

オピオイド鎮痛薬の血液脳関門輸送

鈴木豊史

Blood-Brain Barrier Transport of Opioid Analgesics

Toyofumi SUZUKI

Laboratory of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan

(Received July 2, 2011)

Opioid analgesics exhibit cationic properties under physiological conditions, and the mechanism underlying permeation of the blood-brain barrier thus cannot be fully explained by simple diffusion alone. Various types of transporters that exhibit substrate specificity are localized on the blood-brain barrier, and play a role in transporting substances from circulating blood and from brain interstitial fluid. Progress is being made in explaining the mechanisms, functions, and physiological roles of polyspecific organic cation transporters, but little evidence has indicated that these previously identified organic cation transporters are involved in the transport of opioid analgesics across the blood-brain barrier. Consequently, clarifying the role of transporters in the distribution of opioid analgesics into the brain and determining their transport molecule will not only provide clues to effective drug delivery to the brain, but will also contribute to optimizing pain relief treatment, and by extension play a role in drug discovery for analgesics. Currently there are enthusiastic discussions in the literature regarding the existence of putative transporters involved in the transport of opioid analgesics across the blood-brain barrier. This review article introduces the results of our research as well as recent findings on the involvement of transporters in the blood-brain barrier transport of opioid analgesics such as morphine, morphine metabolites, oxycodone, fentanyl, codeine, and pentazocine.

Key words—blood-brain barrier; opioid analgesic; transport; organic cation transporter; P-glycoprotein

1. はじめに

モルヒネは古くから疼痛緩和治療の中心的な役割を果たしており、注目すべき有益な効果が実証されている。現在では、麻薬性鎮痛薬から類似の薬理学的特性を持つ非麻薬性鎮痛薬まで、臨床で使用できるオピオイド鎮痛薬の選択肢が広がっており、がん性疼痛や術後痛のような中等度から強度の疼痛に対する有効性が証明されている。これらの薬物の主要なターゲットは、中枢神経系に存在するオピオイド受容体である。

循環血液と脳組織の間には血液脳関門が形成されており、薬物の中枢神経系への移行を制限している。¹⁾ そのため、脳細胞間液中の薬物濃度は主として薬物の血液脳関門透過速度によって規定される。

オピオイド鎮痛薬は比較的低分子量であり、単に薬物分子の脂溶性やイオン化の程度が脳への透過速度を決定する重要な因子であると考えられていた。ところが、生理的な条件下でオピオイド鎮痛薬の多くはカチオンの性質を示すため、その血液脳関門透過機構は単純拡散だけではうまく説明できない。

血液脳関門には基質特異性を示す多様なトランスポーターが発現しており、循環血液中や脳細胞間液中から物質を輸送する役割を担っている。¹⁻⁴⁾ 多特異性の有機カチオントランスポーター [organic cation transporters (OCT1-3/SLC22A1-3), organic cation/carnitine transporters (OCTN1/SLC22A4 及び OCTN2/SLC22A5), multidrug and toxin extrusion (MATE) transporter 1 (MATE1/SLC47A1)] の構造、機能及び生理学的な役割についての解明は進みつつあるが、⁵⁾ これらのトランスポーターが血液脳関門におけるオピオイド鎮痛薬の輸送に係わっているという確かな証拠はほとんどない。したがって、オピオイド鎮痛薬の脳への分布過程におけるト

日本大学薬学部薬剤学研究室 (〒274-8555 千葉県船橋市習志野台 7-7-1)

e-mail: suzuki.toyofumi@nihon-u.ac.jp

本総説は、平成 22 年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

ランスポーターの関与を明らかにし、その分子実体を解明することは、脳への効率的な薬物送達の手がかりとなるばかりでなく、疼痛緩和に対する治療の適正化、ひいては鎮痛薬の創薬に貢献するものと考えられる。われわれは、これまでに鎮痛薬の作用部位での薬効発現をその体内動態から追跡していく中で、オピオイド薬物の血液脳関門輸送にトランスポーターが関与していることを生体内で実証してきた。⁶⁾

本総説では、疼痛治療や術後疼痛管理で使用されているオピオイド鎮痛薬の脳への分布特性とトランスポーターの関与について、われわれの研究成果とともに最近の知見を紹介させて頂く。

2. モルヒネ

脳灌流法は、生理的条件に近い状態で実験動物での薬物の血液脳関門透過速度を精度よくかつ高感度に測定することができる方法である。ラット脳灌流法を用いた実験から、モルヒネの透過機構は単純拡散に従うことがわかっている。⁷⁾ 実際にモルヒネの脳内移行性はコデインの移行性の1/10であり、^{8,9)} 見かけ上それらの脂溶性によく一致している。¹⁰⁾

脳微小透析法は、半透膜のプローブを脳内に移植し、候補化合物を実験動物に全身投与した後に透析液中濃度を測定することから、脳細胞間液中濃度や血液脳関門透過速度を求めることができる優れた方法である。この方法から得られる定常状態における脳/血液間非結合型薬物濃度比 ($K_{p,uu,brain}$) は、血液から脳への取り込みクリアランス (CL_{in}) と脳から血液への排出クリアランス (CL_{out}) の間の比 (CL_{in}/CL_{out}) を意味する。¹¹⁾ そのため、仮に薬物の血液脳関門輸送が単純拡散に支配されるなら、取り込みと排出クリアランスの速度は等しくなり $K_{p,uu,brain}$ は1に近づく。これに対して、能動的に排出輸送される場合には $K_{p,uu,brain}$ は1より小さく (CL_{out} は CL_{in} より大きく) なるが、能動的な取り込み輸送に支配される場合には $K_{p,uu,brain}$ は1より大きく (CL_{out} は CL_{in} より小さく) なる。¹¹⁾ P-糖タンパク質 (P-gp, MDR1/ABCB1) 欠損マウスや P-gp 阻害剤を用いた多くの研究から、モルヒネの血液脳関門輸送が P-gp を介した能動的な排出により制限されることは証明されている。¹²⁻¹⁴⁾ Bouw *et al.* はラット脳微小透析実験から測定したモルヒネの CL_{out} が CL_{in} よりも優位であることを見出し

(Table 1), モルヒネの血液脳関門輸送に能動的な排出機構が関与していることを裏付けている。¹⁵⁾ P-gp とは別に、モルヒネの排出輸送にどのようなトランスポーターが働いているか調査した研究は少ない。ラットにおけるモルヒネの鎮痛効力はプロベネシド処置により増強することから、Tunblad *et al.* はモルヒネの血液脳関門輸送に及ぼすプロベネシドの影響を検討した。¹⁶⁾ その結果、モルヒネの CL_{out} はプロベネシドの同時投与により低下することがわかった。したがって、モルヒネは P-gp だけでなく、プロベネシドに感受性のある multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4)、有機アニオントランスポーター3 (OAT3/SLC22A8) や organic anion transporting polypeptides (OATPs/SLC21/SLCO) の基質になり得ることが考えられる。

3. モルヒネ-6-グルクロニド (M6G)

モルヒネの活性代謝物である M6G は、モルヒネと同様にオピオイド μ 受容体に親和性が高く、強力な鎮痛作用を示す。¹⁷⁾ 生体内での M6G の鎮痛活性は、投与部位に大きく依存する。脳室内投与では、モルヒネの100倍以上の鎮痛活性を示すものの、末梢投与ではモルヒネとほぼ同等な効力を示す。¹⁸⁻²⁰⁾ Wu *et al.* は、ラットに [³H]M6G と [³H]モルヒネを静脈内投与60分後の脳と血液中の薬物濃度比から、それらの血液脳関門透過速度を算出したところ、M6Gの値はモルヒネの1/57であることを報告している (Table 1)。²¹⁾ また、ラット脳微小透析実験においても同様に、M6Gの CL_{in} は、モルヒネの報告値^{15,16)} と比較して1/40-1/30である (Table 1)。²²⁾ したがって、M6Gはモルヒネよりも高い水溶性を示すグルクロン酸抱合体であるため、¹⁰⁾ 単純拡散に従う場合、その脳内移行性は顕著に低下することが容易に推察できる。しかし、静脈内投与実験から得られた M6G の血液脳関門透過速度は、投与後60分の間に脳から血液への薬物の排出に影響されないという仮定に基づいて算出されていることから、^{21,22)} M6Gの透過に排出輸送系が関与する場合には過小評価される。事実、ラット脳微小透析法では、M6Gの CL_{in} に比べて、 CL_{out} が優位であり (Table 1)、その輸送に能動的な排出機構の関与が示唆されている。²³⁾ Tunblad *et al.* は血液脳関門での M6G 輸送がプロベネシド感受性のトラ

Table 1. Influx and Efflux Clearances of Opioid Analgesics or Opioid Antagonist Naloxone at the Blood-Brain Barrier^{a)}

Drug	MW	CL _{in} / CL _{out}		Species	Method	Reference
		(μl/min/g brain)				
Oxycodone	315	1910	630	Rat	MD	Boström <i>et al.</i> , 2006 ³⁰⁾
Fentanyl	336	1840		Mouse	IS	Dagenais <i>et al.</i> , 2004 ¹²⁾
Pentazocine	285	1065	137	Rat	BUI & BEI	Suzuki <i>et al.</i> , 2002 ⁴¹⁾ , Moriki <i>et al.</i> , 2005 ⁴³⁾
		711		Rat	IS	Suzuki <i>et al.</i> , 2002 ⁴⁰⁾
Buprenorphine	468	541	154	Rat	BUI & BEI	Suzuki <i>et al.</i> , 2007 ⁴⁴⁾
Methadone	309	417		Mouse	IS	Dagenais <i>et al.</i> , 2004 ¹²⁾
Naloxone	327	305	152	Rat	BUI & BEI	Suzuki <i>et al.</i> , 2010 ⁴⁶⁾
Loperamide	477	98.6		Mouse	IS	Dagenais <i>et al.</i> , 2004 ¹²⁾
Morphine	285	14	40	Rat	MD	Bouw <i>et al.</i> , 2000 ¹⁵⁾
		11.4	42	Rat	MD	Tunblad <i>et al.</i> , 2003 ¹⁶⁾
		10.4		Mouse	IS	Dagenais <i>et al.</i> , 2004 ¹²⁾
		8.03		Rat	IV	Wu <i>et al.</i> , 1997 ²¹⁾
		3.52		Rat	IS	Bickel <i>et al.</i> , 1996 ²²⁾
M6G	497	1.66	5.66	Rat	MD	Tunblad <i>et al.</i> , 2005 ²⁴⁾
		0.35	2.17	Rat	MD	Bouw <i>et al.</i> , 2001 ²³⁾
		0.142		Rat	IV	Wu <i>et al.</i> , 1997 ²¹⁾
		0.11		Rat	IV	Bickel <i>et al.</i> , 1996 ²²⁾
M3G	461	0.14		Rat	IV	Bickel <i>et al.</i> , 1996 ²²⁾
		0.11	1.15	Rat	MD	Xie <i>et al.</i> , 2000 ²⁹⁾

^{a)} This table was rearranged from the value reported by Hammarlund-Udenaes M. *et al.*¹¹⁾ CL_{in} and CL_{out} represents here the influx clearance or the permeability surface area product and the efflux clearance. M6G, morphine-6-glucuronide; M3G, morphine-3-glucuronide; MD, microdialysis; IS, *in situ* brain perfusion; BUI, brain uptake index; BEI, brain efflux index; IV, *i. v.* injection technique.

ンスポーターに認識されるかどうか調査した。²⁴⁾ その結果、先に述べたモルヒネの場合とは異なり、M6GのCL_{in}/CL_{out}の値はプロベネシドの同時投与により変化しなかったことから、M6Gの血液脳関門輸送にはプロベネシドに非感受性の排出トランスポーターが関与していると考えられた。M6GがP-gpの基質になることは、培養細胞系やP-gp阻害剤PSC833を用いた動物実験から示唆されているが、^{25,26)} P-gp欠損マウスでのM6Gの鎮痛作用は、投与量にかかわらず、野生型マウスとの間に有意な差がなかった。¹²⁾ Bourasset *et al.*は、P-gp欠損マウスにジゴキシンを用いた脳灌流実験から、M6GがP-gpやMRP1よりもむしろ、OATP2を介して能動的に排出輸送される可能性を報告している。²⁷⁾

4. モルヒネ-3-グルクロニド (M3G)

モルヒネの主要代謝物であるM3Gは、M6Gとは対照的にオピオイドμ受容体に対する親和性が極めて低く、鎮痛作用が認められない。¹⁷⁾ また、M3Gの脂溶性は、M6Gよりもさらに低い。¹⁰⁾ P-gp欠損マウスを用いた脳微小透析実験では、M3Gは

P-gpの基質にならないことが示されている。²⁸⁾ 一方、プロベネシドを併用したラット脳微小透析実験では、M3GのCL_{in}とK_{p,uu,brain}がそれぞれ約2倍に増加した。²⁹⁾ このことは、M3GはM6Gとは異なり、プロベネシド感受性の排出トランスポーターに対して親和性が高いことを示している。

5. オキシコドン

オキシコドンの血液脳関門におけるCL_{in}は、モルヒネの約200倍に相当する (Table 1)。Boström *et al.*は、オキシコドンの定常状態における脳細胞間液中遊離型薬物濃度が血漿に比べ3倍高い (K_{p,uu,brain}=3) ことをラット脳微小透析実験で明らかにした (Table 1)。³⁰⁾ このことは、オキシコドンの血液脳関門輸送になんらかの能動的な取り込みトランスポーターが関与することを示唆している。血液脳関門モデル細胞である条件的不死化ラット脳血管内皮細胞株 (TR-BBB13) やラット脳灌流法を用いた報告によると、オキシコドンは既知の有機カチオントランスポーター (OCTs, OCTNsあるいはMATE1) によって輸送されないが、血液脳関門に

存在する抗ヒスタミン薬のピリラミンと共通の輸送システムを介してエネルギー依存的に輸送される。³¹⁾ この未同定の有機カチオン輸送システムは、有機カチオンと H^+ を交換輸送するアンチポーターとして機能する。また、オキシコドンは P-gp による能動的な排出を受けないため、ラットにおける薬物動態や鎮痛効果は P-gp 阻害剤である PSC833 によって影響されないことが示されている。³²⁾

6. フェンタニル

フェンタニルは、モルヒネと同様に P-gp 欠損マウスを用いた脳灌流実験やベラパミルによる阻害実験などから P-gp の基質になることが知られている。^{12,33,34)} Henthron *et al.* は、 $[^3H]$ フェンタニルの血液脳関門輸送を初代培養ウシ脳毛細血管内皮細胞系で評価したところ、フェンタニルの細胞内取り込みは能動輸送と単純拡散の両過程によって生じることを明らかにした。³³⁾ この担体介在性の取り込み輸送は、単純拡散より優位に働いており、エネルギー依存的であった。興味深いことに、最近ラットを用いた薬物動態や薬効試験から、血液脳関門におけるフェンタニルの取り込み輸送に OATPs の関与が示唆されている。³⁴⁾

7. コデイン

コデインの血液脳関門透過性は、ラット脳微小透析法を用いてモルヒネと比較されている。³⁵⁾ コデインの CL_{in} は、 CL_{out} と同等 ($K_{p,uu,brain} = 1.0 \pm 0.2$) であったことから、コデインは脳内に急速に輸送され、血液と脳の間での分布平衡は等しい遊離型薬物濃度で速やかに達成されることが示唆された。最近 Fischer *et al.* は、不死化ラット脳血管内皮細胞株 (RBE4) を用いて $[^3H]$ コデインの輸送に未同定の有機カチオントランスポーターが関与することを報告している。³⁶⁾ コデインの初期取り込み速度は飽和性を示し、既知の有機カチオントランスポーター (OCTs, OCTNs あるいは MATE1) の典型的な基質によって阻害されなかったものの、抗ヒスタミン薬のピリラミンやジフェンヒドラミン、フェンタニル、ナロキソンなどの有機カチオンによって強く阻害された。また、その輸送は代謝エネルギー阻害剤により抑制され、逆向きの H^+ 濃度勾配に依存的であり、オキシコドンで見い出された輸送特性によく一致した。コデインの血液脳関門輸送にも、有機カチオン/ H^+ アンチポーターによる輸送システムが働

いていると考えられるが、生体内での証拠は得られていない。

8. 非麻薬性鎮痛薬

われわれは非麻薬性鎮痛薬の薬力学的反応を、生理学的な機構に基づいて体内動態の視点から解析していた。³⁷⁻³⁹⁾ そのため、脳内動態と薬効発現の最初のステップを支配している経細胞的な薬物透過速度を生体内で定量的に明らかにする必要があった。ペンタゾシンの脳への分布過程を調査していくなかで、われわれはその血液脳関門透過に興味深い輸送特性があることを見出した。^{40,41)} ペンタゾシンの脳移行に単純拡散の寄与はわずかであり、有機カチオン化合物を認識する pH 依存的な担体介在輸送系が積極的に働いていることを生体内で実証した (Fig. 1)。ラットにおけるペンタゾシンの脳内取り込みは、有機カチオントランスポーター (OCTs, OCTNs あるいは MATE1) の基質に加え、ピリラミンやジフェンヒドラミンのような抗ヒスタミン薬によっても有意に阻害された (Table 2)。^{40,41)} 一方で、TR-BBB13 細胞へのピリラミンやオキシコドンの取り込みは、ペンタゾシンによって強力に阻害される。⁴²⁾ このことは、オキシコドンやコデインで報告されたピリラミン感受性の有機カチオン/ H^+ アンチポーターがペンタゾシンの輸送にも一部関与している可能性を強く支持するものである。さらに、わ

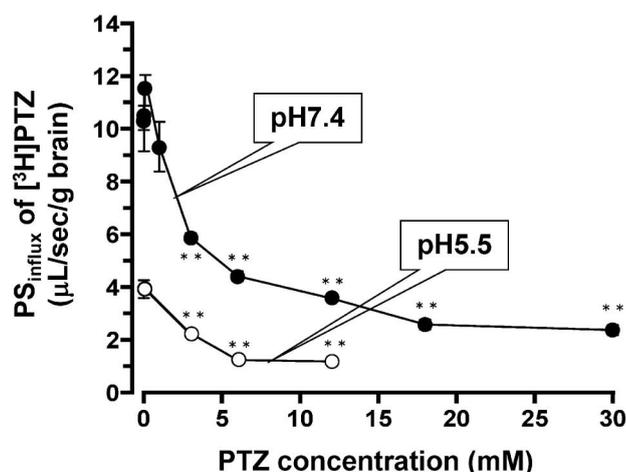


Fig. 1. Effect of Increasing Pentazocine (PTZ) Concentration on the Cerebrovascular Permeability-Surface Area Product (PS_{influx}) for the Uptake of $[^3H]$ PTZ by the Rat Brain

Rat brain was perfused at $63 \mu\text{l/s}$ for 35 s with perfusate containing $[^3H]$ PTZ ($0.02 \mu\text{M}$). Each value represents the mean \pm S.E.M. ($n=3-4$). ** $p < 0.01$ vs. control ($0.02 \mu\text{M}$).

Table 2. Inhibitory Effects of Selected Compounds on the Uptake of [³H]Pentazocine by the Rat Brain

Compound	Concentration (mM)	Relative uptake (% of control)
Control		100±15
Pentazocine	18	60.4±4.5*
	30	29.3±1.4**
Pyrilamine	20	17.8±3.3**
Diphenhydramine	20	28.5±4.7**
Ketotifen	20	21.0±5.2**
Amantadine	20	71.9±10*
Imipramine	20	24.0±3.4**
Desipramine	20	36.8±5.9**
Lidocaine	20	12.6±1.7**
Propranolol	20	32.9±4.6**
Cimetidine	20	62.3±9.5*
Procainamide	20	43.4±2.8**
Eptazocine	20	18.2±2.6**
Buprenorphine	0.2	46.1±6.5**
Choline	20	60.1±9.9*
Hemicholinium-3	20	64.6±9.4*
L-Carnitine	20	8.6±2.0**
TEA	20	44.7±9.2**
Probenecid	20	95.0±26
Acetic acid	20	96.0±23
Guanidine	20	96.3±17
Phenylalanine	20	96.9±14

Each value represents the mean±S.E.M. ($n=3-8$). A mixture of [³H]pentazocine (0.1 mM) and [¹⁴C]butanol dissolved in 200 μ l Ringer's/HEPES buffer in the absence or presence of a selected compound was injected to the common carotid artery. [³H]Pentazocine uptake by the brain was measured at 15 s after the injection. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ vs. control. TEA, tetraethylammonium.

われわれは中枢作用の持続と消失を追跡するために、薬物の脳内から循環血液中への排出輸送を Brain Efflux Index 法を用いて生体内で評価した。その結果、ペンタゾシンとブプレノルフィンの血液脳関門における CL_{in} は CL_{out} に比べそれぞれ 5 及び 3.5 倍大きく (Table 1), これらの取り込み輸送は排出より優位であることが明らかになった。^{43,44)} また、ペンタゾシンやブプレノルフィンが血液脳関門で P-gp によって排出されることにより,⁴³⁻⁴⁵⁾ 鎮痛効果が減弱されることがわかった (Fig. 2).⁵⁾ さらに、ペンタゾシンの脳からの排出輸送は、L-カルニチンあるいはテトラエチルアンモニウムに感受性のある有機カチオントランスポーターに影響されることが示唆された。⁴³⁾

9. 麻薬拮抗薬ナロキソン

ナロキシソンの血液脳関門輸送は、中枢神経系におけるオピオイドによる副作用から回復させる効果に影響を及ぼす重要な特性である。われわれはナロキシソンの血液脳関門輸送が P-gp による排出輸送の影響を受けないことに加え,⁴⁶⁾ 脳から血液方向の輸送に対して、血液側から脳方向への輸送が、優位に働いていることを明らかにしている。⁴⁷⁾ [³H]ナロキシソンの脳内取り込みは、有機カチオントランスポーター (OCTs, OCTNs あるいは MATEs) の代表的な基質、あるいは典型的な有機アニオントランスポーターの基質や阻害剤の存在下で変化しなかった

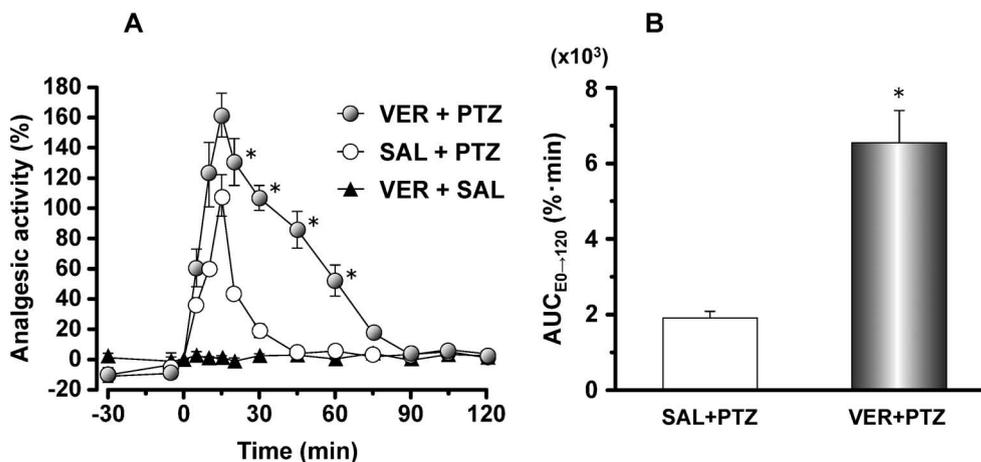


Fig. 2. Effect of Verapamil (VER) on the Analgesic Activity of Pentazocine (PTZ)

(A) The nociceptive sensitivity in the control and the drug-treated rats was determined by the Randall-Selitto method (response latency to mechanical stimulus). The analgesic activity (%) in each rat was expressed as, analgesic activity (%) = $(NS_t - NS_0) / NS_0 \times 100$, where NS_t and NS_0 are the nociceptive sensitivities before and at time t after the administration of SAL or PTZ, respectively. Rat received saline (SAL, *i.p.*) or verapamil (VER; 40 mg/kg *i.p.*) 30 min before *i.v.* administration of SAL or PTZ (10 mg/kg). Each point with vertical bar represents the mean±S.E.M. ($n=3$). * $p<0.05$ vs. SAL+PTZ. (B) The analgesic activity of each rat was converted into area under the effect-time curve (AUC_E) by the trapezoidal rule. * $p<0.05$ vs. SAL+PTZ.

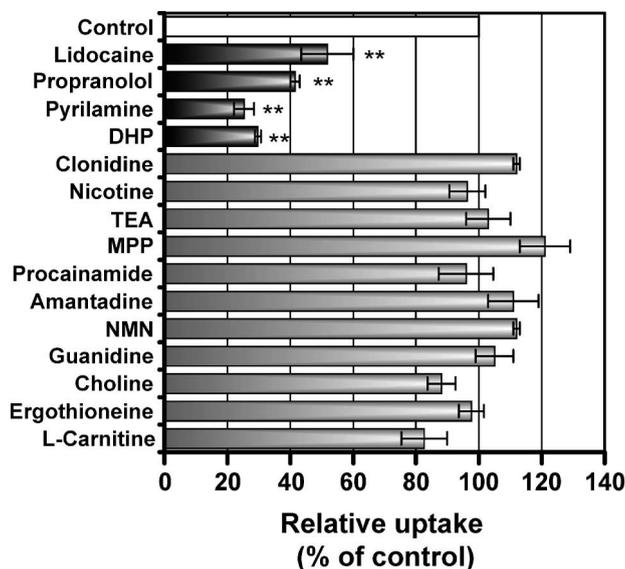


Fig. 3. Inhibitory Effect of Selected Cationic Compounds on $[^3\text{H}]$ Naloxone Uptake by the Rat Brain

A mixture of $[^3\text{H}]$ naloxone ($0.1 \mu\text{M}$) and $[^{14}\text{C}]$ butanol dissolved in $200 \mu\text{l}$ Ringer's/HEPES buffer in the absence or presence of a cationic compound was injected to the common carotid artery. $[^3\text{H}]$ Naloxone uptake by the brain was measured at 15 s after the injection. Each column represents the mean \pm S.E.M. ($n=3-5$). $**p<0.01$ vs. control. DHP, diphenhydramine; TEA, tetraethylammonium; MPP, 1-methyl-4-phenylpyridinium; NMN, *N*-methylnicotinamide.

が、ピリラミンやジフェンヒドรามミンはナロキソンの輸送を有意に阻害した (Fig. 3)。ナロキソンの脳内取り込みには、血液脳関門に存在するカチオン性薬物を選択的に認識する輸送系が関与すること、しかしその一方で、その輸送系は既知の有機カチオントランスポーター (OCTs, OCTNs あるいは MATEs) ではないことが示唆された。この pH 依存的かつ飽和性を有するナロキソン輸送は、有機カチオンの薬物濃度と脳毛細血管内皮細胞膜内外の H^+ 勾配による有機カチオン/ H^+ 交換輸送機構によって説明できる。

10. おわりに

現在までに血液脳関門には様々なトランスポーターが発現することで、方向性を伴う効率的な物質輸送の役割を果たし、脳内濃度を調節していることがわかってきている。しかしながら、本稿で述べたオピオイド鎮痛薬の血液脳関門輸送に係わるトランスポーター、さらには抗ヒスタミン薬のような有機カチオンを輸送するトランスポーターの存在、それらの分子実体、ヒトでの機能や発現量については、今なお熱心な議論が繰り返されている。血液脳関門におけるこれらトランスポーターの実体解明は、

鎮痛薬の脳への効率的な薬物送達の一助になることを期待しつつ、痛みからの解放という視点に立った薬物療法に貢献することを願ってやまない。

謝辞 終始あたたかいご指導、ご鞭撻を賜りました伴野和夫教授、渡邊 淳先生 (愛知学院大学薬学部、名古屋市立大学名誉教授)、花野 学先生 (東京大学名誉教授) に深く感謝いたします。また、数々の有益なご助言を頂きました深水啓朗博士並びに古石譽之博士、そして研究にご協力頂きました研究室の大学院生や学部学生の皆様にご心より御礼申し上げます。研究の一部は私立大学学術研究高度化推進事業ハイテク・リサーチ・センター整備事業 (平成 19 年度-平成 23 年度)、日本大学学術助成金一般研究 (個人研究) の援助により行われたものであり、ここにお礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Redzic Z., *Fluids Barriers CNS*, **8**, 3 (2011).
- 2) Ohtsuki S., Terasaki T., *Pharm. Res.*, **24**, 1745-1758 (2007).
- 3) Tsuji A., *NeuroRx.*, **2**, 54-62 (2005).
- 4) Kusahara H., Sugiyama Y., *NeuroRx.*, **2**, 73-85 (2005).
- 5) Koepsell H., Lips K., Volk C., *Pharm. Res.*, **24**, 1227-1251 (2007).
- 6) Suzuki T., *Yakuzaigaku*, **69**, 191-197 (2009).
- 7) Bickel U., Schumacher O. P., Kang Y. S., Voigt K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**, 107-113 (1996).
- 8) Oldendorf W. H., Hyman S., Braun L., Oldendorf S. Z., *Science*, **178**, 984-986 (1972).
- 9) Oldendorf W. H., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **147**, 813-815 (1974).
- 10) Avdeef A., Barrett D. A., Shaw P. N., Knaggs R. D., Davis S. S., *J. Med. Chem.*, **39**, 4377-4381 (1996).
- 11) Hammarlund-Udenaes M., Fridén M., Syvänen S., Gupta A., *Pharm. Res.*, **25**, 1737-1750 (2008).
- 12) Dagenais C., Graff C. L., Pollack G. M., *Biochem. Pharmacol.*, **67**, 269-276 (2004).
- 13) Thompson S. J., Koszdin K., Bernards C. M., *Anesthesiology*, **92**, 1392-1399 (2000).
- 14) Letrent S. P., Pollack G. M., Brouwer K. R., Brouwer K. L., *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 827-

- 834 (1999).
- 15) Bouw M. R., Gårdmark M., Hammarlund-Udenaes M., *Pharm. Res.*, **17**, 1220–1227 (2000).
- 16) Tunblad K., Jonsson E. N., Hammarlund-Udenaes M., *Pharm. Res.*, **20**, 618–623 (2003).
- 17) Christrup L. L., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **41**, 116–122 (1997).
- 18) Paul D., Standifer K. M., Inturrisi C. E., Pasternak G. W., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **251**, 477–483 (1989).
- 19) Frances B., Gout R., Monsarrat B., Cros J., Zajac J. M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **262**, 25–31 (1992).
- 20) Hanna M. H., Elliott K. M., Fung M., *Anesthesiology*, **102**, 815–821 (2005).
- 21) Wu D., Kang Y. S., Bickel U., Pardridge W. M., *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 768–771 (1997).
- 22) Bickel U., Schumacher O. P., Kang Y. S., Voigt K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **278**, 107–113 (1996).
- 23) Bouw M. R., Xie R., Tunblad K., Hammarlund-Udenaes M., *Br. J. Pharmacol.*, **134**, 1796–1804 (2001).
- 24) Tunblad K., Hammarlund-Udenaes M., Jonsson E. N., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **24**, 49–67 (2005).
- 25) Lötsch J., Schmidt R., Vetter G., Schmidt H., Niederberger E., Geisslinger G., Tegeder I., *J. Neurochem.*, **83**, 241–248 (2002).
- 26) Huwyler J., Drewe J., Gutmann H., Thöle M., Fricker G., *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 69–70 (1998).
- 27) Bourasset F., Cisternino S., Tamsamani J., Scherrmann J. M., *J. Neurochem.*, **86**, 1564–1567 (2003).
- 28) Xie R., Hammarlund-Udenaes M., de Boer A. G., de Lange E. C., *Br. J. Pharmacol.*, **128**, 563–568 (1999).
- 29) Xie R., Bouw M. R., Hammarlund-Udenaes M., *Br. J. Pharmacol.*, **131**, 1784–1792 (2000).
- 30) Boström E., Simonsson U. S., Hammarlund-Udenaes M., *Drug Metab. Dispos.*, **34**, 1624–1631 (2006).
- 31) Okura T., Hattori A., Takano Y., Sato T., Hammarlund-Udenaes M., Terasaki T., Deguchi Y., *Drug Metab. Dispos.*, **36**, 2005–2013 (2008).
- 32) Boström E., Simonsson U. S., Hammarlund-Udenaes M., *J. Pharm. Sci.*, **94**, 1060–1066 (2005).
- 33) Henthorn T. K., Liu Y., Mahapatro M., Ng K. Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 1084–1089 (1999).
- 34) Elkiweri I. A., Zhang Y. L., Christians U., Ng K. Y., Tissot van Patot M. C., Henthorn T. K., *Anesth. Analg.*, **108**, 149–159 (2009).
- 35) Xie R., Hammarlund-Udenaes M., *Pharm. Res.*, **15**, 570–575 (1998).
- 36) Fischer W., Bernhagen J., Neubert R. H., Brandsch M., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **41**, 31–42 (2010).
- 37) Suzuki T., Oshimi M., Hanano M., *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 997–1001 (1997).
- 38) Suzuki T., Suganuma T., Nishino J., Hanano M., *Biol. Pharm. Bull.*, **20**, 1193–1198 (1997).
- 39) Suzuki T., Shimizu R., Suganuma T., Nishino J., Tomono K., Hanano M., Watanabe J., *Biol. Pharm. Bull.*, **23**, 1504–1510 (2000).
- 40) Suzuki T., Oshimi M., Tomono K., Hanano M., Watanabe J., *J. Pharm. Sci.*, **91**, 2346–2353 (2002).
- 41) Suzuki T., Moriki Y., Goto H., Tomono K., Hanano M., Watanabe J., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1351–1355 (2002).
- 42) Nakazawa Y., Okura T., Shimomura K., Terasaki T., Deguchi Y., *J. Pharm. Sci.*, **99**, 467–474 (2010).
- 43) Moriki Y., Suzuki T., Furuishi T., Fukami T., Tomono K., Watanabe J., *J. Drug Target.*, **13**, 53–59 (2005).
- 44) Suzuki T., Zaima C., Moriki Y., Fukami T., Tomono K., *J. Drug Target.*, **15**, 67–74 (2007).
- 45) Moriki Y., Suzuki T., Fukami T., Hanano M., Tomono K., Watanabe J., *Biol. Pharm. Bull.*, **27**, 932–935 (2004).
- 46) Suzuki T., Miyata M., Zaima C., Furuishi T., Fukami T., Kugawa F., Tomono K., *J. Pharm. Sci.*, **99**, 413–421 (2010).
- 47) Suzuki T., Ohmuro A., Miyata M., Furuishi T., Hidaka S., Kugawa F., Fukami T., Tomono K., *Biopharm. Drug Dispos.*, **31**, 243–252 (2010).