

21PO-pm306

ラット血液脳関門を介した imipramine 輸送機構解明

韓 明来¹, 赤沼 伸乙¹, 久保 義行¹, 〇細谷 健一¹ (富山大院薬)

【目的】Imipramine はカチオン性薬物であり、その主な作用は脳内神経終末に存在する神経伝達物質の再取り込みトランスポーターを阻害することであると報告されている。従って、脳と循環血液との薬物移行を制御している血液脳関門 (BBB) における imipramine の輸送特性解明が、imipramine の脳内濃度調節において重要である。BBB においては各種カチオン性薬物・化合物を輸送する機構の存在が知られている。本研究では、BBB における imipramine 輸送特性の解明を目的とした。

【方法】*In vivo* ラット循環血液から脳への³H]imipramine 輸送は、brain uptake index (BUI) 法によって解析した。脳から循環血液への³H]imipramine 排出クリアランスを得るため、brain efflux index 法と brain slice uptake 法を実施した。BBB における³H]imipramine 輸送特性は、*in vitro* BBB モデル細胞である条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株 (TR-BBB13 細胞) を用いて解析した。

【結果・考察】循環血液から脳への³H]imipramine 移行性を表す BUI 値から算出された imipramine の influx clearance 値は 705 $\mu\text{L}/(\text{min}\cdot\text{g brain})$ であった。一方、³H]imipramine の脳から循環血液への efflux clearance 値は 398 $\mu\text{L}/(\text{min}\cdot\text{g brain})$ であり、BBB を介した imipramine の輸送は influx が優位であった。TR-BBB13 細胞における³H]imipramine 取り込みは、時間依存性および飽和性を示し、 K_m 値は 38 μM であった。さらに、TR-BBB13 細胞における³H]imipramine 取り込みはあるカチオン性化合物共存下において阻害されたものの、既知の輸送機構の阻害剤や基質の共存下においては阻害されなかった。以上から、BBB を介した imipramine 輸送には、既知の輸送機構とは異なるメカニズムの関与が示唆された。