

# 創薬支援ツールとしての血液脳関門 *in vitro*再構成モデル (BBBキット)



○中川慎介<sup>1,4)</sup>、Mária A. Deli<sup>2,4)</sup>、田中邦彦<sup>1,4)</sup>、道具伸也<sup>3)</sup>、高田英友子<sup>3,4)</sup>、片岡泰文<sup>3,4)</sup>、丹羽正美<sup>1,4)</sup>

1)長崎大院・医歯薬・薬理1(医)、2)ハンガリーサイエンスアカデミー  
3)福岡大・薬・薬学疾患管理、4)ファーマコセル(株)



## 背景・目的

中枢に作用する候補薬物の98%以上が、血液脳関門 (BBB) の存在のために脳内に移行しない。

**新薬開発**

脳に作用する薬物  
抗認知症薬 (抗β分泌素)  
狂牛病関連治療薬 (プリオン)  
抗ウイルス薬 (タロイワシ、マブ)  
抗がん剤  
抗炎症薬  
統合失調症治療薬  
うつ病治療薬  
抗てんかん薬

新薬開発  
創薬の効率化  
候補薬物数の増加

薬物の脳内移行性の予測

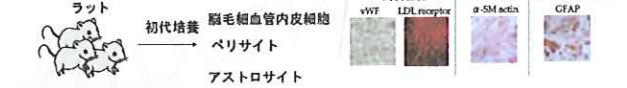
BBBキット

- 創薬過程の効率化
- 候補薬物数の増加

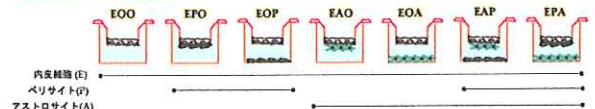
■ 抗認知症薬、狂牛病関連治療薬 (抗プリオン薬)、統合失調症治療薬など中枢神経作用薬の開発が急がれている。  
■ 薬物のBBB透過性は化学構造や分子量などから予測 判定できず、脳への移行には一定の法則性が無い。

## 方法

### Cell culture



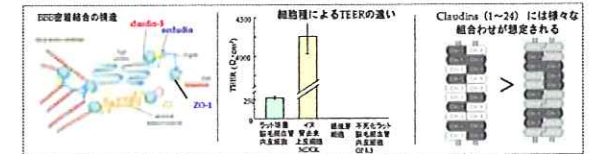
### 7種類のBBBキット



### タイトジャンクション機能の評価

経内皮 (上皮) 電気抵抗 (TEER)

TEERはイオンの移動の指標であり、その値が高いもの程タイトジャンクション機能が高いことを示している。

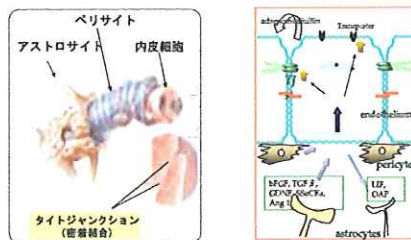


### 血液脳関門 (Blood-brain barrier; BBB)

血液脳関門の構成細胞  
脳毛細血管内皮細胞、  
周皮細胞(ペリサイト)  
アストロサイト

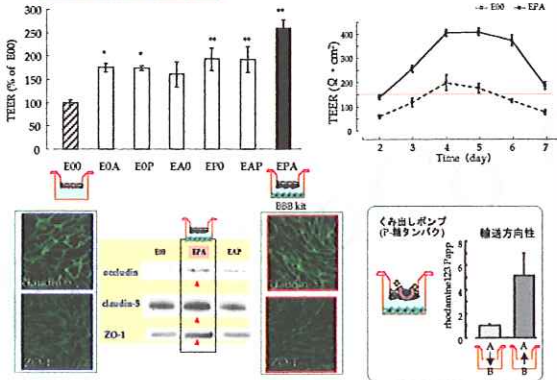
BBBキットの構築には、これら3種類の細胞による構築が重要である。

### BBBにおける細胞間クロストーク



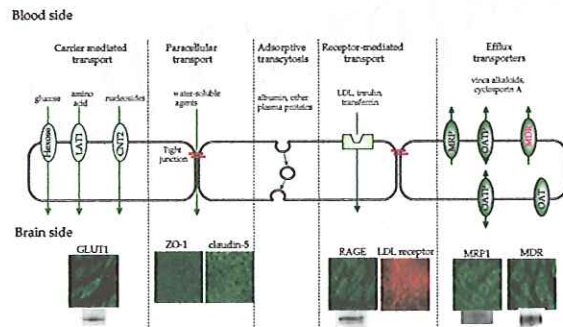
## BBBキットの機能検定

### BBBキットの関門機能検定



BBBキットは強固な関門機能を再現している

### BBBにおける物質輸送を調節するたんぱく質の発現



BBBは、遮断する機能だけでなく、必要な物質は選択的に脳内に取り込むシステムである。

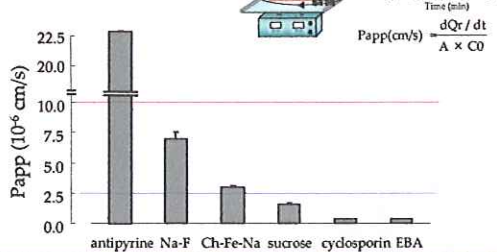
### 血液脳関門 *in vitro*再構成系モデル: BBBキット



## BBBキットの使用例

### 薬物脳内移行性検定

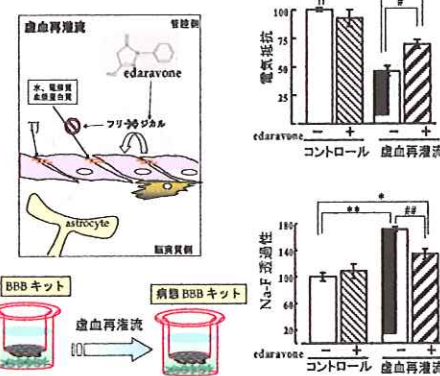
脳内移行性検定はBBBキットのインサート内側 (血管腔側) に化合物を入れ、一定時間後に内皮細胞及びペリサイトの層を通過し、ブレートのウェル内 (脳実質側) に漏れ出てきた化合物濃度を測定する。



### 新しい薬効の発見

虚血再灌流モデルを用いたBBB保護薬の検討

急性期脳梗塞治療薬エダラボンのBBB保護作用; 脳浮腫治療薬へ



## まとめ

BBBキットは、生体内でのBBB特性を保持した理想的な薬物脳内移行性検定装置である。

基礎研究や薬物の脳内移行性検定など幅広く用いることが出来る。

- 化合物 (イオン性、小分子・高分子化合物など) の輸送ならびに透過性検定
- バリア機能ならびに細胞極性
- エンドサイトーシス研究、化合物-受容体相互作用
- 共培養の影響: 細胞-細胞間、細胞-細胞 外基質間の相互作用検定
- 感染細胞研究: ウイルス、細菌、寄生虫 などの感染機序等

PharmaCo-Cell Company Ltd.

