

平成 31 年 4 月 25 日現在

機関番号：35307

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18285

研究課題名(和文) 鼻腔から脳脊髄液を介した脳実質への薬物送達経路の解明と治療効果の検討

研究課題名(英文) Mechanistic investigation of nose to brain drug delivery pathway and application of intranasal administration to drug therapy for CNS disorders

研究代表者

井上 大輔(Inoue, Daisuke)

就実大学・薬学部・助教

研究者番号：50550620

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：経鼻投与された薬物は、鼻-脳直接移行経路により脳内へ送達できるため、中枢系疾患治療薬の効率的な脳内送達法として注目されている。しかしながら、経鼻投与後の脳移行メカニズムは不明瞭であり、中枢系疾患の治療戦略として確立するためには、鼻-脳移行機序の解明が必要となる。そこで本研究では、鼻腔から脳実質内まで薬物が送達される経路とその機序を解明するため、脳部位別分離評価法を構築し、経鼻投与後の脳移行動態を定量解析した。その結果、経鼻投与後の脳移行性および移行経路が定量解析できることが示された。現在、経鼻投与による治療効果を検討中であり、中枢系疾患に対する新規薬物治療法の確立を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、アルツハイマー病や精神神経疾患など多くの中枢系疾患が急増しているが、これら疾患を根治的治療できる薬物療法は確立されていない。その要因の一つとして、生体内バリアである血液脳関門が脳への物質移行を厳格に制限しているため、脳内まで治療薬を送達できず、治療効果が得られないことが挙げられる。そこで、血液脳関門を回避することで脳へ効率的に薬物送達できる技術として経鼻投与経路が注目されている。経鼻投与による有用な中枢性疾患治療戦略が新規開発できれば、世界中で増加の一途を辿っている中枢系疾患の治療が可能となることから、本研究結果並びに得られた新規知見の学術的意義は大きく、社会貢献度も高いと考えている。

研究成果の概要(英文)：The intranasal drug delivery has drawn much attention for drug delivery to the brain. The drug applied intranasally can gain an easy access to the brain through the direct pathways. Therefore, intranasal drug delivery can be utilized as the methodology of preferential drug delivery to the brain. I studied to assess the pharmacokinetics of CNS drugs applied nasally to rats in detail and obtained the results the advantage of intranasal drug delivery of CNS drugs to the brain. In addition, to elucidate the detail mechanisms on drug delivery from the nose to the brain, I investigated pharmacokinetics and brain distribution of CNS drugs with different physicochemical properties after nasal application by using the separate PK analysis in different brain regions. The characteristics of nose to brain drug delivery can be quantitatively evaluated, and a new finding for elucidating the detail mechanisms of the transport pathway from nose to brain were obtained from this research.

研究分野：薬物動態学

キーワード：中枢系疾患 経鼻投与 脳内薬物送達

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本をはじめ先進国では超高齢化社会を迎え、加齢に伴う様々な精神神経疾患が社会問題化し、例えば、認知症は国内で500万人いるとされ、2025年には700万人に達すると推測されており、また、アルツハイマー病は2050年には世界で1億人を超えると予想されている。さらに、精神疾患は成人のみならず小児までも多発する疾患となるなど、精神神経疾患は急増の一途を辿っている。しかし、いまだ中枢系疾患に対する優れた治療効果を示す薬物や有効な治療戦略がなく、メディカルニーズが極めて高い疾患分野となっており、早急な治療薬・治療戦略の新規発見が期待され、活発な研究が日々進められている。

(2) 中枢系疾患の薬物治療が困難となる要因として、中枢領域へ有効量の薬物送達ができないことが一因となっている。脳組織では、生理的バリアである血液脳関門(BBB)などの関門系により物質移行が極めて厳密に制御されていることで、投与薬物の脳組織への送達は困難となり、十分量の薬物を脳組織へ送達できないために有効な治療効果が得られない結果となる。そこで、中枢系疾患に対する有効な薬物治療戦略を構築するにあたり、血液を介さずBBBを回避でき、直接的に脳内へと薬物送達が可能で「鼻腔-脳移行経路」に着目し、経鼻投与後の薬物の脳移行性および脳内動態を詳細に解明するため、我々はこれまでに基礎的検討を行ってきた。鼻腔内には脳内から嗅神経が突出している領域があり、経鼻投与された薬物はこの嗅神経領域(Olfactory region)から神経周辺部を介して脳内へと直接的に移行すると考えられている。この鼻腔から脳への直接的移行経路のメカニズムはいまだ解明されておらず不明瞭である。嗅神経周辺部は脳と同様に脳脊髄液(CSF)で満たされているため、薬物は鼻粘膜透過後、神経周辺部のCSFへと移行し、脳領域へと送達されると考えられる。従って、経鼻投与後、薬物は脳内CSFへ直接移行するため、血液を介さず高い脳移行が可能となり、経鼻投与による脳への薬物送達法を利用することで、有用な中枢疾患治療戦略の新規開発が可能と考えられた。

(3) また、最近、脳内でのCSFおよび細胞間質液(ISF)の脳内循環に関する新たな知見が報告され、脳内での物質移動や物質代謝の新規機能として注目されている。脳内で生成されたCSFは脳動脈周辺部より脳実質内部へと流入しISFとなり、脳実質細胞内を透過後、脳静脈周辺部より脳周辺部を循環するCSFへと再流出するという、新たな脳内液循環経路(The glymphatic system)が実証された。脳実質細胞内で生体活動により生成した β -アミロイドなどの老廃物を排除する全く新たな生理機能として提唱された。さらに、本循環経路は、睡眠時(及び麻酔状態)に急激に活性化され、CSF-ISFの脳内循環が促進されることが示され、睡眠の新たな生理機能として、活動時に生成した脳内老廃物の効率的排除に寄与することが示された。

2. 研究の目的

(1) 上記の脳内液循環システムに関する新規知見から考察すると、経鼻投与後にCSFへ移行した薬物はCSFとともに脳内を循環し、脳実質内部まで送達が可能であり、さらに、例えば睡眠時などCSF-ISF循環が活発な生理的条件下では、鼻腔から脳実質への薬物送達効率の向上が期待できるなど、経鼻薬物送達法にCSF-ISF循環システムを考慮することで新たなアプローチによる薬物の効率的脳内送達が可能となり、経鼻薬物デリバリー技術を基盤とした有効な中枢疾患治療法の構築が可能と考えられた。

(2) 本研究では、様々な脳移行特性を示す中枢疾患治療薬をモデル薬物として、経鼻投与による脳移行性をin vivo動物実験により検証し、経鼻送達法の有用性および生理状態の差異による脳移行特性の変動に関する薬物動態学的解析を行い、治療薬の物性とCSF移行性や脳実質移行性、脳内動態との関連性を系統的に整理することで、鼻腔から脳への直接的薬物移行経路のメカニズムを解明し、経鼻薬物送達法を利用した高効率な脳実質への薬物デリバリーシステムの可能性を評価する。

3. 研究の方法

(1) 種々の中枢疾患治療薬をモデル薬物として選択し、経鼻投与後の薬物脳移行性および薬物の脳内動態を評価することで基礎的知見を得た。静脈内投与を対照群として、覚醒および麻酔下ラットにより比較検討することで、投与薬物の脳移行特性に対する生理状態の影響を評価した。本研究では、過去の知見から、組織分配比(血液-脳実質、血液-CSF、CSF-脳実質)の異なる中枢疾患治療薬である、caffeine、meprobamate、fluoxetine、fluvoxamine、sulpirideの5種類をモデル薬物として選択し、これら薬物の脳移行特性を詳細に定量解析するため、脳内動態および血中動態をin vivo動物実験により検討した。なお本研究では、静脈内投与を対照群として経鼻投与と比較し、さらに静脈内投与と経鼻投与をそれぞれ覚醒群と麻酔群に分けて比較検討したため、1薬物に対して4条件の実験を遂行した。

(2) モデル薬物の脳移行特性と脳内動態、血中動態を評価するため、薬物投与後一定時間経過

したラットから血液、CSF、脳組織を採取して各組織における薬物濃度推移を観察することで、経鼻投与後の脳移行動態を詳細に定量解析した。本検討では、脳組織を嗅球、海馬、大脳、小脳の4部位に分離する脳部位別分離評価法にて評価しており、脳実質各部位における薬物濃度変化を解析することで、脳への薬物送達効率に加えて、経鼻投与後の脳実質内の薬物分布性や脳部位別の移行性などを経時的に観察することが可能となり、きわめて詳細な脳内薬物移行特性の評価が可能となった。

(3) 薬物動態学的解析として、薬物の血中および脳内移行量（濃度 時間曲線下面積；AUC）や血中から脳への直接移行率（血中と脳内のAUC比）の動態学的パラメータを算出して評価した。また、経鼻投与の有用性を評価するため、対照群に対する経鼻投与群の優位性の指標である Drug Targeting Efficacy Index (DTI)を算出した。さらに、経鼻投与後の脳移行経路を解明するため、経鼻投与後に脳内へ直接移行した比率(Brain Drug Direct Transport Percentage；DTP)を算出することで、経鼻投与後の脳移行経路を明確にし、移行メカニズムの検証を試みた。また、経鼻投与後の脳移行性に対する脳内液循環の影響を解明するために麻酔群と覚醒群の生理状態の差異による薬物脳移行性の変化を評価した。

(4) モデル薬物の薬物動態学的解析の結果から、経鼻投与後の鼻腔から脳への直接移行経路の寄与度や脳部位別の薬物送達性を解析し、薬物の物性と脳実質内薬物送達性との関係性を評価した。

4. 研究成果

(1) Caffeine、sulpirideにおいて、in vivo 脳内移行性評価を行った結果、静脈内投与と比較して、経鼻投与では高い脳移行性が観察された。特に、鼻腔からの直接的移行経路と考えられる脳脊髄液(CSF)中への薬物移行が経鼻投与後初期から上昇していること、鼻腔近傍の脳部位である嗅球では極めて高い薬物濃度が観察されたことから、経鼻投与ではCSFを介して脳内への直接的薬物移行経路の関与が示された。Sulpirideは、血中からの脳移行性が極めて低いことが知られているが、経鼻投与では脳実質内への薬物移行が観察された。経鼻投与後の直接移行率(DTP)が全脳部位で90%以上となり、経鼻投与では直接移行経路を介することで脳移行性が低い薬物においても脳内送達が可能であることを示され、効率的な脳内薬物送達法として経鼻投与の有用性が明示された。

(2) 物理化学的性質の異なる5種のモデル薬物の脳移行性を比較評価したところ、脂溶性の高い薬物では血中からの脳移行性が比較的高くなり、直接移行経路の寄与が低下する結果が得られた。本検討の結果から、薬物の物性が経鼻投与後の脳移行性に影響することが示唆された。

(3) 脳内液循環システムの影響を評価するために、生理状態の異なる覚醒下および麻酔下ラットにおける経鼻投与後の脳移行性を比較検討したところ、脳内液循環が活性化される麻酔下条件では、経鼻投与後の脳移行性が向上することが明らかとなり、鼻腔から脳への直接移行率DTPの上昇が観察された。さらに、脳部位別分離評価の結果から、覚醒下では薬物移行量が低い大脳や海馬においても、麻酔下では有意に高い脳移行が観察された。これらの結果から、経鼻投与後の鼻腔から脳への直接的移行経路では、投与薬物は鼻粘膜を透過後、嗅神経周辺部に存在するCSFへと移行した後、CSFとともに脳内を循環することで、脳実質内部まで送達されることが示唆された。この直接移行経路では、麻酔下や睡眠時に脳内液循環が活性化されることで、CSF中に移行した薬物の脳内循環も促進され、その結果、脳実質内移行量が增大することが考えられた。

(4) これまでに、経鼻投与後の脳移行メカニズムの詳細を解明した報告はなく、本研究で得られた研究成果は新規知見と考えられる。経鼻投与後の脳移行メカニズムの詳細が解明できれば、経鼻投与の有用性を実証でき、経鼻薬物送達法を基盤とした中枢系疾患治療法の新規開発に繋がるものと思われる。現在、メディカルニーズが極めて高い中枢疾患治に対する薬物治療戦略が確立できれば、世界的なインパクトは大きく、社会貢献度も高い研究成果となる。今後は、中枢系疾患モデル動物を用いて経鼻投与による実際の治療効果を検証し、経鼻投与経路を用いた薬物治療の有用性を実証する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 12件)

Daisuke Inoue, Akiko Tanaka, Reiko Yutani, Toshiyasu Sakane, Tomoyuki Furubayashi, The Effect of Brain Fluid Circulation on Brain Uptake of the Drug after Intranasal Administration: Quantitative Analysis by Brain Microdialysis, 2018 AAPS PharmSci 360,

2018 年

Daisuke Inoue, Akiko Tanaka, Reiko Yutani, Toshiyasu Sakane, Tomoyuki Furubayashi, Effect of Cerebral Fluid Circulation on Drug Uptake from Nose to Brain after Intranasal Administration: Quantitative Analysis Based on a Separate Evaluation on Each Brain Region, 日本薬物動態学会第 33 回年会 / MDO 国際合同学会、2018 年

井上大輔、田中晶子、勝見英正、山本昌、湯谷玲子、坂根稔康、古林呂之、鼻腔内投与による脳への薬物送達 IV : Microdialysis 法による脳移行性の定量評価、日本薬剤学会第 33 年会、2018 年

井上大輔、田中晶子、勝見英正、山本昌、湯谷玲子、坂根稔康、古林呂之、鼻腔内投与による脳への薬物送達 V : 脳内各部位の個別評価に基づく鼻腔 - 脳間の薬物移行メカニズムの解析、第 34 回日本 DDS 学会学術集会、2018 年

井上大輔、田中晶子、湯谷玲子、坂根稔康、古林呂之、鼻腔内投与による薬物の効率的脳内送達システムの開発 : 脳部位別評価に基づく脳移行メカニズムの解明、創剤フォーラム第 24 回若手研究会、2018 年

井上大輔、田中晶子、草森浩輔、勝見英正、山本昌、坂根稔康、古林呂之、経鼻投与後の Caffeine の脳内移行に対する Glymphatic System の影響、日本薬剤学会第 32 年会、2017 年

Daisuke Inoue, Akiko Tanaka, Kosuke Kusamori, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto, Toshiyasu Sakane, Tomoyuki Furubayashi, Direct Nose to Brain Delivery of CNS Drugs: Effect of Glymphatic System on Brain Pharmacokinetics and Distribution after Intranasal Application, 6th Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) 2017, 2017 年

井上大輔、田中晶子、草森浩輔、勝見英正、山本昌、坂根稔康、古林呂之、鼻腔内投与による脳への薬物送達 II : Glymphatic System の影響、第 33 回日本 DDS 学会学術集会、2017 年

井上大輔、田中晶子、勝見英正、山本昌、湯谷玲子、寺岡麗子、坂根稔康、古林呂之、経鼻投与による脳への薬物送達 : Glymphatic system による効率的な脳実質内送達法の構築、第 23 回創剤フォーラム若手研究会、2017 年

井上大輔、田中晶子、勝見英正、山本昌、湯谷玲子、寺岡麗子、坂根稔康、古林呂之、経鼻投与による脳への薬物送達 : CNS 薬物の脳内動態に対する Glymphatic System の影響、第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2017 年

Daisuke Inoue, Akiko Tanaka, Hidemasa Katsumi, Akira Yamamoto, Reiko Yutani, Reiko Teraoka, Toshiyasu Sakane, Tomoyuki Furubayashi, Direct Nose to Brain Delivery of CNS Drugs: The Effect of Glymphatic System on Pharmacokinetics and Brain Distribution of Sulpiride after Nasal Application, 2017 AAPS Annual Meeting, 2017 年

井上大輔、田中晶子、勝見英正、山本昌、湯谷玲子、寺岡麗子、坂根稔康、古林呂之、鼻腔内投与による脳への薬物送達 III : 脳実質への薬物移行に対する glymphatic system の影響とその定量的評価、日本薬物動態学会第 32 回年会、2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

(2)研究協力者

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。