

¹²⁵I-IBZM イメージングによる鼻腔内投与 D2R リガンド中枢移行性の評価法の検討

大内 誠

要 旨

ヒトへの薬剤の投与には様々な方法があり、目的部位に応じて最適な投与経路を選択することが重要である。特に脳においては血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) により脳内への物質の輸送が厳密に制御されており、血中から中枢へ移行できる薬剤は限られている。そこで近年、血液を経由せずに薬剤を脳脊髄液または脳内に直接移行させる投与方法として、鼻腔内投与が難治性中枢疾患治療薬の脳内送達において注目されている。現在、非侵襲的な薬剤の中枢移行性評価は、主に評価対象とする薬剤を直接標識する方法が行われている。しかし、この方法では薬剤の構造や性質を変化させずに標識するのは困難であるため、非侵襲的でより簡便な方法が求められる。

そこで本研究では、鼻腔内投与した dopamine D2 receptor (D2R) リガンドの競合置換作用により変化する放射性標識 D2R リガンドの脳内 D2R 結合率を指標として、イメージングにより鼻腔内投与 D2R リガンドの中枢移行性および受容体親和性を間接的に評価する新たな評価法を検討した。

標識 D2R リガンドには高い中枢移行性と D2R 選択性が報告されている放射性ヨウ素標識 (S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)-methyl]benzamide (IBZM) を選択した。標識原料には IBZM の Sn 体である TBZM を用いて直接標識を行うことで標識率 90.0%、放射化学的純度 95.0%以上で ¹²⁵I-IBZM が得られた。

鼻腔内投与後の中枢移行性を評価する D2R リガンドには、BBB 透過性が低い domperidone, itopride, sulpiride の 3 化合物を候補薬剤とし、これらの薬剤が ¹²⁵I-IBZM の D2R 結合を阻害することを確認するため、マウス線条体ホモジネートを用いて in vitro D2R 結合阻害実験を行った。その結果、すべての薬剤において負荷濃度に依存して ¹²⁵I-IBZM の D2R 結合率が低下することが確認できた。候補薬剤のうち domperidone が最も D2R 結合阻害効果が高かったため、以降の検討には domperidone を用いることとした。

薬剤の鼻腔内投与には、投与した液剤が鼻腔から口腔へ流入せず鼻腔内に滞留するように、気道から上行性にカテーテルを挿入した鼻腔内投与モデルマウスを作製し domperidone を鼻腔内に、 ^{125}I -IBZM を静脈内に投与して体内分布で ^{125}I -IBZM の脳内 D2R 結合率を評価した。その結果、 ^{125}I -IBZM 投与 15 分前に domperidone を鼻腔内投与することにより、 ^{125}I -IBZM の脳内 D2R 結合率が低下することが確認できた。

鼻腔内投与された domperidone の中枢移行性をイメージングによって評価できるかを検討するため、IBZM を医療用核種 ^{123}I で標識した ^{123}I -IBZM を用いた経時的 single photon emission computed tomography (SPECT) 撮像を行った結果、鼻腔内投与した domperidone による ^{123}I -IBZM の線条体の集積低下傾向が確認できた。

以上の結果から、 ^{123}I -IBZM は、鼻腔内投与した D2R リガンドの競合置換作用により変化する ^{123}I -IBZM の線条体 D2R 結合率を指標として、イメージングにより鼻腔内投与 D2R リガンドの中枢移行性および受容体親和性を間接的に評価できる可能性が示された。