

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (薬科学)	氏名	片桐 祐希
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
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			
論文審査担当者			
主査	教授	森川 則文	印
審査委員	教授	森岡 徳光	
審査委員	准教授	横大路 智治	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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。通常、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。そこで著者は、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 機能の評価を行った。</p> <p>まず、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、P-gp または BCRP 発現 MDCKII細胞による in vitro 細胞透過性試験を実施した。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 はこれらトランスポーターの基質とならないことが明らかとなった。</p> <p>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 in vivo で評価した。その結果、in vitro BCRP CFR の値が高くなるにつれて <math>K_{p,total,brain}</math>, <math>K_{p,uu,brain}</math>, <math>K_{p,br/mu}</math> および <math>K_{p,uu,CSF}</math> 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 <math>K_{p,uu,brain}</math> よりも <math>K_{p,uu,CSF}</math> が高くなる傾向にあった。</p> <p>次に P-gp/BCRP の両者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 <math>K_{p,uu,brain}</math>, <math>K_{p,br/mu}</math> および <math>K_{p,uu,CSF}</math> の増加率を算出したところ、各化合物の in vitro BCRP CFR と各 <math>K_p</math> 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 <math>K_{p,uu,brain}</math> 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、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、<math>K_{p,uu,CSF}</math> の増加率は <math>K_{p,uu,brain}</math> および <math>K_{p,br/mu}</math> の増加率より</p>			

も低い結果となった。従って、BCRP は薬物の CSF 移行よりも脳移行を強く制限しているものと考えられた。

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。

以上の結果から、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。本論文は、新規の医薬品候補化合物の中枢移行における BCRP の影響を定量的に予測する上で、有用な基礎的知見である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。