

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08080

研究課題名(和文) 麻薬性鎮痛薬の副作用回避を目指した血液脳関門の中枢作用制御機構の解明

研究課題名(英文) Transport across the blood-brain barrier in relation to CNS actions of opioid analgesics

研究代表者

黄倉 崇 (Okura, Takashi)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：80326123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：複数の麻薬性鎮痛薬の脳移行性の同時解析するため、ラット脳微小透析法とカクテル投与法を組み合わせた新規解析法を確立した。オキシコドンが血液に比べ脳で高い濃度勾配を形成することが確認され、血液脳関門におけるオキシコドントランスポーターが脳移行を制御することにより中枢作用規定因子となることが示唆された。さらにこのオキシコドントランスポーターがメマンチンなどの中枢作用型カチオン性薬物の脳移行を担うことが示された。麻薬性鎮痛薬の脳各部位における作用の指標としてオピオイド受容体占有率を測定するために、蛍光顕微鏡および質量分析計を用いた新規測定系確立のための基礎的知見を得た。

研究成果の概要(英文)：We have developed simultaneous estimation method for potential brain transfer of multiple opioid analgesics by combination of brain microdialysis method and cocktail dosing. The oxycodone transporter at the blood-brain barrier generates higher unbound concentration gradient of oxycodone in the brain than in the plasma. The oxycodone transporter stimulates brain transfer and CNS action of this drug. The oxycodone transporter transfers several CNS-acting cationic drugs including memantine. To estimate CNS action of opioid analgesics in brain regions, we have obtained fundamental information for measurement of brain receptor occupancy by using high-performance liquid chromatograph-mass spectrometer and confocal fluorescence microscopy.

研究分野：薬物動態学、薬力学

キーワード：血液脳関門 オピオイド鎮痛薬

### 1. 研究開始当初の背景

がんの疼痛緩和療法の主体となる麻薬性鎮痛薬はいずれも $\mu$ オピオイド受容体作動薬であるが、副作用発現や耐性形成が薬物間で異なり、薬剤変更により疼痛をコントロールするオピオイドローテーションの選択の幅も広がっている。しかし薬物間の作用の違い、オピオイドローテーションの奏功機序は不明な点が多く、麻薬性鎮痛薬の投与設計は経験によるところが大きいのが現状である。薬物間の作用の相違に関して、薬力学的な検証は進んでいるが、薬物動態学と薬力学を統合した pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD)理論に基づいた検討は少ない。とりわけ血液脳関門 (BBB) は麻薬性鎮痛薬の脳内濃度の規定因子として重要な役割を果たすと考えられる。日本の緩和医療の主軸となる麻薬性鎮痛薬の中でもオキシコドンは特徴的な血液脳関門輸送機構を持つことがこれまでの我々の研究により明らかになっており、各脳部位における脳移行性が麻薬性鎮痛薬間で異なる可能性がある。各脳部位における脳移行性が薬物間で差異がある場合、麻薬性鎮痛薬間での副作用発現の違いと関連すると考えられる。そのため、麻薬性鎮痛薬の中枢作用発現部位に着目した中枢作用制御機構としての BBB の機能的役割の解明が副作用回避のために重要であると考えられる。

### 2. 研究の目的

上記背景を踏まえ、本研究では「麻薬性鎮痛薬の副作用回避を志向した中枢作用制御機構としての血液脳関門 (BBB) の役割の解明」を目指して、(1) 複数鎮痛薬の脳移行性の同時評価系の確立、(2) オキシコドントランスポーターの血液脳関門における機能的役割の解明とヒト血液脳関門における機能予測、さらに(3) 脳各部位におけるオピオイド受容体占有率測定法の確立を目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 複数薬物の脳移行性同時評価評価法を確立するため、脳微小透析法とカクテル投与法を組み合わせた系を構築し、オキシコドンの脳移行性を評価した。薬物の定量には質量分析計を用いた。カクテル投与と単剤投与の比較により、カクテル投与による占有率測定の妥当性を検証した。

(2) オキシコドントランスポーターの機能的特徴をヒト血液脳関門モデル細胞を用いて明らかにするとともに、ヒト血液脳関門におけるオキシコドントランスポーターの機能をオピオイド受容体占有率予測により検証した。

(3) オピオイド鎮痛薬の脳各部位における

中枢作用の指標として、オピオイド受容体占有率測定を質量分析計と蛍光標識リガンドを用いて試みた。さらにオピオイド鎮痛薬による副作用関連受容体としてムスカリン受容体占有率測定について検討した。

### 4. 研究成果

(1) 実験動物としてラットを用い、脳微小透析法とカクテル投与法を組み合わせることにより脳移行性を評価したところ、カクテル投与と単剤投与で得られた脳移行性は同等であり、少なくとも5種類の薬物の脳移行性を同時に解析できることが示された。またオキシコドンは血漿に比べ脳で高い濃度勾配を形成することが確認された。

(2) ヒト血液脳関門モデル細胞においても $\mu$ オピオイドと同様にオキシコドントランスポーターが機能することが示された。さらにこのオキシコドントランスポーターは、多くの中枢作用型カチオン性薬物の脳移行を制御し、オキシコドンに加えてメマンチンについても、血漿より脳で高い濃度勾配形成を制御していることが示された。次にこれまでに得られたラット血液脳関門におけるオピオイド鎮痛薬の脳移行性の指標を用いてモルヒネおよびオキシコドン製剤服用後の脳内受容体占有率の予測を試みた。ヒト血漿中遊離型薬物濃度と $\mu$ オピオイド受容体親和性を用いた予測結果比べ、モルヒネとオキシコドンの脳移行性を組み込んで予測することで、両薬物の脳内受容体占有率の予測の妥当性が向上することが示された。このことはヒト血液脳関門においてもオキシコドントランスポーターが機能する可能性を示唆するとともに、ヒト脳内オピオイド受容体占有率予測に基づいた至適投与設計法の確立が可能であることを示唆する。

(3) 蛍光標識ナルトレキソンを用いた蛍光観察および非標識ナルトレキソンを用いた質量分析法により、オピオイド受容体占有率測定法について検討した。ナルトレキソンを $\mu$ オピオイド受容体プローブとして用いる質量分析計を用いた脳内オピオイド受容体占有率測定が可能であることが示された。さらに、オピオイド鎮痛薬の抗コリン性副作用回避を目的としてムスカリン受容体占有率測定系の確立を非標識リガンドによる質量分析と放射標識リガンドを用いて検討した。ムスカリン受容体の放射性標識リガンドである $^3\text{H}$ -quinuclidinylbenzilateを用いて小脳部位における結合を非特異的結合として見積もることにより、脳各部位におけるムスカリン受容体占有率の測定が可能であることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2件)

1. Toshiki Kurosawa, Kei Higuchi, Takashi Okura, Kazumasa Kobayashi, Hiroyuki Kusuhara, Yoshiharu Deguchi: Involvement of Proton-Coupled Organic Cation Antiporter in Varenicline Transport at Blood-Brain Barrier of Rats and in Human Brain Capillary Endothelial Cells. J. Pharm. Sci. 106, 2576-2582 (2017) doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.032.

2. Atsushi Kitamura, Takashi Okura, Kei Higuchi, Yoshiharu Deguchi: Cocktail-dosing microdialysis study to simultaneously assess delivery of multiple organic-cationic drugs to the brain. J. Pharm. Sci. 105, 935-940 (2016) doi: 10.1002/jps.24691.

〔学会発表〕(計 6件)

1. 樋口 慧、近藤麻美、上松祐貴、黒澤俊樹、黄倉 崇、出口芳春: ヒト血液脳関門プロトン/有機カチオンアンチポーターの機能制御因子の解析. 日本薬学会第 137 年会(仙台), 2017 年 3 月 24-27 日

2. Toshiki Kurosawa, Kei Higuchi, Takashi Okura, Hiroyuki Kusuhara, Yoshiharu Deguchi: Transport characteristics of varenicline in the blood-brain barrier. 第 31 回日本薬物動態学会年会(松本), 2016 年 10 月 13-15 日

3. Takashi Okura, Kei Higuchi, Manami Ueno, Hironao Ito, Asami Kondo, Yoshiharu Deguchi: Histamine H1-receptor signaling in human blood-brain barrier cells. 第 30 回日本薬物動態学会年会(東京), 2015 年 11 月 12-14 日

4. Kei Higuchi, Takashi Okura, Yuki Uematsu, Asami Kondo, Hironao Ito, Yoshiharu Deguchi: Gene expression profiles in hCMEC/D3 cells with different transport activities of proton/organic cation antiporter. 第 30 回日本薬物動態学会年会(東京), 2015 年 11 月 12-14 日

5. Takashi Okura, Kei Higuchi, Atsushi Kitamura, Yoshiharu Deguchi: Blood-to-brain transport of apomorphine enantiomers by proton-coupled organic cation antiporter at the blood-brain barrier. 11th Cerebral Vascular Biology International Conference (Paris), July

6-9, 2015

6. Kei Higuchi, Atsushi Kitamura, Takashi Okura, Yoshiharu Deguchi: Involvement of functionally diverse proton-coupled organic cation antiporter in blood-brain barrier transport of memantine. 11th Cerebral Vascular Biology International Conference (Paris), July 6-9, 2015

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黄倉 崇 (OKURA, TAKASHI)  
帝京大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80326123

(2) 研究分担者

出口 芳春 (DEGUCHI, YOSHIHARU)  
帝京大学・薬学部・教授  
研究者番号: 40254255

樋口 慧 (HIGUCHI, KEI)  
帝京大学・薬学部・助教  
研究者番号: 10625304

中谷 絵理子 (NAKATANI, ERIKO)  
帝京大学・薬学部・助教  
研究者番号: 90803916

平田 圭一 (HIRATA, KEI-ICHI)  
帝京大学・薬学部・助教

研究者番号：80424852

(3)連携研究者

(4)研究協力者