

【目的】 超高齢化社会を迎え、アルツハイマー型認知症やパーキンソン病などのアンメットメディカルニーズの高い中枢神経系領域の患者数の増加が大きな社会問題となっている。抗生剤 rifampicin (RFP) は、ドラッグリポジショニングにより認知症に対する新しい治療薬・予防薬開発戦略として期待される。しかしながら、RFP の分子量は約 800 と大きく、RFP の脳への移行が課題の一つである。薬物を脳内へ送達する方法として、近年、鼻腔内投与が注目されており、鼻腔と脳組織、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) との直接的な繋がりを示唆する実験事実が多く報告されている。さらに、鼻腔内投与による脳内への薬物送達の効率化を目指して、脳細胞外液の循環システムである glymphatic system (GPsys) に注目した。本研究では、基礎的検討として GPsys の脳内動態に対する影響と薬物の物性との関係を明らかにし、GPsys に影響を与えると考えられる acetazolamide (AZA) 併用時の RFP の脳移行性について評価することにより、脳脊髄液の循環を制御することによる新たな脳内薬物送達法を明らかにすることを目的とした (下図)。

【方法】 1. 鼻腔内投与後の脳移行性に対する薬物の物性の影響：モデル薬物として膜透過性の高い antipyrine (ANP) および膜透過性の低い ranitidine (RNT) を選択した。マウスに各薬液を腹腔内および鼻腔内投与し、経時的に採血および脳を採取した。採取した脳は嗅球、脳前半部、脳後半部の 3 つの部位に分け、LC/MS により定量を行った。また、microdialysis (MD) 法を用いて、大脳前頭葉部及び脳後方部にプローブを埋設し、大脳前頭部のプローブより薬液を投与後、脳後方のプローブの流出液中の薬物濃度を測定することにより、脳前方から脳後方への薬物移行性を評価した。2. AZA 鼻腔内投与後の脳内における AQP4 発現および CSF 量への影響：マウスに AZA を鼻腔内投与し、5 分後に脳を採取した。RT-PCR 法により脳中の AQP4 の発現を定量し、非投与群と比較した。また、ラットに AZA を鼻腔内投与した後の CSF を大槽穿刺法により採取し、CSF 量を非投与群と比較した。3. AZA 含有 RFP 溶液鼻腔内投与後の脳への移行性評価：マウスに、 ^3H 標識 RFP 溶液あるいは ^3H 標識 RFP+AZA 溶液を投与し、経時的に採血および脳を採取し、液体シンチレーションカウンターにより測定した。

【結果】 ANP の直接移行率は、嗅球で約 40%、脳前半部、脳後半部では 0% という結果に対し、RNT ではすべての部位で 99% を超えたことから、膜透過性の低い薬物は鼻腔から脳への直接移行の寄与が大きいことが明らかとなった。また、MD 法により、RNT のような膜透過性の低い薬物は脳前方部に投与された薬物の脳内移動は比較的速いことが明らかとなった。次に AZA の影響を評価したところ、鼻腔内投与後の AQP4 発現量は非投与群と比較して、1.5 倍となった。AZA は AQP4 を阻害するという報告もあり、この結果に対してはより詳細に検討する必要がある。CSF 量は、非投与群より AZA 鼻腔内投与群は約 20% 減少することが明らかとなり、この CSF 量の減少に関しては AQP4 の発現量の変化が関与している可能性があると考えられる。最後に脳移行性の評価をしたところ、AZA+RFP 溶液投与群は RFP 溶液投与群と比較して、血漿中濃度が低くなった一方で、脳内濃度は高い値を示した。鼻腔から脳へ直接移行した際に AZA 投与により CSF 量が減少したため、CSF 中で薬物濃度が高まった可能性が示唆された。以上のことから、脳脊髄液循環を制御することにより、RFP の脳移行性を高める可能性が示された。

本研究の概念図

