

# 論文内容要旨

薬物の脳および脳脊髄液移行における **Breast Cancer Resistance Protein** の定量的機能解析

主指導教員：高野 幹久 教授

(広島大学大学院医系科学研究科 医療薬剤学)

副指導教員：古武 弥一郎 教授

(広島大学大学院医系科学研究科 生体機能分子動態学)

副指導教員：小田 啓祐 講師

(広島国際大学薬学部 薬物動態解析学)

片桐 祐希

(医系科学研究科 総合健康科学専攻)

## 【序論】

精神・神経疾患に対する医薬品の創出は難易度が高いことが知られているが、その原因の一つとして、薬物を脳へ送達することが困難であるという点が挙げられる。薬物を全身循環血から中枢組織へ到達させるためには、血液脳関門(Blood-Brain barrier; BBB)を透過させる必要があるが、BBBは脳を異物から守るバリアとしての機能を有しているため、BBBを透過して脳へ到達する薬物は限定されている。

薬物は Passive diffusion により BBB を透過するが、BBB に発現する排出トランスポーターによって BBB を構成する血管内皮細胞内から血液側へ排出されることが知られている。BBB における主な薬物の排出トランスポーターとして、P-glycoprotein (P-gp) と Breast cancer resistance protein (BCRP) が挙げられる。このうち、P-gp については薬物の脳移行に与える影響が報告されており、P-gp 基質の脳移行性を予測する方法が提案されている。一方で、BCRP については、薬物の中枢移行に及ぼす影響は定量的に明らかにされておらず、BCRP 基質となる薬物のヒトにおける中枢移行性の予測は困難である。BCRP の機能的解析がなされていない原因として、BCRP の基質認識性が P-gp と重複しているため、P-gp の影響を受けることより BCRP 単独の機能の評価が難しいという可能性が示唆されている。

そこで本研究では、P-gp の影響を受けない BCRP 特異的基質を用いることにより、薬物の脳および脳脊髄液(CSF)移行性における BCRP 機能の評価を行うこととした。

## 【結果・考察】

### 1. in vitro 細胞透過性試験結果に基づくトランスポーター基質性分類

本研究には被験物質として、Dantrolene、Daidzein、Nebicapone、Prazosin、Imatinib、Quinidine、Antipyrine、DSP1、DSP2、DSP3、DSP4、DSP5、DSP6、DSP7、DSP8 および DSP9 を用いた。これらの被験物質を用いて、P-gp または BCRP 発現 MDCK II 細胞による in vitro 細胞透過性試験を実施し、Corrected flux ratio (CFR) が 2.0 以上を示した化合物を P-gp または BCRP 基質と分類した。その結果、Dantrolene、Daidzein、Nebicapone、DSP1、DSP2、DSP3、DSP4、DSP5、DSP6、DSP7 は BCRP 特異的基質、Quinidine は P-gp 特異的基質、Imatinib、Prazosin は P-gp/BCRP 両基質、Antipyrine、DSP8、DSP9 はトランスポーター非基質と分類された。

### 2. BCRP 特異的基質のラット脳移行性および CSF 移行性評価

BCRP 特異的基質およびトランスポーター非基質を用いてラットにおける脳移行性および CSF 移行性を評価した。その結果、in vitro BCRP CFR の値が高くなるにつれて  $K_{p,total,brian}$ 、 $K_{p,uu,brian}$ 、 $K_{p,br/mu}$  および  $K_{p,uu,CSF}$  の値が低下する傾向にあった。また、特に in vitro BCRP CFR が高い化合物において  $K_{p,uu,brian}$  よりも  $K_{p,uu,CSF}$  が高くなる傾向にあった。

### 3. BCRP 特異的基質のラット脳移行性および CSF 移行性に及ぼす BCRP 阻害の影響

P-gp/BCRP に対する阻害剤である Elacridar を BCRP 特異的基質と併用投与することにより、BCRP 特異的基質のラット脳移行性および CSF 移行性に対する BCRP 阻害の影響を評価した。Elacridar 併用による  $K_{p,uu,brian}$ 、 $K_{p,br/\mu}$  および  $K_{p,uu,CSF}$  の増加率を算出したところ、各化合物の *in vitro* BCRP CFR と各  $K_p$  値の増加率は直線性の正の相関関係を示した。Kinetics model による解析から、*in vitro* BCRP CFR および  $K_{p,uu,brian}$  の増加率はそれぞれ *in vitro* および *in vivo* における BCRP 機能を反映すると考えられたため、本結果から、*in vitro* および *in vivo* の BCRP 機能が相関関係にあることが示唆された。また、Nebicapone 以外の全ての BCRP 特異的基質において、 $K_{p,uu,CSF}$  の増加率は  $K_{p,uu,brian}$  および  $K_{p,br/\mu}$  の増加率よりも低い結果となった。このことから、BCRP は薬物の CSF 移行よりも脳移行を強く制限していることが示唆された。

#### 4. P-gp/BCRP 両基質の中枢移行性に関与する *in vivo* BCRP 機能評価

P-gp/BCRP 両基質の中枢移行性に関与する BCRP 機能について評価するために、P-gp 特異的阻害剤である PSC-833 および Elacridar を用いて、BCRP 機能を評価した。Kinetics model による解析から、Elacridar 併用群における各  $K_p$  値と PSC-833 併用群における各  $K_p$  値の比が BCRP 特異的基質と同様に *in vivo* における BCRP 機能を反映すると考えられた。そこで、BCRP 特異的基質と P-gp/BCRP 両基質の中枢移行性に対する BCRP 機能を比較するために、BCRP 特異的基質の *in vitro* および *in vivo* BCRP 機能の相関図上に P-gp/BCRP 両基質の *in vitro* および *in vivo* BCRP 機能をプロットした。その結果、P-gp/BCRP 両基質のプロットは BCRP 特異的基質の BCRP 機能の相関上に位置したことから、P-gp/BCRP 両基質に対する *in vivo* における BCRP 機能は、BCRP 特異的基質と同様に、*in vitro* における BCRP 機能と相関する可能性が示唆された。

#### 【総括】

本研究により、薬物の中枢移行性に関与する *in vivo* BCRP 機能は、細胞透過性試験における *in vitro* BCRP 機能と相関することが示された。また、*in vivo* において BCRP は、基質となる薬物の CSF 移行よりも脳移行を強く制限することが明らかとなった。