

大学の研究室紹介

東北大学薬学部

薬物送達学 研究室

Member

- 教授 寺崎 哲也 (てらさき てつや)
- 准教授 大槻 純男 (おおつき すみお)
- GCOE助教 久保 義行 (くぼ よしゆき)
- 助手 内田 康雄 (うちだ やすお)
- 分野研究員 井上 多恵 (いのうえ たえ)

連絡先

T E L : 022-795-6831
 F A X : 022-795-6886
 e-mail : terasaki@mail.pharm.tohoku.ac.jp
 H P : http://www.pharm.tohoku.ac.jp/
 %7Esoutatsu/dds/index.htm

研究テーマ

血液脳関門のトランスポーター研究：
 薬の脳への分布機構の解明

研究概要

薬の脳内濃度は、血液脳関門のトランスポーターによって調節されているため、トランスポーターは中枢組織における薬の作用や副作用の強さに影響を与えている (図1と2)。私たちは、この血液脳関門

に存在するトランスポーターの種類と蛋白量を解明することによって、薬の脳内濃度に与える個々のトランスポーターの影響度を明らかにして、効果的で副作用のない中枢疾患治療薬の開発に対する支援を行っている。また、試験管レベルの実験手法を用いて薬の脳内濃度を正確に予測する方法論を確立し、新薬開発の成功確率を高くしたいと考えている。

研究内容

血液脳関門の実体は脳毛細血管内皮細胞であり、血液中と脳内の間の物質交換を厳密に制御している (図1)。一般的に、水溶性の物質はこの壁を透過しにくく、脂溶性の物質は透過しやすい。しかし、グルコースやアミノ酸、一部の水溶性の高い薬が速く脳へ移行することや脂溶性が高いにもかかわらず脳へ移行しにくい薬も存在する。これは、内皮細胞に存在するトランスポーターによってこれらの物質が血液から脳内へ、あるいは脳内から血液へ積極的に運ばれているからである。図2にこれまでに発見されているトランスポーターの種類を示した。私たちが着目しているのは、脂溶性の薬を積極的に脳内から汲みだすP糖タンパク質 (P-gp) およびABCG2、アニオン性の薬を脳内から汲みだすMRP4および

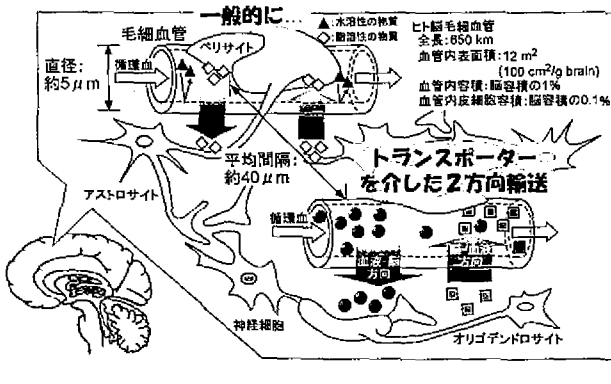


図1 脳内の神経系と血液脳関門の構造

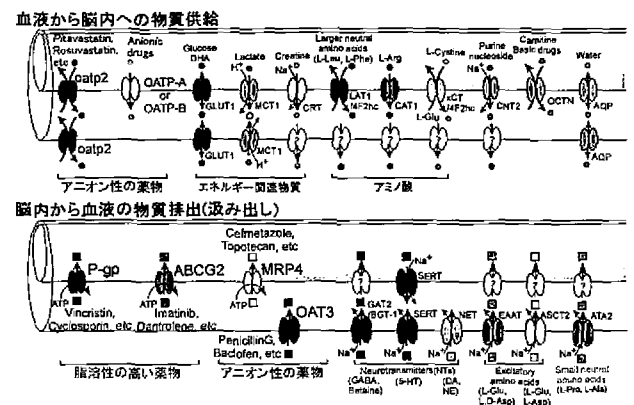


図2 血液脳関門のトランスポーター

OAT3、アニオン性の薬を血液中から脳内へ運ぶOATPなどの薬物輸送トランスポーターである。これらについて、私たちは、1) どのトランスポーターの蛋白量が多いのか、2) また個々のトランスポーターの蛋白量が健常人と中枢疾患患者の間でどの程度異なるのか、を明らかにすることによって個々の薬の脳への運ばれやすさを推定し、さらに疾患部位への薬の移行性が正常時とどの程度異なるかを明らかにすることを目指している。また、新薬開発において、多くの新薬候補化合物はヒトの血液脳関門を透過できないため、中枢作用を発揮できない。その結果として、中枢疾患治療薬の臨床試験における成功確率はたったの8%と極めて低いことが知られている。この確率の大幅改善を目指して、3) 薬物輸送トランスポーターの蛋白量が実験動物(げっ歯類、サル)とヒトの間でどの程度異なるのかを解明し、その違いに基づいて動物における薬の脳移行量からヒトの脳への移行量を推定すること、4) また、試験管レベルの実験からヒトの脳への薬の移行量を正確に見積もる方法論の確立に取り組むことによって、臨床試験前に新薬候補化合物のヒトの脳内濃度を予測する方法の開発を行っている。

研究室からのメッセージ

研究でわかったこと(2009 AAPS annual meeting 要旨より引用): 1) これまでのげっ歯類を用いた解析ではP-gpが最も強力なトランスポーターであることが言われてきた。しかし、私たちの研究によって、ヒトやサルの血液脳関門ではP-gp以上にABCG2が存在することがわかり、P-gpに加えてABCG2も強力な汲み出しトランスポーターであることが示唆された。2) また、てんかんマウスにおいて、P-gpの蛋白量および輸送速度の上昇が示されたため、てんかん患者においてP-gpの汲み出し力が増強されていることが示唆された。3) また、試験管レベルの実験から、薬の脳内濃度をほぼ正確に見積もることができることがわかり、新薬開発に非常

に有用な脳内薬物濃度の予測法の構築に成功した。

薬剤師へ伝えたいこと

薬の各臓器への分布、小腸からの吸収、肝臓および腎臓からの排泄には、トランスポーターが重要な役割を果たしている。従って、どの種類のトランスポーターが各臓器に発現し、どんな薬を運んでいるかを把握しておくことは、効果的な薬剤選択を行う上で重要である。最近のトランスポーター研究の進展によって、トランスポーターに関する情報を多数掲載した薬物動態学の参考書やwebsite (TP-search: http://125.206.112.67/tp-search/login_jp.php) が簡単に利用可能となった。薬剤選択や監査等の薬剤師業務の一助として頂ければ幸いである。脳への分布については上述したとおり、一般的に、脂溶性の高い薬がよく分布するが、なかでもP-gpやABCG2によって汲み出されない薬が脳内へより分布しやすく、より強い中枢作用を発揮する。TP-searchには、これらによって汲み出される薬の一覧が掲載されている。

薬剤師教育に関して思うこと

多剤併用療法が頻繁に行われるようになった現在、副作用回避の観点から薬物間相互作用を見極める目が必要とされている。シトクロムP450や一部の受容体を介した薬物間相互作用については添付文章等に記載されている。しかし、トランスポーターを介した薬物間相互作用については基準が十分に明示されていないことから、注意喚起が不足していると考えられる。最近では、臨床においてトランスポーターを介した薬物相互作用の事例が報告されていること、また、研究開発段階では薬効や副作用に影響する様々な薬物間相互作用の知見が得られていることから、今後、トランスポーターを介した薬物間相互作用もかなり重要視されると考えられる。それらに関する教育の充実が期待される。