

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「脳関門排出輸送に基づく中枢解毒」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者 寺崎 哲也（東北大学未来科学技術共同研究センター教授）

主たる研究参加者

大槻 純男（東北大学大学院薬学研究科助教授）

細谷 健一（富山医科薬科大学薬学部教授）

玉井 郁己（東京理科大学薬学部教授）

中島 恵美（共立薬科大学薬学部教授）

3. 研究内容及び成果：

血液脳関門(Blood-Brain Barrier; BBB)研究には、*in vitro* の機能を保持した培養細胞系の開発が必要不可欠であり、温度感受性 tsA58 SV40 large T 抗原遺伝子導入動物から条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB、TR-BBB)を樹立した。これら細胞株は、*in vivo* BBB の機能を十分に反映しており、化合物の輸送速度はほとんど *in vivo* の輸送速度と一致した。さらに、周皮細胞や星状膠細胞についても条件的不死化細胞株を樹立し、共培養系を確立することで、より高度に *in vivo* 機能を保持した BBB の再構築に成功することができた。

脳内の神経伝達物質と神経調節因子に対する BBB の生理的役割を解明する為に、GABA、アスパラギン酸(Asp)、L-プロリン、ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニンに着目した。本研究によって、BBB には GABA トランスポーター2 (GAT2/BGT-1)、ASC トランスポーター2 (ASCT2) 等それぞれのトランスポーターが発現していることを示した。ドパミンの最終代謝物であるホモバニリン酸(HVA)は BBB の脳側細胞膜に発現する有機アニオントランスポーター3 (OAT3) によって脳から排出されることを明らかにした。OAT3 は、神経伝達物質の代謝物やインドキシル硫酸などの尿毒症物質や薬物を脳から除去する役割を果たしている。

これらの輸送担体はいずれも、脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に局在し、排出輸送過程の第一段階を担っているものである。一方、内皮細胞内の物質が血液中に排出されるには、血液側細胞膜にも輸送担体が必要である。これらについては、ABCG2、ABCC4、ABCC5 などを含む ABC トランスポーターを中心に検討中であり、近い将来解明されるであろう。

これらの成果に加えて、CRT と OCTN2 が BBB に発現し、各々、血液中のクレアチンとカルニチンを脳内へ供給していることを明らかにした。本研究によって、BBB の生理的役割として、脳内の神経伝達物質、神経調節因子、及びそれらの代謝物、尿毒症物質、薬物を脳から血液方向へ輸送することで、脳を防御する中枢解毒機構として働いていることが初めて明らかになった。さらに、脳内エネルギー蓄積性物質と脂質代謝関連物質を脳内へ供給することで脳の支援機構として働いていることを初めて明らかにした。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究

## 成果の状況

論文発表は海外で 54 件掲載された。Transporter に関するものが大部分であるが、年度を経るに従って増加しており、研究成果が着実に反映されている。特に研究の基礎となる脳関門排出の *in vitro* 実験系を確立出来たことが特筆される。この実験系は *in vivo* 血液脳関門の機能を十分に反映していることが立証され、世界的に脳関門排出系を評価する最適な評価系として認められている。この評価系に関連して 6 件の国内特許、2 件の海外特許を出願しており、国内外の有力企業からライセンスの申し込みがなされている。また国内外の多数の大学との共同研究が始まっている。本来の目的である脳内の不要な親水性物質を BBB から排出しているトランスポーターについてはかなり解明されたと言えるが、血液から脳内への栄養物質等の輸送等についての解明は部分的なものに止まった。BBB トランスポーターの全貌を解明することは今後の大きな課題である。

### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究の目的は「BBB は、脳から血液方向に多様なトランスポーターが働いて脳内の不要な親水性物質を排出することで中枢解毒という生理的役割を果たしている」という仮説を証明し、その分子機構を解明することを目的とした。そのため *in vitro* の機能を保持した培養細胞系の開発が必要とされ、温度感受性条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株 (TM-BBB、TR-BBB) を樹立することに成功した。これら細胞株は、*in vivo* BBB の機能と良く関連していた。さらに、周皮細胞や星状膠細胞についても条件的不死化細胞株を樹立し、共培養系を確立することで、より高度に *in vivo* 機能を保持した BBB の再構築に成功することができた。本研究によって、多数のトランスポーターの機能が明かとなり、脳内の神経伝達物質、神経調節因子、薬物等を脳から血液方向へ輸送することで、脳を防御する中枢解毒機構として働いていることが初めて明らかになった。今後はこれまでに得られた成果を基にアミロイドタンパクの BBB 排出機構を明らかにし、その活性化を利用した新しい治療薬の開発研究を目標として「基礎研究発展推進事業 SORST」において展開を図ることになっており、その成果が期待される。

### 4-3. その他の特記事項（受賞歴など）

共同研究者の大槻純男（東北大学助教授）が「脳関門輸送の分子生物薬剤学的研究」で平成 16 年度日本薬学会奨励賞を受賞した。