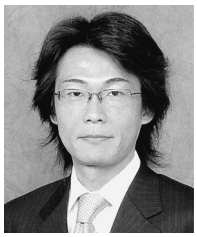
薬 剤 学, **69** (3), 191–197 (2009)

≪若手研究者紹介≫



鎮痛薬の薬力学的特性と血液脳関門輸送

鈴 木 豊 史* Toyofumi Suzuki
日本大学薬学部薬剤学研究室

1. は じ め に

薬物が投与された後，標的作用部位に到達するまでの道筋は，投与法あるいは投与部位と作用部位の位置関係によって決まる．作用部位への薬物到達の程度は，生体側の解剖学的あるいは生理学的特性と，薬物側の物理化学的あるいは生物学的特性によって規定される．薬物の組織移行には，担体介在輸送などの生体膜輸送機構が存在し，栄養物やその代謝物，薬物などの異物を含む多様な分子が合理的に認識されている．したがって，生体に備わるすべての膜輸送過程が薬物の体内動態を精密に制御するための対象となりうるので，有効かつ安全な薬物療法の達成には，薬物投与から体内動態，薬効発現から消失に至るまでの各過程を微視的に捉え，総合的に最適化する必要がある．しかしながら，実際には細胞膜上に発現する一部のトランスポーター輸送機能を制御することにより，薬効を最大限に発揮させることや，毒性・副作用を最小限に抑えることも可能である．

本稿では，鎮痛薬の体内動態とそれに応答する薬力学的特性を評価した著者らの研究成果に基づいて，標的作用部位への移行過程として血液脳関門（BBB）透過機構の重要性について紹介し，内因性のBBB輸送システムを利用したBrain Drug Targeting Technologyのアプローチ例についても触れてみたい．

*1992年日本大学薬学部薬学科卒業，1998年日本大学大学院薬学研究科博士課程修了，博士（薬学）．1998年日本大学薬学部助手（薬剤学）．2001年日本薬剤学会第26回製剤セミナーPostdoctoral Presentation Award受賞．2002年米国California University, Los Angeles校（UCLA）医学部博士研究員．2004年日本大学薬学部専任講師（薬剤学）．研究のモットー：何事もやってみなければわからない．連絡先：〒274–8555 船橋市習志野台7–7–1 FAX: 047–465–2158
E-mail: suzuki.toyofumi@nihon-u.ac.jp

2. 末梢性鎮痛薬の鎮痛作用制御と内因性オピオイドシステムの関与

疼痛を除去する薬物治療は，麻薬性鎮痛薬や神経遮断薬の投与により，ほとんどの患者で十分な疼痛管理が可能であると一般的に認識されている．しかしながら，最も効果的かつ効率的な鎮痛作用を発揮させるためには，作用機序の異なる鎮痛薬とその投与形態を結びつける必要がある．末梢性鎮痛薬に分類される非ステロイド性抗炎症鎮痛薬（NSAIDs）は，麻薬性あるいは非麻薬性鎮痛薬との併用により，術後疼痛に対して効果的な疼痛除去を可能にしている．

そこで，NSAIDsであるインドメタシン（IDM）を，ラット静脈内に急速あるいは持続投与した時の血中濃度推移と鎮痛作用との関係を比較，検討した．炎症性疼痛を誘発させるため，カラゲニンを足底内に投与したモデルを作製し，炎症性痛覚過敏閾値をRandall-Selitto式（圧刺激法）鎮痛効果測定装置を用いて測定した．IDMの持続投与は，その血中濃度を安定に維持することができ，投与量に依存した持続的な鎮痛作用が発揮できることを見出した[1]．しかしながら，急速投与と持続投与との間でみられた鎮痛作用の相違は，同時に測定した抗炎症効果（足浮腫抑制）を含めIDMの作用機序だけでは十分に説明することができなかった．

そのため，次に痛覚情報伝達機構ならびに諸種の生理的抑制系に注目した．脳下垂体ペプチドであるβ-エンドルフィン（β-EP）は，中枢神経系において

神経伝達物質としての役割を果たしており，オピオイドレセプターと結合することにより強力な鎮痛作用を示す．すでにNASIDsのジクロフェナックがラットにおける脳内β-EP濃度を変動させ，中枢神経系に作用することが示唆されていたこともあり，著者らもIDMの鎮痛作用にβ-EPが脳局所でどのように寄与しているのか解明を試みた．

視床下部，下垂体，視床・中脳，海馬，線条体および橋・延髄におけるβ-EP濃度は，[I^{125}]-β-EPを用いてラジオイムノアッセイ法で測定した．カラゲニン投与後，β-EP濃度の経時変化は，生理食塩水投与（対照）と比較して，各部位間でほぼ類似したパターンを示した．これに対して，IDMを急速投与した後のβ-EP濃度は，時間の経過にともない視床下部，視床・中脳および橋・延髄において増加し，下垂体で減少することが明らかとなった[2]．これらの結果は，脳内β-EPの主な合成部位が視床下部で，循環血液中にβ-EPを放出している部位が下垂体であるという事実と矛盾がない．また，IDMの投与によって視床下部で3倍に増大したβ-EP濃度は，ジクロフェナック投与によって誘導された報告値に良く一致するものだった．

一方，IDMの持続投与によってもβ-EP濃度はそれらの部位で増加し，急速投与時と比較して速やかに維持されていた．また，その間の鎮痛作用（炎症性痛覚過敏の減少）は，同時に持続投与されたナロキソン（オピオイドレセプターantagonist）により約50%抑制された（未発表）．これらの発見は，IDMを静脈内投与した後の鎮痛作用発現において，β-EPが少なくともその一部を担っていることを示唆している．

3. 中枢性鎮痛薬の体内動態と薬力学的特性

各種癌や術後の疼痛緩和をはじめ，痛みをともなう種々の病態に対して，中枢性鎮痛薬は単独あるいはNSAIDsとの併用により臨床で広く使用されている．全身投与後，血液中の中枢性鎮痛薬は脳内循環を経て標的組織である脳内細胞間隙液中に移行し，作用部位であるオピオイドレセプターとの結合・解離により，その特異的結合量に基づいて鎮痛作用を発揮する．したがって，鎮痛薬の体内動態特性とその薬力学的反応との関係（PK/PD）を把握することは，緻密なペインコントロールを可能とし，痛みからの解放につながることが期待される．

中枢性鎮痛薬は，そのオピオイドレセプターへの結合特性から，モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬と，ペンタゾシン（PTZ）に代表される麻薬拮抗性鎮痛薬に大別される．非麻薬性であるPTZは，臨床で比較的容易に使用でき，麻薬性鎮痛薬の作用に拮抗する特徴を有していることから，麻薬性鎮痛薬とNSAIDsの隙間を埋める大きな役割を果たしている．そこで，PTZの血中動態あるいは脳内動態と鎮痛作用との関係について検討を行った．ラットにPTZを静脈内投与した後の鎮痛作用を圧刺激法により評価した結果，血漿（Fig. 1A），小脳（オピオイドレセプターがほとんど存在しない非特異的結合，Fig. 1B）および小脳以外の脳部位（非特異的結合とオピオイドレセプターへの特異的結合，Fig. 1C）における濃度と鎮痛効果の間には，反時計回りのヒステリシスが認められた．これに対して，オピオイドレセプターへの特異的な結合濃度のみを算出したところ，すべての投与量でヒステリシスが消失し，良好な相関関係があることを明らかにした（Fig. 1D）[3]．

エプタゾシンは，日本国内で初めて開発された麻薬拮抗性鎮痛薬であり，モルヒネの1/3，PTZの1～2倍の鎮痛作用を示す．呼吸抑制，胃腸管運動への影響や薬物依存性といった麻薬性鎮痛薬特有の副作用が少ないなどの特徴があり，癌性疼痛患者におけるエプタゾシンの有効性，安全性および有用性はPTZとほぼ同等である．そこで，エプタゾシンの血中動態と鎮痛作用との関係についても検討を加えた．Randall-Selitto式（圧刺激法）あるいはD'Amour-Smith法（熱刺激法）により鎮痛効果を評価した結果，エプタゾシンの静脈内投与初期の血漿中濃度と鎮痛作用の間に，直接的な関係は認められなかった．しかしながら，薬物の潜在的な鎮痛活性（analgesic potency）を仮定して，強度と持続を考慮した作用－時間曲線下面積（$AUC_{E0\to t}$）で解析することで，鎮痛作用の経時変化はその血中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\to t}$）に相関づけられることを実証した[4]．これらPTZあるいはエプタゾシンで特徴付けられた関係は，単に血中濃度あるいは脳内濃度に基づくものであった．そのため，脳での薬物と受容体や生体内物質との連鎖反応まで包含したPK/PDについて明らかにすることを試みた．

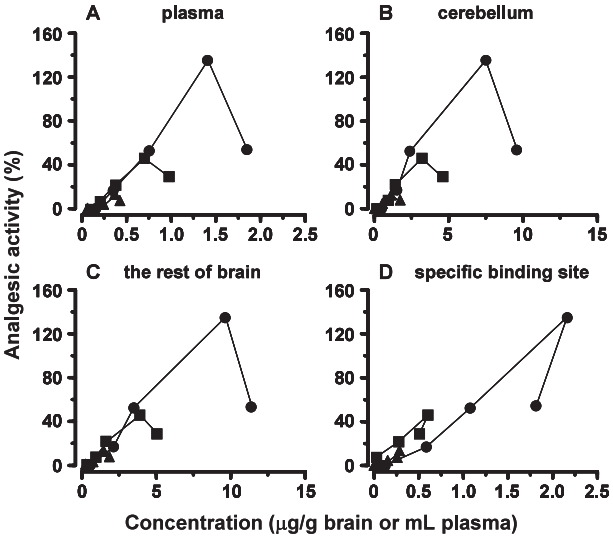


Fig. 1. Relationship between the analgesic activity and the plasma or regional brain concentrations of PTZ after *i.v.* administration of PTZ to rats.
Each point represents the mean (n = 3–5). Symbols, dose of administered: ▲, 2.5 mg/kg; ■, 5.0 mg/kg; ●, 10 mg/kg. (C) The rest of the brain corresponds to the brainstem, midbrain and cerebrum. (D) The specific binding concentration of PTZ in the brain was calculated by subtracting the drug concentration in the cerebellum (B), receptor-free brain region, from that in the rest of the brain (C). ▲, r = 0.9479; ■, r = 0.9596; ●, r = 0.9026 (modified from Ref. 3).

PTZの鎮痛作用を受容体レベルで定量的に捉えるために，脳内オピオイドレセプター占有の経時変化について検討を進めた．レセプター占有率は，*in vivo*においてPTZあるいは生理食塩水（対照）を静脈内投与後の各時間に脳を摘出し，そのレセプター膜画分に対する［^{3}H］–ナロキソン（オピオイドレセプターantagonist）の特異的結合量を*in vitro*で測定する*ex vivo*法を用いた．PTZの脳内レセプター結合占有率は，高投与量（PTZ 10 mg/kg）時に最大40%を示した後，時間の経過にともない投与量依存的に減少することがわかった．また，その時間推移は，血中遊離形薬物濃度と平衡関係にあることが明らかとなった[5]．

脳内神経活動にはエネルギー消費をともなうので，脳の主要なエネルギー源であるグルコースの代謝状態を測定することにより，中枢性作用薬による脳局所的な神経活動の程度を知ることができる．そこで，麻薬拮抗性鎮痛薬が脳内オピオイドレセプター部位で相互作用した後，細胞内情報伝達カスケードの最下流でグルコースを中心としたエネルギー代謝の変化を誘起すると仮定し，局所脳内グルコース代謝速度（rCMR$_{glc}$）の測定を行った．rCMR$_{glc}$を短時間（10分）で精度良く追跡するために，代謝性グルコースアナログである［^{14}C］-2デオキシグルコースと非代謝性グルコースアナログである［^{3}H］-3-O-メチルグルコースを同時併用した*in vivo*ダブルラベル法を用いて検討した．ウレタンやペントバルビタールなどの麻酔は，測定したすべての脳部位でrCMR$_{glc}$を50%以下にまで低下させたことから，麻酔やサーカディアンリズムによる影響を考慮し，各日の同一時間帯に覚醒下で実験を行った．生理食塩水投与（対照）と比較して，PTZの静脈内投与はrCMR$_{glc}$を投与量依存的に最大で15%増大させたのに対し，同種の鎮痛薬であるブプレノルフィンは逆に25%程度減少させた[6]．オピオイドレセプターがほとんど存在しない小脳では，これらの薬物に応答した変化が観察されなかったことから，PTZ（混合型agonist-antagonist）およびブプレノルフィン（部分的agonist）によるrCMR$_{glc}$の相反する効果は，それらの作用機序（作動性あるいは拮抗性）における相違，あるいはレセプターへの結合親和性の差異を反映していることが示唆された．このことは，モルヒネ（完全型agonist）がrCMR$_{glc}$を減少させること，反対にナロキソン（完全型antagonist）がrCMR$_{glc}$を約20%有意に増大させることからも裏付けられる[7]．このアプローチによって，PTZの最大鎮痛作用の発現は，脳内の神経活動の促進に連関することが見出され，局所脳機能活動を反映したrCMR$_{glc}$が，これまで行動薬理学的手法によって評価されていた鎮痛作用の生理学的な指標になりうることが示唆された[8]．

4. 血液脳関門における中枢性鎮痛薬の輸送特性

末梢組織の毛細血管は有窓構造をしており，血液中の薬物は組織間液中へ速やかに移行する．しかしながら，中枢神経系にはBBBと呼ばれる血液から脳への自由な物質交換を制限する脳特有の機構が存在する．この障壁は，脳の毛細血管内皮細胞，その一部に接着したペリサイト（周皮細胞），それらを取り囲むように存在しているアストロサイト（星状膠細胞）の足突起から構成されている．このうち内皮細胞はタイトジャンクションと呼ばれる密着結合を

形成し，細胞相互が強固に接着した無窓性のチューブ構造をなしている．この物理的な障壁のために，内皮細胞の細胞間隙ルートを通過する物質の移行は制限されている．また内皮細胞には，物質の選択的な取り込みや排出を担う種々の担体輸送系（トランスポーター）が，血液側と脳側の細胞膜上に非対称的に分布し，機能的障壁として物質交換を制御している．したがって，循環血液中の薬物が脳細胞間液に到達するためには，細胞間隙輸送ではなく，脂溶性と分子サイズによって決まる単純拡散，あるいは担体輸送によってBBBを経細胞的に透過しなければならない．

中枢に作用する薬物の多くはカチオンの性質を有しており，高脂溶性（log P：2.18）のPTZ（MW：285）もまた生理的pH（血液中）では大部分がカチオン（pK_a：8.5，9.16）として存在している薬物の1つである．中枢性鎮痛薬のPK/PDを詳細に把握するためには，脳内動態と薬効発現の最初のステップを支配している経細胞的な薬物透過過程を定量的に解析する必要があった．最初に，PTZの循環血液中から脳内への取り込み輸送過程について*in vivo*で検討した．薬物のBBB透過性を評価するために，生理的条件に近い状態で透過速度を精度良くかつ高感度に測定することができる*in situ*ラット脳灌流法と，透過性が比較的良好な基質であれば生理的（脳の血管系を維持した）状態で透過速度を簡便に測定することができるBrain Uptake Index（BUI）法を用いた．低分子薬物（分子量＜約500）の物理化学的特性（オクタノール－水分配係数/分子量$^{1/2}$）と脳への移行性（ラットにおけるBBB透過速度）の間には良好な相関があり，薬物の脂溶性が高いほど，また分子量が小さいほど，透過性が高くなることが知られていた．この関係式は，化合物の物性に基づいて脳内移行性を大まかに推定したいときには役立つが，これに従ったからといって単純拡散でBBBを透過しているとはいえない．事実，脳灌流ならびにBUI法から得られた[^{3}H]-PTZのBBB透過速度は，この式から推定された値にほぼ一致していたにもかかわらず，単純拡散の寄与はわずかであり，灌流液や投与液中の非標識PTZ濃度やpHに依存した飽和性を示す担体介在輸送系の関与が示唆された[9,10]．[^{3}H]-PTZの脳内取り込みは，メピラミン，ジフェンヒドラミンやケトチフェンのようなH_1-antagonist，イミプラミン，プロプラノロールやリドカインのようなカチオン性薬物，エプタゾシンやブプレノルフィンのような鎮痛薬，L-カルニチンやテトラエチルアンモニウム（TEA）のような有機カチオン輸送系OCTN2の基質によって有意に阻害された（Table 1）[10]．この知見と同様に，BUI法により測定された[^{3}H]-メピラミンの脳内移行性は，H_1-antagonistやプロプラノロールにより有意に阻害されることが示されている．このことは，PTZの循環血液中から脳内への取り込みに，カチオン性薬物を特異的に認識する輸送系の関与を示唆している．

これら*in vivo*系で観察された見かけの現象は，脳毛細血管内皮細胞の管腔側膜への吸着，内皮細胞内での結合，脳実質細胞への結合などを含んでいる可能性を否定できない．これに対して，*in vitro*系ではこれらの点を区別して評価することができるが，初代培養ウシ脳毛細血管内皮細胞への[^{3}H]-メピラミンの取り込みは，上述したようなH_1-antagonistやイミプラミン，プロプラノロール，リドカインのようなカチオン性薬物によって阻害され，その阻害効果を示したカチオン性薬物はメピラミンに感受性のある輸送系に認識されることが示されている．条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞を用いた最近の研究によれば，麻薬性鎮痛薬オキシコドンやパーキンソン病治療薬プラミペキソールのBBB輸送にも，既知の有機カチオン輸送系（OCTs，OCTNsおよびMATE1）とは異なるピリラミン（メ

Table 1. Inhibitory effects of selected compounds on the uptake of [^{3}H]-PTZ by the brain.

Compound	Concentration (mM)	Relative uptake (% of control)
Control		100 ± 15
PTZ	30	29.3 ± 1.4*
Mepyramine	20	17.8 ± 3.3*
Diphenhydramine	20	28.5 ± 4.7*
Ketotifen	20	21.0 ± 5.2*
Imipamine	20	24.0 ± 3.4*
Lidocaine	20	12.6 ± 1.7*
Propranolol	20	32.9 ± 4.6*
Eptazocine	20	18.2 ± 2.6*
Buprenorphine	0.2	46.1 ± 6.5*
L-Carnitine	20	8.6 ± 2.0*
TEA	20	44.7 ± 9.2*

Each value represents the mean ± S.E. (n = 3–8). *p < 0.01 *vs* control. TEA: tetraethylammonium. (modified from Ref. 10).

ピラミン）と共通の輸送特性を示す有機カチオントランスポーターの存在が示唆されている．BBBにおけるこのトランスポーター分子の実体については未だ同定されていないが，これらの報告は著者らによって特徴付けられたPTZの脳内取り込み輸送に，ピリラミン（メピラミン）感受性の有機カチオントランスポーターが関与している可能性を支持している．

次に，鎮痛作用の持続と消失に密接に関係している脳内動態の最終ステップを定量的に明らかにするため，PTZの脳内から循環血液中への排出輸送過程について検討した．BBB特異的な排出輸送を*in vivo*で直接評価するため，ラット大脳皮質に薬物とBBB非透過性物質をマイクロインジェクションし，脳毛細血管を介して血液中にどれだけ排出されるかを測定するBrain Efflux Index（BEI）法を用いた．BEI法では，一定時間後に脳内に残存している薬物とBBBを透過しないイヌリンの割合を見積り，その経時変化から見かけの消失速度を測定した．投与液中の非標識PTZ濃度の増加にともない，脳からの[^{3}H]-PTZの消失は強く抑制され，その消失過程に排出輸送担体の関与が示唆された．PTZの排出輸送は，OCTN2の基質であるL-カルニチンやTEAによりそれぞれ約70%程度有意に阻害され，パラアミノ馬尿酸，プロベネシドおよびタウロコール酸のような有機アニオン輸送系の基質や阻害剤によるその排出速度の低下は観察されなかった[11]．このことは，PTZの脳からの排出にOCTN2が部分的に働いている可能性を示唆している．

BBBにおける異物の脳内移行制御の観点から，P-糖タンパク質（P-gp）は機能的な構成成分である．P-gpは脳毛細管内皮細胞の管腔側表面で高度に発現しており，細胞内から循環血液中にP-gp基質を活発に汲み出すことにより，脳へ異物の浸透を防ぐか，あるいは見かけのBBB透過率を著しく減少させる役割を果たしている．P-gpを過剰発現させた多剤耐性Chinese hamster ovary（CHO）細胞やウシ脳毛細血管内皮細胞，あるいは*mdr1a*欠損マウスの系において，すでにモルヒネ，メサドンおよびフェンタニルなど幾つかの麻薬性鎮痛薬は，BBBでP-gpと相互作用することが報告されていたことから，著者らもPTZのBBB輸送にP-gpが関与するかどうか調査した．BUI法で投与液中にシクロスポリン，キニジンおよびベラパミルのような典型的なP-gp基質を共存させたところ，PTZの脳内取り込みが2～5倍有意に増大した[12]．またBEI法におけるキニジンおよびベラパミルの大脳皮質への前投与は，PTZの脳からの排出をそれぞれ約60および70%阻害した[11]．さらに，ラットを用いてベラパミル前処置がPTZの鎮痛作用や体内動態にどのような影響を及ぼすか予備的な検討を加えた．ベラパミル投与15分後のPTZの脳内濃度および血中濃度は，コントロールと比較して1.3～1.5倍増加し，見かけの脳内/血中濃度比に変化は認められなかった．一方，圧刺激法により測定されたPTZの鎮痛作用は，ベラパミル処置により増強することが観察され（Fig. 2A），作用–時間曲線下面積（$AUC_{E0\rightarrow120}$）が3倍以上も増大することを確認している（Fig. 2B）．これらの結果より，P-gpがPTZのBBB輸送だけでなく，薬効にも影響を及ぼすことが示唆された．今後，*mdr1a*欠損マウスを用いた更なる検討が期待される．

著者らはブプレノルフィン（MW：468，log P：3.29，pK_a：8.3，9.6）についても，BUI法とBEI法を用いて，そのBBB輸送におけるP-gpの関与を明らかにしている[13]．これらの証拠は，P-gpが麻薬性鎮痛薬に加え，麻薬拮抗性鎮痛薬のBBB透過性も制限していることを示しており，抗癌剤などのP-gp基質との薬物間相互作用が生じた場合，鎮痛薬の予期せぬ中枢性副作用あるいは中枢毒性が引き起こされる恐れが十分考えられる．また，BBBを介

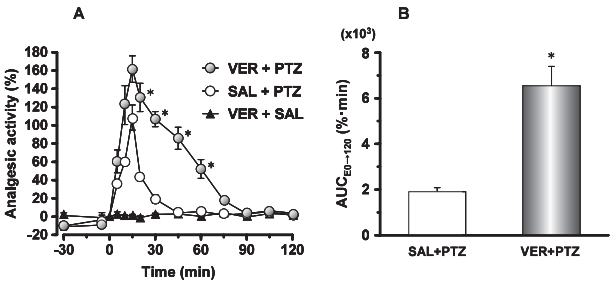


Fig. 2. Effect of verapamil (VER) on the analgesic activity of PTZ.
(A) Rat received saline (SAL, *i.p.*) or verapamil (VER; 40 mg/kg *i.p.*) 30 min before *i.v.* administration of SAL or PTZ (10 mg/kg). Each point represents the mean ± S.E. ($n=3$). *$p<0.05$ *vs* SAL + PTZ. (B) The analgesic activity of each rat was converted into area under the effect-time curve (AUC_E) by the trapezoidal rule. *$p<0.05$ *vs* SAL + PTZ.

した血液から脳への取り込みクリアランスは，脳からの排出クリアランスに比べ，PTZで5倍，ブプレノルフィンで3.5倍大きく，これら薬物のBBB取り込み輸送は，排出輸送より優位に働いていることが示された[11,13]．

以上，PTZの脳からの排出過程に，OCTN2とP-gpを介した排出輸送系が少なくとも一部関与しているものの，循環血液中から脳への取り込みに有機カチオンに感受性のある輸送系が優位に働いており，PTZの脳内動態が方向性のある効率的なBBB輸送によって制御されていることを明らかにした．

5. Brain Drug Targeting Technology

近年，多くの生理活性ペプチドや遺伝子組み換えタンパク質，モノクローナル抗体，遺伝子などの高分子が創薬のターゲットになりつつあり，その中には中枢神経疾患に作用を期待するものも少なくない．しかしながら，細胞培養実験で作用が発見された候補化合物であっても，実際に実験動物など生体に投与すると，その98%以上はBBBのダイナミックなバリア機能のために脳移行性が極めて低く，臨床試験への道を断念せざるを得ない．

脳腫瘍や神経変性疾患を引き起こす病理学的遺伝子の発見が加速するにつれて，その発現を*in vivo*で画像化し診断する手法が必要とされる．ペプチド核酸（PNA）遺伝子は，癌をはじめ様々な疾病の原因となる特定の遺伝子の働きを抑え，遺伝子レベルで病気を診断・治療する画期的なアンチセンス薬としての開発が期待されている．Pardridgeらはトランスフェリンなど内因性物質に対するレセプター介在性トランスサイトーシスによるBBB輸送を利用して，BBBを透過しない高分子にトランスフェリンレセプター（TfR）やインスリンレセプター（IR）に対するモノクローナル抗体(MAb)を結合させ，高分子の効率良い脳内デリバリーに成功している．著者らは，神経膠原繊維酸性蛋白質（GFAP）遺伝子，あるいはカベオリン（CAV)-1α遺伝子のPNAアンチセンス薬剤を設計し，高い比放射能を得るために放射性標識法を樹立し，さらに抗ラットTfR-OX26 MAbを結合することによって，脳腫瘍や脳虚血時における内因性遺伝子発現の*in vivo*イメージングを試みた[14,15]．RG-2グリオーマを脳へ移植した脳腫瘍ラットを用いて検討したところ，[^{111}In]-GFAP-PNAおよび[^{111}In]-CAV-PNAはOX26 MAbを結合していないため，BBBを透過できなかった（Fig. 3A & E）．腫瘍の細胞膜表面上にはTfRが豊富に発現していることから，[^{111}In]-GFAP-PNA/OX26結合体はBBBと腫瘍の両細胞膜を透過したが，腫瘍内GFAP mRNAのdown-regulationに起因して，腫瘍部位を特異的にイメージングしなかった（Fig. 3C）．これに対して，[^{111}In]-CAV-PNA/OX26結合体を投与した場合，その標的となるCAV mRNAは脳腫瘍部位内に過剰発現していることから，部位選択的にイメージングされた（Fig. 3G）[14]．著者らによるこの成果はJournal of Nuclear MedicineのOutstanding Basic Science Investigationの分野で，Editor's Selection Award 2004を受賞した．このようにBrain Drug Targeting Technologyは，ヒト脳における疾患の早期あるいは発症前段階での低侵襲的で高精度の診断や治療につながることが期待され，現在Pardridgeにより臨床応用に向けた取り組みが進められている（http://www.armagen.com./）．

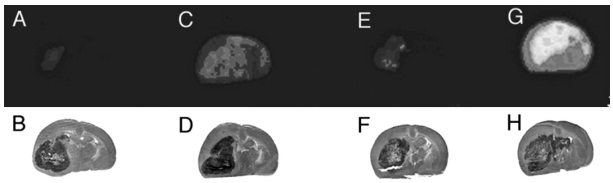


Fig. 3. (A, C, E, and G) Colorized film autoradiograms of sections removed from rat brain implanted with RG-2 tumors.
Approximately 14-17 days after implantation of RG-2 rat glioma cells (3.5×10^5 cells), RG-2 tumor-bearing rats were sacrificed at 6 h after *i.v.* injection of [^{111}In]-unconjugated or conjugated PNA. (A) Unconjugated [^{111}In]-GFAP-PNA. (C) Conjugated [^{111}In]-GFAP-PNA/OX26. (E) Unconjugated [^{111}In]-CAV-PNA. (G) Conjugated [^{111}In]-CAV-PNA/OX26. (B, D, F, and H) Hematoxylin autopsy stains show size of tumor corresponding to A, C, E, and G, respectively (taken from Ref. 18).

6. おわりに

BBBにはまだ解明されていない多くの機能が残されているため，BBB物質輸送の研究は，どちらかと言えば正常時に主眼が置かれている傾向がある．しかしながら，正常（健常）な状態のBBB輸送が，中枢神経疾患（病態）時におけるBBB機能を反映している確証はない．脳内で神経細胞の恒常性を維

持しているBBBは，脳血管障害，パーキンソン病，アルツハイマー病，ハンチントン病などの中枢神経疾患の発症と進行に密接に関与していると考えられている．BBBの機能障害はタイトジャンクションやトランスポーター輸送に影響を与えるため，そのバリア機能は大きく変動することが予想される．このような視点から，著者は現在，脳虚血－再灌流障害などの脳血管障害やパーキンソン病のような病態時における栄養素や薬物のトランスポーター輸送に関する研究に着手している[16,17]．脳障害時におけるBBB物質輸送系の変動を明確にし，その要因を探索していくことは，候補治療薬の脳への送達戦略に道を開くと同時に薬物治療の適正化に貢献することが期待される．

最後に，本稿で紹介した研究を行なうにあたり，終始御指導，御鞭撻を賜りました東京大学名誉教授（元日本大学薬学部教授）花野学先生，名古屋市立大学名誉教授（元日本大学薬学部教授，現愛知学院大学薬学部薬剤学講座教授）渡邉淳先生，日本大学薬学部教授・伴野和夫先生に謹んで厚く御礼申し上げます．本稿におけるBrain Drug Targeting Technologyに関する研究は，UCLAのProf. Pardridge先生の懇切なる御指導の下で行われたものであり，心から謝意を表します．また，数々の有益なご助言を頂きました日本大学薬学部深水啓朗助手ならびに古石誉之助手に深謝するとともに，日夜一緒に実験をしてくれた多くの大学院・学部学生の方々に感謝いたします．

引 用 文 献

1) T. Suzuki, T. Suganuma, R. Shimizu, M. Aoki, M. Hanano, Relationship between pharmacokinetics and the analgesic effect of indomethacin in the rat, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 438–442 (1997).
2) T. Suganuma, T. Suzuki, M. Oshimi, M. Hanano, Change of β-endorphine concentration in rat brain after administration of indomethacin or carrageenin, *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 756–760 (1998).
3) 西野潤一, 鈴木豊史, 青木正忠, 花野　学, オピオイド系鎮痛薬Pentazocineにおける鎮痛作用推移の速度論的解明, 日本麻酔·薬理学会誌, **9**, 180–182 (1996).
4) T. Suzuki, R. Shimizu, T. Suganuma, J Nishino, K. Tomono, M. Hanano, J. Watanabe, Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for eptazocine, a narcotic-antagonist analgesic, in rats, *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1504–1510 (2000).
5) T. Suzuki, T. Suganuma, J. Nishino, M. Hanano, Pharmacokinetics of pentazocine and its occupancy of opioid receptors in rat brain, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 1193–1198 (1997).
6) T. Suzuki, M. Oshimi, M. Hanano, Differential effects of buprenorphine and pentazocine on the regional cerebral metabolic rate for glucose in the conscious rat, *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 997–1001 (1997).
7) T. Suzuki, K. Tomono, M. Hanano, Effect of the opioid antagonist naloxone on the regional metabolic rate for glucose in the conscious rat brain, *Biol. Pharm. Bull.*, **22**, 1217–1221 (1999).
8) T. Suzuki, M. Oshimi, J. Nishino, M. Aoki, M. Hanano, Pentazocine induces behavioral analgesia simultaneously with activation of cerebral metabolism in the rat, *Pharmacoanesthesiology*, **10**, 3–9 (1997).
9) T. Suzuki, M. Oshimi, K. Tomono, M. Hanano, J. Watanabe, Investigation of transport mechanism of pentazocine across the blood-brain barrier using the *in situ* rat brain perfusion technique, *J. Pharm. Sci.*, **91**, 2346–2353 (2002).
10) T. Suzuki, Y. Moriki, H. Goto, K. Tomono, M. Hanano, J. Watanabe, Investigation of the influx transport mechanism of pentazocine at the blood-brain barrier in rat using the carotid injection technique, *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1351–1355 (2002).
11) Y. Moriki, T. Suzuki, T. Furuishi, T. Fukami, K. Tomono, J. Watanabe, *In vivo* evidence for the efflux transport of pentazocine from the brain across the blood-brain barrier using the brain efflux index method, *J. Drug Target.*, **13**, 53–59 (2005).
12) Y. Moriki, T. Suzuki, T. Fukami, M. Hanano, K. Tomono, J. Watanabe, Involvement of P-glycoprotein in blood-brain barrier transport of pentazocine in rats using brain uptake index method, *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 932–935 (2004).
13) T. Suzuki, C. Zaima, Y. Moriki, T. Fukami, K. Tomono, P-glycoprotein mediates brain-to-blood efflux transport of buprenorphine across the blood-brain barrier, *J. Drug Target.*, **15**, 67–74 (2007).
14) T. Suzuki, D. Wu, F. Schlachetzki, J.Y. Li, R.J. Boado, W.M. Pardridge, Imaging endogenous gene expression in brain cancer *in vivo* with ^{111}In-peptide nucleic acid antisense radiopharmaceuticals and brain drug-targeting technology, *J. Nucl. Med.*, **45**, 1766–1775 (2004).
15) T. Suzuki, Y. Zhang, Y-F. Zhang, F. Schlachetzki, W. M. Pardridge, Imaging gene expression in regional brain ischemia *in vivo* with a targeted [^{111}In]-antisense radiopharmaceutical, *Mol. Imaging*, **3**, 356–363 (2004).
16) 鈴木豊史, 宮﨑由美子, 渡邊雅紀, 古石誉之, 深水啓朗, 伴野和夫, マウス脳虚血/再灌流モデルにおけるL-フェニルアラニンの血液脳関門輸送特性, 第23回日本薬物動態学会年会講演要旨集, p. 308 (2008).
17) 鈴木豊史, 山本拓真, 渡邊雅紀, 古石誉之, 深水啓朗, 伴野和夫, 血液脳関門におけるニコチンの取り込み輸送に及ぼすパーキンソン病態の影響, 臨床薬理, **39**, S181 (2008).