

22P-am06S

抗てんかん薬 phenytoin のラット血液脳関門における排出輸送特性

○定村 龍太¹, 赤沼 伸乙¹, 久保 義行¹, 細谷 健一¹ (富山大院薬)

【目的】てんかんは、100 人に 1 人が発症する脳の慢性疾患である。さらに、約 30% のてんかん患者が抗てんかん薬に薬剤抵抗性を示す。薬剤抵抗性てんかん患者の血液脳関門 (BBB) では、排出トランスポーター発現の変動が報告されている。従って BBB における抗てんかん薬の輸送特性の理解は、てんかん患者の薬物治療において有用な知見となると期待される。本研究では、抗てんかん薬 phenytoin (PHT) の脳外除去への BBB の関与、それを担う分子実体の解明を目的とした。

【方法】BBB を介した脳内からの [¹⁴C]PHT 排出をラット brain efflux index 法にて評価した。Xenopus laevis oocyte 発現系にて輸送担体介在 [¹⁴C]PHT 輸送を評価した。

【結果・考察】大脳皮質に投与された [¹⁴C]PHT は少なくとも 30 分まで経時的に脳内から消失し、その排出は非標識 phenytoin によって 47% 有意に減少した。従って、BBB を介し PHT は排出され、その排出への輸送担体の関与が示唆された。

[¹⁴C]PHT 排出は P-glycoprotein (P-gp) 阻害剤である verapamil および quinidine, multidrug resistance associated protein (MRP) 阻害剤である probenecid および DHEAS によって有意な変化は示されなかった。一方、MCT8 と 10 を阻害する BSP および desipramine の共存によって [¹⁴C]PHT 排出は 57% 以上有意に阻害された。これらのことから、BBB を介した PHT 排出には P-gp や MRP よりむしろ MCTs の関与が考えられた。BBB における mRNA 発現解析の結果、MCT8 発現が示唆され、MCT10 由来のシグナルは検出されなかった。また、MCT8 発現 oocyte を用いた [¹⁴C]PHT 輸送解析の結果、MCT8 の [¹⁴C]PHT 輸送能が示され、MCT8 が PHT を輸送基質とすることが示唆された。以上から、BBB を介した PHT 輸送に MCT8 が関与する可能性が示された。