

25PB-am118S

Oxytocin の鼻腔内投与：直接移行経路を介した脳内送達の可能性

○田中 晶子¹, 新井 真理¹, 井上 大輔², 古林 呂之², 草森 浩輔¹, 勝見 英正¹, 坂根 稔康³, 山本 昌¹ (1京都薬大, 2就実大薬, 3神戸薬大)

【背景・目的】Oxytocin (OXT) はアミノ酸 9 個からなるペプチドホルモンであり、視床下部で生合成され、脳下垂体後葉から分泌される。中枢神経系では神経伝達物質として機能し、愛情や信頼に基づく良好な人間関係の構築に対する生物学的基盤として、重要であることが明らかとなっている。近年、自閉症に対する治療効果が見いだされ、自閉症スペクトラム障害に対する治療薬としての期待が高まっている。現在、点鼻スプレー剤を用いた大規模臨床試験が開始されつつあるが、鼻腔内投与後の OXT の脳への移行には不明な点が多い。本研究では、その詳細、特に移行経路に関する情報を得るために、動物実験を基本に種々の検討を行った。

【方法】In vitro 血中/CSF 中の OXT 安定性：血中及び CSF 中で OXT をインキュベーションし、OXT 濃度の経時変化を測定した。In vivo 吸収実験：OXT をラットの鼻腔内又は静脈内に投与した後の体内動態を評価した。In vivo 脳内移行性：OXT をマウスに投与した後の脳内濃度を測定した。In vivo 薬理効果実験：マウスに OXT を投与し、ストレス負荷後の血中 corticosterone (CCS) 濃度を測定した。

【結果】血中及び CSF 中における OXT は安定であることが明らかとなった。OXT を鼻腔内投与または静脈内投与したところ、鼻腔内投与後の bioavailability は約 2% であった。また、静脈内投与と比較して鼻腔内投与後の脳内濃度は高く、なかでも嗅球部位が高い濃度を示した。さらに、血中 CCS 濃度を指標に薬理効果の評価したところ、静脈内投与と比較して、鼻腔内投与時の血中 CCS 濃度が低く、鼻腔内投与時にのみ有意な薬理効果を示すこと明らかとなった。以上の知見より、OXT が鼻腔から脳へ直接移行経路を介して移行する可能性が示唆された。