

MPTP 誘発パーキンソン病態モデルマウスにおけるニコチンの血液脳関門取り込み輸送機構

○鈴木 豊史<sup>1</sup>, 山本 拓真<sup>1</sup>, 古石 誉之<sup>1</sup>, 深水 啓朗<sup>1</sup>, 伴野 和夫<sup>1</sup>(<sup>1</sup>日本大薬)

【目的】現在、ニコチンはパーキンソン病 (PD) などの神経疾患の症状改善や予防に効果を発揮する可能性が示唆されている。一方で、ニコチンの血液脳関門 (BBB) 輸送に関しては、*in vitro* において有機カチオントランスポーターの関与が報告されているが、*in vivo* におけるその透過機構は明らかではない。そこで本研究では、ニコチンの BBB 取り込み輸送機構を明らかにするとともに、ニコチンの脳内輸送に及ぼす PD の影響について検討した。

【方法】C57BL マウスに 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) を腹腔内投与することにより PD モデルマウスを作製した。ニコチンの脳内取り込み輸送は *in situ* 脳灌流法を用いて、<sup>3</sup>H]ニコチンを含む灌流液を 1 mL/min の流速で 15 秒間灌流することにより評価した。また、脳血流速度および脳血管内容積は、それぞれ<sup>3</sup>H]ジアゼパムおよび<sup>14</sup>C]スクロースを用いて測定した。

【結果および考察】<sup>3</sup>H]ニコチンの BBB 透過固有クリアランスに濃度依存的な飽和性が PD 群および対照群ともに認められ、それらの Eadie-Hofstee プロットは一相性を示した。速度論的な解析の結果、ニコチンの脳内取り込みに対する担体介在輸送の寄与率は PD 群において約 4 割であり、対照群と比べてニコチンの輸送効率が 1.5 倍増大していることが明らかになった。ニコチンの担体介在輸送は、アマンタジン、キニジン、ピリラミンおよび MPTP のような有機カチオン化合物の存在下で有意に阻害された。これらの結果より、ニコチンの BBB 取り込み輸送には主として受動拡散と、少なくとも 1 つの有機カチオンを認識する輸送担体が関与している可能性が考えられ、ニコチンの担体介在輸送は PD 発症時において促進されることが示唆された。