

プロスタグランジンの体内動態と鼻腔内投与による脳への送達

○奥田 玲香¹, 西脇 奈央³, 衛藤 佑介³, 西浦 昭雄³, 井上 大輔², 古林 呂之², 勝見 英正¹, 坂根 稔康¹, 山本 昌¹(¹京都薬大, ²就実大薬, ³小野薬品工業)

【目的】 プロスタグランジン (PG) は脳内において睡眠、痛覚、神経内分泌など多くの生理機能に関与していることが知られている。しかし、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。その理由は PG の血液中における安定性がきわめて悪いために、通常の投与方法では脳へ移行する前に血液中で分解すること、また、末梢作用が副作用として発現するためと考えられる。一方、鼻腔と脳脊髄液 (CSF) あるいは脳組織との間には直接的な薬物移行経路が存在するが、本移行経路を利用することで、血中での急速な分解や末梢での副作用を回避することが可能と考えられる。本研究では、PG の体内動態に関して基礎的情報を得るとともに、本薬物移行経路を利用した PG の脳内送達の可能性を評価した。**【実験方法】** PG として PGE₁ および PGE₂ を用いた。ラットに PG を点滴静注、鼻腔内投与あるいは急速静脈内投与し、経時的に採血を行った。さらに、実験終了時に CSF、脳組織の採取を行った。血中濃度、CSF 中 PG 濃度は ELISA で、脳内 PG 濃度は LC/MS/MS で測定した。**【結果・考察】** まず、PG の体内動態を明らかにするために、点滴静注を行なったところ、PGE₂ の全身クリアランスは PGE₁ に比べて約 10 倍大きいことが明らかとなった。一方、CSF 中における安定性を検討したところ、PG は血液中に比較して、安定であることが確認された。そこで、PG の鼻腔内投与を行なった。急速静注群に比較して、鼻腔内投与群での CSF 中 PG 濃度は顕著に高く、さらに、PGE₁ でより顕著な CSF 中濃度の増大が観察された。脳内濃度についても、同様に、鼻腔内投与群で顕著に高い濃度が観察された。また、acetazolamide (CSF 分泌阻害剤) を併用したところ、鼻腔内投与後の脳内濃度が増大する傾向が観察された。