

26I-am10S

脳脊髄液中薬物動態における血液クモ膜関門の役割：有機アニオン排出経路としての oat1, oat3 の輸送機能と発現の証明

○張 正宇¹, 立川 正憲¹, 内田 康雄¹, 矢口 優佳¹, 寺崎 哲也¹ (¹東北大院薬)

【目的】従来、循環血液と脊髄液(CSF)の物質交換は脈絡叢上皮細胞(Blood-CSF Barrier, BCSFB)が担うとされてきた。一方、クモ膜上皮細胞(Blood-Arachnoid Barrier, BAB)は密着結合で連結し、脳表面及び脊髄で CSF に接し BCSFB より約 3 倍表面積が大きいと推定されることから、CSF 中薬物動態制御の中心的役割を担う可能性が高い。BAB には種々の輸送担体 mRNA の発現が報告されている(*Drug Metab Dispos* 41:923, 2013)が、その機能は不明である。本研究は、標的絶対定量プロテオミクス(QTAP)を用いたクモ膜輸送担体タンパク質発現解析と *in vivo* 消失速度解析結果に基づき、CSF 中薬物動態における BAB の役割を解明することを目的とした。

【方法】ラット脳軟髄膜から細胞膜画分を調製し、輸送担体タンパク質発現量を測定した。BAB を介した CSF からの消失機構解明のために、BCSFB の寄与が無視できる大槽内投与法を用いた。Bulk flow マーカーとして FITC-inulin を用い、パラアミノ馬尿酸(PAH)を用いて BAB における有機アニオン輸送系の寄与を評価した。

【結果・考察】BAB 近傍の CSF bulk flow は少なくとも投与後 15 分間は無視できることが示された。PAH の CSF からの消失クリアランスは 30($\mu\text{L}/\text{min.}$)となり、その脊髄液からの消失は ceftriaxone、及び cimetidine によってほぼ完全に抑制されたことから、CSF 中の有機アニオン薬物は BAB に発現する oat1 と oat3 によって排出されることが示唆された。クモ膜を含む脳軟髄膜において、oat1、oat2、oatp3a1 が各々 2.3, 0.26, 0.38 (fmol/ μg protein)発現していた。これらはラット脈絡叢で検出限界以下であったことから、BAB 特異的な輸送経路を担うことが示唆された。一方、脈絡叢と同様に oatp1a5, oat3 が発現しており、これらは BCSFB と BAB の両方で役割を担うことが示唆された。