

30G-am07

鼻腔・脳間の直接的移行経路を介した薬物の脳移行性に関する検討：Microdialysis法を用いた定量的評価

○中野 駿馬¹, 田井中 亜希¹, 藤本 敦子¹, 山本 昌¹, 坂根 稔康¹, 勝見 英正¹, 古林 呂之², 田中 健一², 本保 亜希乃³(¹京都薬大, ²就実大, ³同志社女大)

【背景・目的】近年、脳への薬物送達を実現する方法として薬物の鼻腔内投与が注目されている。本研究では、薬物の膜透過性と鼻腔から脳への移行性との関係の明らかにすることを目的に、脳細胞外液中の薬物濃度の経時的測定が可能な新規評価系として、microdialysis (MD) 法を利用し、数種類の低分子薬物をモデル薬物として系統的な検討を行った。同時に、鼻腔を介した脳への薬物送達を改善することが報告されている薬物を併用し、その影響を定量的に評価した。

【実験方法】Wistar 系雄性ラット頭部にガイドカニューレを留置し、その3~5日後、MD Probe 先端部を嗅球に固定した。血中薬物濃度を一定にするために、薬物の急速静注を行うと同時に点滴静注を開始し、点滴を2時間継続した。その後、点滴静注の終了と同時に鼻腔内灌流を開始し、灌流を6時間継続した。この間、適当な時間間隔で Probe 回収液および血液を採取し、点滴静注時のデータを対照として、鼻腔から脳への移行性を定量化した。定法に従って MDCK 細胞層を調製し、薬物の細胞層透過性を測定した。薬物の定量は HPLC 及び LC/MS を用いた。

【結果・考察】Methotrexate (MTX)を除く4種類の薬物(MDCK 細胞膜の透過性: $1\sim6 \times 10^{-7}$ cm/sec)に関して、その細胞膜透過性と鼻腔から脳への移行性(Direct Transport Index, DTI) との間には、有意な正の相関関係が観察された。MTX については、この相関関係よりも高い脳への移行性を示した。薬物輸送担体の寄与が考えられたため、その競合阻害剤を併用したところ、MTX の DTI は低下し、他の4種類の薬物と同様の相関関係を示し、薬物輸送担体の寄与が明らかとなった。さらに、いずれのモデル薬物に対しても Acetazolamide (CSF 分泌阻害薬)、Phenylephrine (血管収縮薬) は顕著に鼻腔から脳への移行性を改善することが明らかとなった。