



## Brain drug delivery from the nasal olfactory region is enhanced using lauroylcholine chloride: An estimation using in vivo PET imaging

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2025-05-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 深草, 翔太 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000407">http://hdl.handle.net/10271/0002000407</a>

博士（医学）深草 翔太

論文題目

Brain drug delivery from the nasal olfactory region is enhanced using lauroylcholine chloride: An estimation using *in vivo* PET imaging

（塩化ラウロイルコリンを用いた鼻腔嗅部領域から脳への薬物送達の増強：*in vivo* PET イメージングによる評価）

論文の内容の要旨

[はじめに]

薬物の脳移行の障壁となる血液脳関門を回避する脳への薬物送達方法として、経鼻投与による Nose-to-Brain (N2B) 薬物送達法が注目されている。我々はこれまでに、鼻腔の嗅部領域選択的に薬剤を分布可能な経鼻投与技術を開発し、これらの技術を用いることで、鼻粘膜のうち嗅部領域における薬物吸収が、N2B 薬物送達に重要であることを示してきた。一方で、鼻腔内を占める嗅部粘膜面積の割合は小さく、嗅部選択的に投与可能な薬物量は制限されることから、薬物の脳移行量を高めるためには、鼻粘膜における薬物の吸収効率を向上させることが求められる。そこで、嗅部粘膜を介した効率的な N2B 薬物送達を達成するためには鼻粘膜における薬物透過性を改善する粘膜透過促進剤の利用が有効であると考え、本研究では経鼻投与された薬物の脳移行に対する粘膜透過促進剤の効果を検証することを目的とした。

[材料ならびに方法]

*In vitro* における薬物の鼻粘膜透過性に対する粘膜透過促進剤の効果を評価することを目的に、末梢作用型ドパミン D2 受容体 (D2R) 阻害薬であるドンペリドン (Dom) と 1、3、10 mM の粘膜透過促進剤 [ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) または塩化ラウロイルコリン (LCC)] の混合液を培養ヒト鼻粘膜由来細胞層の頂端側に暴露し、暴露開始 15、30、60、120 分後に基底側に透過した Dom を高速液体クロマトグラフ法により定量した。

嗅部選択的に投与された粘膜透過促進剤の *in vivo* における効果を評価する目的で、Dom (100  $\mu\text{g}/\text{body}$ ) と LCC (0.6, 1.9  $\text{mg}/\text{body}$ ) の混合液をラットの嗅部領域に選択的に投与し、脳へ移行した Dom の D2R への結合を、D2R を標的とした陽電子放射断層撮影法 (PET) のプローブである [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライドの集積 [摘出脳組織中の放射能濃度 (%ID/g)] を指標として評価した。また、同様に投与したラットで、ダイナミック PET を施行し、小脳を参照領域として用いた logan 解析により [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライドの受容体結合能 ( $BP_{ND}$ ) を算出した。さらに、溶媒投与時の  $BP_{ND}$  に対する Dom 単剤投与もしくは Dom と LCC の混合液投与時の  $BP_{ND}$  の比から Dom の D2R 占有率を算出し、LCC の有無で比較することで、Dom の N2B 送達に対する LCC の影響を検証した。また、血液中に吸収

された Dom の影響を推定する目的で、Dom を静脈内投与し同様の検討を行った。本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を受け実施した（承認番号：22-040 及び 24-006）。

#### [結果]

*In vitro* において、Dom 単剤を暴露させた場合、鼻粘膜細胞層を透過した Dom (Dom 膜透過量) は暴露開始 60 分後まで定量下限以下であり、暴露開始 120 分後でのみ検出された。一方、Dom と SLS (1、3、10 mM) の混合液を暴露させた場合、Dom 膜透過量は暴露開始 15 分後では定量下限以下であったが、暴露開始 30 分後には検出され、暴露開始 60 及び 120 分後で Dom 単剤を暴露させた場合と比較して高かった。また、Dom と LCC (1、3、10 mM) の混合液を暴露させた場合、Dom 膜透過量は暴露開始 15 分後でそれぞれ  $8.30 \pm 4.83$ 、 $17.82 \pm 1.45$ 、 $24.21 \pm 3.84$  ng/mL で、Dom 単剤を暴露させた場合と比較して有意に高く、さらに暴露開始 120 分後まで経時的に増加した。

*In vivo* において、Dom 単剤及び LCC (0.6, 1.9 mg/body) を含む Dom 溶液を嗅部選択的に投与した際の線条体における [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライド集積はそれぞれ  $1.87 \pm 0.13$ 、 $1.75 \pm 0.15$ 、 $1.71 \pm 0.12\%$ ID/g であり、300 mM の LCC を含む Dom 溶液を経鼻投与した際の線条体における [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライド集積は Dom 単剤を投与した場合よりも有意に低かった。Dom を静脈内投与した際の線条体における [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライド集積を、溶媒のみを投与した対照群と比較したところ、両者に有意な差は認められなかった。PET により算出した Dom の線条体 D2R 占有率は、300 mM の LCC を含む Dom 溶液を経鼻投与した場合  $26.9 \pm 5.5\%$  であり、Dom 単剤 ( $11.4 \pm 1.9\%$ ) と比較して有意に高値を示した。

#### [考察]

*In vitro* 実験の結果から、本実験条件下では SLS による Dom の膜透過性促進作用は僅かであった一方、LCC は暴露後早期から優れた膜透過性促進作用を示したため、*in vivo* 実験には LCC を用いることとした。

*In vivo* 実験において、Dom に LCC を併用して経鼻投与した際に、Dom の線条体 D2R への結合は Dom 単剤を投与した場合よりも高くなったことから、LCC によって Dom の嗅部粘膜における透過が促進されたことが示された。一方で、Dom の静脈内投与は [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライドの脳への取り込みに影響を与えなかったことから、血液中の Dom は脳へほとんど移行せず、LCC を Dom と共に嗅部選択的に投与した際にみられた [ $^{11}\text{C}$ ]ラクロプライドの線条体 D2R への結合低下は、血液を介さない鼻腔嗅部領域から脳への直接的な薬物移行の LCC による増強に起因することが示唆された。今後、LCC の作用機序や安全性が詳細に解明されれば、吸収促進剤として LCC を用いた嗅部選択的な経鼻投与は、脳への薬物送達改善に貢献すると期待される。

#### [結論]

本研究では、PET イメージングを用いて、粘膜透過促進剤である LCC がラットの鼻腔嗅部領域からの循環血液を介さない N2B 薬物送達を増強することを示した。これらの結果より、鼻腔嗅部領域を標的とした経鼻投与に粘膜透過促進剤を使用することで、鼻腔から脳への直接の薬物送達が改善されると期待される。