている副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)様ペプチドebiratide(構造式1)とダイノルフィン様鎮痛ペプチドDLAP(構造式2)をモデル基質として、in vitro及びin vivo実験系を用いて中枢作用型ペプチドのエンドサイト-シス機構の解明を行なった。

両ペプチドはクロラミン法で $<125>$ Iラベルして実験に用いた。牛脳毛細血管(B-cap)を用いたmild acid wash法でebiratideの内皮細胞内への内在化量と表面結合量を測定した。EbiratideのB-capへの取り込みは時間依存的、温度依存的、濃度依存的、浸透圧依存的であった。さらに、エンドサイト-シス阻害剤のdansylcadaverinによって著しく阻害された。また、ACTH及び塩基性ペプチドのpoly-L-lysine,protamineによって阻害された。以上のことから、既に報告したDLAPと同様に、ebiratideは血液-脳関門をabsorptive-mediatedエンドサイト-シスすることが明らかになった。一方、in vivo系においても極めて安定なDLAPについて脳移行ルートについて検討した。毛細血管沈澱法を用いたところDLAP脳毛細血管分画に比べて実質細胞分画の方に多量に存在した。さらに、脳微小透析法を用いて脳細胞液中DLAPの濃度を測定したところ脳脊髄液中濃度の100倍も高かった。従って、DLAPは血液-脳脊髄関門ではなく、血液-脳関門を介して脳内へ移行していることが明らかになった。

以上の検討結果から、absorptive-mediatedエンドサイト-シス機構の利用は脳へのペプチド・デリバリーにおいて有用であることが示された。本研究成果をもとに、今後、中枢作用型ペプチドのデリバリー研究が飛躍的に進歩するものと思われる。

構造式1 H-Met(O₂)-Glu-His-Phe-D-Lys-Phe-NH-(CH₂)₈-NH₂

構造式2 H₃C-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-CH₃Arg-(D)Leu-NHC₂H₅

Report (1 results)

1989 Annual Research Report

Research Products (1 results)

All Other

All Publications (1 results)

[Publications] T.Terasaki,Y.Deguchi,H.Sato,K.Hirai,A.Tsuji: "In vivo transport of dynorphin-like analgesic peptide,E2078,through the blood-brain barrier: An application of brain microdialysis." J.Pharmacol.Exp.Ther. ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-01571176/>

Published: 1989-03-31 Modified: 2016-04-21