

「脳を守る」

平成10年度採択研究代表者

寺崎 哲也

(東北大学未来科学技術共同研究センター 教授)

「脳関門排出輸送に基づく中枢解毒」

1. 研究実施の概要

血液脳関門は脳毛細血管内皮細胞同士が密着結合し、異物の進入から脳を守る「障壁」として知られている。これまでの研究は血液中の栄養物質や薬物がどのように脳へ運ばれるかについて主に、「脳支援システム」について行なわれてきた。これに対し、研究代表者は1992年に、ある種のがん細胞が、アドリアマイシン等の制ガン剤を細胞内から外へくみ出すP-糖蛋白と呼ばれる排出輸送ポンプを、防御システムとして備えているのと同様に、血液脳関門にP-糖蛋白が機能していることを世界で初めて明らかにした。アドリアマイシンは脂溶性が高いにもかかわらず脳へは移行しない。これが「防御システム」の実体である。制ガン剤以外にも、その脂溶性から期待される程脳へ運ばれない薬が発見されている。その後、研究代表者は脳関門排出輸送系を解析する実験方法Brain Efflux Index法を独自に開発し、脳に行きにくい薬、親水性の老廃物や、過剰に存在すると脳内で毒性を示す脳内神経伝達物質を脳から血液中へ排出する輸送系が機能していることを明らかとした。さらに、排出輸送系の蛋白質及び遺伝子レベルで研究するためには、脳全体の0.1%しか存在しないラットの脳毛細血管内皮細胞を用いると多数の動物が必要となるが、遺伝子改変ラットを用いることにより、血液脳関門輸送系の発現が期待される脳毛細血管内皮細胞不死化細胞クローンの作製に成功し、研究の進展が期待できる。このような「脳防御システム」の機能を蛋白質、遺伝子レベルで明らかにすることで血液脳関門が「脳を守る」重要な役割を果たしていることが証明できる。

2. 研究実施内容

(1) In vitro 脳関門輸送実験系の開発

温度感受性SV40-T抗原遺伝子導入トランスジェニックラット及びマウスから脳毛細血管内皮細胞不死化クローン(TR-BBB, TM-BBB)を各々5株樹立した。樹立細胞株には、ヘキソースの輸送担体が比較的多く発現しており、輸送活性も高いことが分かった。また、薬剤排出輸送担体の1種であるP-糖蛋白(mdr 1a)も発現していることが分かった。

(2) In vivo 実験系を用いた脳関門排出輸送系の解析

代表者らが開発した Brain Efflux Index 法を用いて解析したところ、デハイドロエピアンドロステロン(DHEA)の硫酸抱合体が血液脳関門を介して担体輸送によって排出されることが示唆された。さらに、興奮性神経伝達物質として重要な L-アスパラギン酸と L-グルタミン酸を脳から排出する輸送系が機能していることが示唆された。この輸送系は脳実質細胞の各種輸送系とは異なり D-アスパラギン酸を排出しないことが示された。一方、脳炎症時における血液脳関門の輸送機能の変動を解明することを目的として、モデル系としてラットの内頸動脈を in vivo でジエチルマレイン酸処理を行なった。その結果、SH基供給源としてグルタチオン合成に重要なシスチンを脳内に取り込み、L-グルタミン酸を排出する system X_cの輸送活性が亢進することが示唆された。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

○T. Kitazawa, T. Terasaki, H. Suzuki, A. Kakee and Y. Sugiyama:

Efflux of taurocholic acid across the blood-brain barrier: Interaction with cyclic peptides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 286: 890-895 (1998).

○T. Terasaki:

Development of Brain Efflux Index (BEI) Method and Its Application to the Blood-Brain Barrier Efflux Transport Study. in "An Introduction to the Blood-Brain Barrier: Methodology and Biology" ed. by W. M. Pardridge, Cambridge Univ. Press, (1998) Chap 3, 24-31.

○T. Terasaki and K. Hosoya:

The blood-brain barrier efflux transporters as a detoxifying system for the brain. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 36: 195-209 (1999).