

【目的】 プロスタグランジン (prostaglandins, PGs) は脳内において、睡眠、痛覚、神経内分泌など多くの機能と関係していることが明らかになっている。しかしながら、その中枢作用を利用する医薬品は未だ開発されていない。PGs の血中での安定性はきわめて悪く、通常の投与方法では脳へ移行する前に血中で分解すること、末梢作用が副作用となることがその理由と考えられる。鼻腔と脳組織との間には直接的な薬物移行経路が存在するが、本経路を利用すれば血中での安定性、末梢での副作用を回避できると考えられる。本研究ではこの薬物移行経路を利用した PGs の脳内送達法の開発を目的に、PGs の体内動態に関する基礎的な検討を行った。

【実験方法】 ラットに PGs を点滴静注し、経時的に採血した。血中濃度は LC/MS/MS を用いて行った。血漿、血球に PGs を添加し、経時的にサンプリングした。また、定法により培養した Caco-2 細胞単層膜を用い、Apical 側から basal 側への透過を測定した。in vitro 実験で得られた試料中の PGs は HPLC を用いて定量した。

【結果・考察】 PGs として PGE₁, PGE₂ を用いた。体内動態を明らかにするためにまず、点滴静注を行なった。点滴開始後 1 分で血中濃度は定常状態に到達し、定常状態血中濃度から全身クリアランス (CL_{tot}) を計算したところ、PGE₂ の CL_{tot} は PGE₁ に比べて約 10 倍大きかった。PGE₁ と PGE₂ との相違は二重結合の有無だけであり、二重結合の有無でこれほど大きく体内動態が異なることは構造活性相関の観点からも興味深いと考えている。次に、血漿中、血液中での分解を in vitro で測定したところ、半減期は 6~10 時間程度であった。今後、血管内皮細胞を用いて血管表面での分解の検討を予定している。PGs の Caco-2 細胞層透過性を評価したところ、いずれも $2\sim 4 \times 10^{-6}$ (cm/sec) で大きな相違は観察されなかった。