

염기성 및 산성 약물의 혈액-뇌관문 투과에 관여하는 내인적 수송계

강 영 숙†

대웅제약 중앙연구소
(1992년 6월 16일 접수)

Role of Endogenous Transport Systems for the Transport of Basic and Acidic Drugs at Blood-Brain Barrier

Young-Sook Kang†

Research & Development Center, Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd.
Sungnam, Kyunggi-do 462-120, Korea

(Received June 16, 1992)

The endothelial cell of brain capillary called the blood-brain barrier (BBB) has carrier-mediated transport systems for nutrients and drugs. The mechanism of the BBB transport of basic and acidic drugs has been reviewed and examined for endogenous transport systems in BBB in WKY and SHRSP. Acidic drugs such as salicylic acid and basic drugs such as eperisone are taken up in a carrier mediated manner through the BBB via the monocarboxylic acid and amine transport systems. The specific dysfunction for the choline transport at the BBB in SHRSP would affect the function of the brain endothelial cell and brain parenchymal cell. The utilization of the endogenous transport systems of monocarboxylic acid and amine could be promising strategy for the effective drug delivery to the brain.

Keywords—BBB, Acidic drug, Monocarboxylic acid, Basic drug, Amine, Carrier-mediated transport system, SHRSP

최근 약제학에 있어서 약물의 특정조직으로의 표적화는 주목을 끌고 있는 분야이다. 즉 중추에 작용점을 가지고 있는 약물에 있어서 약제를 어떻게 효과적으로 뇌내로 보낼 것인가 등 drug delivery가 관심거리가 되고 있다. 중추신경계는 혈액-뇌관문과 혈액-뇌척수액관문이라고 하는 2종류의 관문에 의해 뇌세포외액의 조성을 일정하게 유지하고 있다. 또한 혈액-뇌관문은 혈액-뇌척수액관문의 5000배의 표면적을 가지고 있으며 약물의 중추 이행을 논의할 경우에 혈액-뇌관문 투과성은 중요한 지표가 되고 있다. 뇌모세혈관의 내피세포는 tight junction에 의해 서로 견고하게 결합하여 소위 혈액-뇌관문(blood-brain barrier, 이하 BBB로 약함)을 형성하고 있다.

더욱이 BBB에는 신경세포의 에너지원인 glucose나 각종의 아미노산 및 갑상선호르몬을 운반하는 수송계가 존재하고 있으며 뇌내의 항상성은 BBB의 선택적 물질수송에 의해 유지되고 있다.¹⁾

일반적으로 약물은 니코틴과 같은 지용성이 높은 약물만이 수동확산에 의해 뇌내로 들어 간다고 생각되어 왔는데, L-dopa²⁾나 baclofen³⁾ 등의 중성 아미노산이 담체수송계를 통하여 수송된다는 보고가 있으며 이러한 보고는 약물이 담체수송계를 통하여 BBB를 투과할 가능성을 나타내고 있다. 그러나 BBB에서 약물의 투과와 내인성 물질의 수송과의 관련성에 대해서는 아직 명확하게 되어 있지 않기 때문에 약물의 세포막 투과기구를 명확하게 하는

†현주소 : Department of Medicine, Division of Endocrinology and Brain Research Institute, Blood-Brain Barrier Laboratory, Los Angeles, California 90024, U.S.A.

것은 임상상 약물치료 뿐만 아니라 의약품개발에 있어서도 극히 중요하다. 또, 뇌졸중이나 뇌혈관장애에 대한 예방과 치료를 목적으로 강압약이나 뇌대사 부활약 등 여러가지 중추작용형 약물에 관한 연구가 오늘날 성행하고 있지만, 뇌혈관장애시에 있어서 내인성 물질 및 약물의 BBB 수송 또는 투과도의 변동에 대해서는 거의 보고되어 있지 않다. 병태시에 있어서 영양물질의 BBB에 있어서 수송능의 변화에 관한 연구는 드문드문 보이고 있다. 예를 들면, 만성고혈압증이나 저산소증에서는 glucose의 BBB 수송계의 활성이 저하하고^{4,5)} 또 ketone 혈증에서는 lactate 등의 monocarboxylic acid 수송계의 활성이 증가한다고 보고되고 있다.^{6,7)} 한편 만성고혈압증에서는 만성 아미노산의 수송계의 활성이 증가한다는 보고도 있다.⁸⁾ 그렇지만 자연발증적으로 생긴 뇌모세혈관장애에 있어서 내인성 물질의 BBB수송의 변동을 병적모델동물로서 검토한 예는 발견되지 않고 있다.

그래서 Kang 등⁹⁾은 중추작용을 가지고 있는 염기성 약물에 대해서는 아민의 BBB 수송계와의, 특히 아세틸콜린이나 인지질의 전구체로서 염기성 아민 구조를 가지고 있는 콜린의 혈액-뇌관문 수송계와의 관련성을, 산성 약물에 있어서는 살리실산이나 니코틴산과 monocarboxylic acid 유도체의 혈액-뇌관문 수송계와의 관련성^{10,11)}에 대해서 명확히 하였고, 사람의 본태성 고혈압증의 모델 동물로서 개발되어 병리학적 연구가 진행되고 있는 뇌졸중 이발증성 고혈압 자연발증 랫트¹²⁾를 이용하여 내인성 물질의 혈액-뇌관문 수송에 미치는 병태의 영향에 대하여 보고하였다.¹³⁾

아민 수송계를 통한 염기성 약물의 혈액-뇌관문 투과기구

약물의 중추작용은 약물의 혈액-뇌관문 투과성에 의하여 강하게 영향을 받는다. 약물의 지용성과 분자량은 혈액-뇌관문을 통과하는 약물의 수송확산에 대하여 중요한 물리화학적 성질¹⁴⁾이라는 것이 잘 알려져 있다. 한편 Tsuji 등은 β -락탐 항생물질¹⁵⁻¹⁸⁾ 및 L- α -methyl-dopa-L-phenylalanine¹⁹⁾과 같은 펩타이드계 약물, foscarnet,²⁰⁾ fosfomycin²¹⁾과 같은 산성 약물²²⁾의 수송에 있어서 plasma membrane의 내인성 물질에 대한 담체수송계의 역할을 명확히 하고 있다. 혈액-뇌관문에는 내인성 물질 또는 영양물질의

담체수송계가 존재하기 때문에 상기의 성과를 검토해 보면 이들 담체수송계중의 어느 것은 외인성 약물의 transporter로서 작용한다고 생각할 수 있다. 혈액-뇌관문에 있어서 지용성 약물의 특수수송에 관하여 몇가지 보고가 있지만,²³⁻²⁵⁾ 내인성 물질 또는 영양물질에 관한 담체수송계와의 관련성에 대해서는, L-dopa²⁾와 baclofen³⁾이 중성 아미노산 수송계를 통하여 수송된다는 보고 이외에는 아직 확실하게 되어 있지 않다. 그러나 콜린은 분자내에 positive charge를 가지고 있기 때문에 염기성 약물의 일부가 혈액-뇌관문에서 콜린의 수송계를 통하여 수송되는 것을 예측할 수 있다. 실제, 닭의 소장,²⁶⁾ 랫트의 소장,²⁷⁾ 랫트의 뇌 synaptosome²⁸⁾ 또는 랫트의 hepatocytes^{28,30)}에서의 콜린의 수송은 차아민, 네오스티그민, 아트로핀 등의 염기성 약물에 의해 저해되고 있다고 보고되어 있다. 이미 혈액-뇌관문에 있어서 콜린 수송계의 특성에 대하여 보고되어 있지만,³¹⁻³³⁾ 혈액-뇌관문을 투과하는 약물의 수송에 대한 콜린의 수송담체의 역할에 관해서는 아직 연구되어 있지 않다.

그래서 Kang 등은 염기성 약물이 콜린과 공통의 담체수송계를 통하여 혈액-뇌관문을 통과하는지 어떤지에 관하여 *in vivo* uptake 실험계와 *in vitro* uptake 실험계의 양면으로부터 검토를 행하였다.⁹⁾

Monocarboxylic Acid 수송계를 통한 산성 약물의 혈액-뇌관문 투과기구

지금까지 산성 약물의 혈액-뇌관문 투과성에 관한 연구는 별로 보이지 않고 있다. 니코틴산, 살리실산은 각각 항치매약 또는 진통약으로 사용되고 있는 중추작용형 약물로서 분자내에 카르복실기를 1개 가지고 있는 산성 약물이므로 더욱이 혈액중의 monocarboxylic acid 등은 뇌내로 uptake 되어 인지질로서 대사³⁴⁾되기 때문에 이들 산성 약물의 혈액-뇌관문수송과 monocarboxylic acid 수송과의 관련성을 검토하는 것은 흥미로운 일이다.

이 절에서는 *in vivo* 및 *in vitro* 실험계에서 산성 약물이 monocarboxylic acid의 수송계를 통하여 수송되는지에 대해서 내인성 monocarboxylic acid의 하나인 초산을 기질로서 선택하여 산성 약물의 혈액-뇌관문수송에 있어서의 역할과 산성 약물의 살리실산의 수송특성을 명백히 한 Kang 등¹⁰⁾과 Terasaki 등¹¹⁾의 보고를 기초로 하여 설명하기로 한다.

초산은 혈액-뇌관문에서 short-chain monocarboxylic acid의 담체수송계를 통하여 수송된다고 보고되어 있지만³⁵⁾ 그 특성에 대해서는 명확히 되어 있지 않다. 더욱이 이들 monocarboxylic acid의 pKa가 약 4.8로 pH 7.4의 생리적 조건하에서는 거의가 이온형으로서 존재한다. 그러므로 pH 변화에 의한 초산의 혈액-뇌관문 투과성에 대해서 검토가 되어야 하겠다. 니코틴산은 pKa 4.9의 카르복실기를 1개 가지고 있는 수용성 비타민이다. 또 항치매약으로서 중추작용을 나타내고 소장에서는 단순확산 또는 담체수송된다고 보고되어 있지만^{36,37)} 뇌에서는 어떠한 수송특성을 나타내는지에 대해서 보고되어 있지 않다. 그래서 그들은 우선 담체를 통하여 수송되는지에 대해서 농도의존성의 면을 검토하여 니코틴산이 담체에 의하여 수송되고 있음을 보고하였다. 또한 *in vitro*와 *in vivo* 실험 결과, valproic acid, 살리실산, 안식향산, 니코틴산 등의 monocarboxylic acid 화합물 또는 페니실린 G, 페니실린 V, 세파졸린 등의 β -락탐 항생물질은 [³H]acetic acid의 brain uptake를 유의하게 감소시키고 있음을 나타내었다.

한편, 콜린 및 페닐알라닌의 내인성 물질, 염기성 약물인 eperisone에 의한 [³H]acetic acid의 뇌내 uptake에 있어서 유의한 저하는 없었다. 또, [¹⁴C]salicylic acid의 uptake는 초산, L-젖산 등의 monocarboxylic acid와 valproic acid, 살리실산 등의 산성 약물, 페니실린 G, propicillin, 세파졸린 등의 β -락탐 항생물질의 존재에 의해 유의하게 감소되었다. 그러나 dicarboxylic acid인 succinic acid, tricarboxylic acid인 구연산, 염기성 약물인 eperisone, 콜린 및 페닐알라닌에 의해서는 영향을 받지 않았다. 이러한 결과로부터 산성 약물은 monocarboxylic acid의 담체수송계를 통하여 수송되는 것을 시사하고 있다. 또한 이것은 가토 choroid plexus에서 페니실린 G, salicylate가 monocarboxylic acid의 담체 수송계에 의해 수송된다고 Spector 등이 보고³⁸⁾한 수송특성과 대단히 유사하였다.

L-젖산 그 D-isomer 간의 저해효과의 차는 혈액-뇌관문에서 monocarboxylic acid에 대한 명확한 입체선택성을 나타내고 있다. 이 결과는 Oldendorf³⁹⁾와 Nemoto 등⁴⁰⁾이 lactate의 입체선택적인 혈액-뇌관문 수송을 나타낸 결과와 일치한다. 또한 이 실험에서 사용된 콜린과 염기성 약물 등이 [³H]acetic acid와

[¹⁴C]salicylic acid의 뇌추출율을 저해하지 않았던 것은 염기성 약물이 혈액-뇌관문에서 콜린의 수송담체를 통하여 수송된다는 것을 지지하고 있다.

[¹⁴C]Salicylic acid의 뇌추출율이 pH 4.0에서 가장 높고 pH 5.0, 6.0, 7.4에서 유의하게 낮다고 하는 현상은 [³H]acetic acid, [¹⁴C]nicotinic acid의 uptake에 있어서도 관측되었다. 이러한 salicylic acid의 pH 의존적인 수송의 결과는 L-lactate의 혈액-뇌관문 수송특성⁴¹⁾과 유사하다. Monocarboxylic acid의 pH 의존적인 혈액-뇌관문 수송은 pH-분배가설에 따른 단순확산에 의한 것이 아니라, proton 분배의존적 및 담체수송기구에 기인하는 것이 시사되었다.

니코틴산이 pH 분배가설에 따른 단순확산에 의해 소장에 수송된다는 Elbert 등의 보고⁴²⁾에 대하여 Tsuji 등²²⁾은 [³H]acetic acid 및 [¹⁴C]nicotinic acid의 소장의 수송이 pH 의존적이고 proton 공수송의 능동수송계를 통한다고 하는 새로운 기전을 제시하였다. 그러나 이 연구에서 얻어진 monocarboxylic acid의 혈액-뇌관문에서의 uptake가 산성 pH에서 촉진된다는 것에 대한 상세한 기전과 그 생리학적인 의미는 금후 배양세포계 등에 의하여 명확하게 밝혀져야 될 것이다.

이상 Kang 등¹⁰⁾은 살리실산, 안식향산, 니코틴산, valproic acid, β -락탐 항생물질 등이 혈액-뇌관문을 monocarboxylic acid 수송계를 통하여 담체수송되고 있고, 또 이 담체계는 산성 pH에서 가장 효과적으로 작용한다는 것을 밝히고 있다.

정상 및 뇌혈관 장애 랫트에 있어서 내인성 물질의 혈액-뇌관문 투과기구

뇌장해시에 있어서 생기는 혈액-뇌관문 투과성의 변화는 수송에 대한 선택적인 변화와 일반 조직학적 변화에 의해 생긴다. 전자현미경의 발달에 따라, 뇌장해시에 있어서 조직학적 변화는 비교적 넓게 연구되어 왔지만, 뇌장해시에 기인하는 혈액-뇌관문의 선택적인 변화, 즉 영양물질 및 물 등의 투과성에 관한 연구는 명백히 밝혀져 있지 않다. 뇌모세혈관 장해시에 있어서 혈액-뇌관문의 물질투과성에 대하여, 허혈성 뇌부종에 있어서 Na⁺의 투과성에 관한 보고⁴³⁾나 알부민의 투과성에 관한 보고⁴⁴⁾ 등이 있지만 이들의 거의가 정상동물을 외부적으로 산소공급 또는 혈류속도 등을 변화시킨 실험계를 이용한 것이고 본태성 병태의 모델 동물을 이용한 뇌모세

혈관 장해계에서 평가한 예는 없다. 특히 뇌모세혈관 장해를 시초로 한 병에는 장기간 약물이 투여되기 때문에 임상상, 약물치료에 있어서도 뇌모세혈관 장해시 혈액-뇌관문 투과기능에 미치는 영향을 명백히 하는 것은 중요하다. 그래서 본 절에서는 자연발생적으로 생긴 뇌모세혈관 장해의 모델 동물을 이용하여 영양물질의 담체수송계 및 약물의 수송의 변화에 대하여 논하겠다.

뇌졸중이발증성 자연발증고혈압 랫트(SHRSP)⁴⁵⁾는 사람의 본대성 고혈압증의 최량의 모델로서 가장 널리 이용되고 있다. 병리학적, 형태학적인 면에 있어서 SHRSP는 잘 연구되어 있지만, SHRSP의 뇌모세혈관의 생리생화학적인 변화에 관한 연구는 거의 발견되고 있지 않다. 혈액-뇌관문의 기능은 저산소증, 혈압, 뇌혈류속도 등에 의해 영향을 받기 때문에⁴⁶⁾ SHRSP에 있어서 혈액-뇌관문의 수송기능의 변화를 조사하는 것은 흥미로운 일이다. 혈액-뇌관문은 뇌모세혈관과 동맥내피세포에 의해 구성되어 영양물질의 수송계를 가지고 있고⁴⁷⁾ 뇌내의 신경전달물질의 전구체나 세포구성성분을 순환혈액으로부터 uptake하고 있다.⁴⁸⁾ 특히 아세틸콜린이나 막구성성분의 포스포티딜콜린의 전구체^{49,50)}인 콜린의 뇌내 농도는 콜린이 뇌내에서 생합성되지 않기 때문에 혈장중 콜린 농도와 혈액-뇌관문에서 콜린의 수송에 의해 변화를 받는다.⁵¹⁾ 따라서 혈액-뇌관문에서 콜린 수송계의 차이는 중추신경계의 정상기능에 영향을 미치리라 생각된다. Kang 등¹³⁾은 뇌졸중 발생 이전의 8주령의 SHRSP와 정상 WKY계 랫트 사이에서 혈액-뇌관문에서 염기성 약물의 수송에 관여하는 콜린의 담체수송계 및 산성 약물의 수송에 관여하는 monocarboxylic acid 수송계 등의 내인적 수송계에 생화학적인 차가 있는지 없는지를 검토하였다.

In vivo 실험계에서 혈액-뇌관문의 콜린 및 monocarboxylic acid 등 내인성 물질의 수송을 SHRSP와 WKY 간에 검토하였는데 sucrose로 측정된 혈관내 용적은 WKY와 SHRSP에서 차가 없었다. 이것은 SHRSP에 있어서 12주령 이하에서는 뇌졸중과 비정상적 뇌혈관 병소를 가지고 있지 않다는 보고⁵²⁾를 고려하면 혈관내 용적에 차가 없다고 하는 결과는 8주령의 SHRSP에서는 혈액-뇌관문이 조직학적으로는 정상기능을 가지고 있다는 것을 시사하고

있다.

또, 콜린 수송의 농도 의존성의 해석결과로부터 SHRSP의 혈액-뇌관문에서 콜린의 투과성이 유의하게 감소한 것은 수송계에 대한 친화성의 차가 아니라, 최대수송속도의 감소에 기인하는 것으로 보고하였다. 최근 Mooradian은 스트렙토조토신 처리 당뇨병 랫트⁵³⁾와 노령 랫트⁵⁴⁾에 있어서 혈액-뇌관문의 콜린 수송에서 최대속도의 유의한 감소를 보고하고 있다. 노화 및 당뇨병 환자에 있어서 기억력과 같은 중추신경계의 기능저하를 나타낸다⁵⁵⁾는 것이 알려져 있기 때문에 콜린 수송능의 저하와 관련시키면 흥미로운 일이다. 현재로서는 고혈압과 중추신경계의 기능저하의 상호관계가 아직 확실치 않아 있지만, SHRSP에서 감소하고 있는 혈액-뇌관문의 콜린 수송은 당뇨병 랫트와 노령 랫트와 같이 중추신경계의 기능에 영향을 미친다고 생각되어진다.

혈액-뇌관문의 콜린의 수송과정은 뇌에 있어서 콜린 대사의 율속단계이기 때문에 뇌세포간액중 콜린의 농도는 혈액-뇌관문에서의 콜린 수송계의 기능저하와 혈장중 콜린의 농도변화에 의해 영향을 받을 것이 예상된다. 최근 뇌미소투석법은 뇌세포 외액중의 신경전달물질, 아미노산 등을 측정하기 위하여 개발되어,⁵⁶⁾ 동물을 살아 있는 채로 측정할 수 있다는 이점이 있기 때문에 SHRSP와 WKY간의 해마부근의 뇌세포간액중의 콜린의 농도차를 검토하기 위하여 적용되었다.

해마는 혈액-뇌관문이 많이 존재하는 대뇌피질에 가까운 장소이고, 이 영역에서의 콜린의 농도는 혈액-뇌관문의 콜린의 수송기능을 잘 반영한다. Ungerstedt⁵⁷⁾가 지적한 "injury release" 즉, 투석을 시작한 최초의 30분간은 그후의 기간에 비해 투석액중의 콜린의 농도가 높아지는 현상이 나타났다. 그러나 투석 30분에서부터 10분 간격으로 60분까지의 투석액중 콜린의 농도에는 각 채취기간 중의 콜린의 농도차에 유의한 차가 없었지만, SHRSP에 있어서는 이 농도의 현저한 저하가 관측되었다.

SHRSP와 WKY간에 인정된 V_{max}/K_m 비와 뇌투석액중의 콜린 농도비가 매우 근사하다는 결과가 얻어진 것은 주목할 가치가 있다. 콜린은 뇌에서 생합성이 불가능하고,⁵⁰⁾ 아세틸콜린과 포스포티딜콜린과 같은 막인지질의 전구체로서 이용되고 있다.⁴⁹⁾

더욱이 뇌세포외액 중에 콜린의 농도가 불충분하면 아세틸콜린은 포스파티딜콜로부터 제공될 수도 있다.⁵⁸⁾ 이와 같이 뇌세포 간액중의 콜린의 농도의 감소는 아세틸콜린과 포스파티딜콜린 농도의 감소에 원인이 있다고 볼 수 있다. 현재 뇌모세혈관의 plasma membrane에 있어서 포스파티딜콜린의 함량에 관한 보고는 없지만 Kang 등¹³⁾이 보고한 결과는 고혈압자연발증 랫트에 있어서 적혈구의 막유동성이 감소하고 있다는 보고⁵⁹⁾와 관련성이 있다고 생각된다. 한편, 포스파티딜콜린의 전구체가 되는 메치오닌의 섭취⁶⁰⁾가 SHRSP에 있어서 뇌졸중의 예방에 효과적이라는 보고가 있다.⁶¹⁾ 고혈압이 뇌졸중에 대한 중요한 전신성 위험인자중의 하나⁶²⁾라고 알려져 있지만, 보고된 SHRSP에 있어서 발견된 콜린의 혈액-뇌관문 수송체의 특이적 기능저하는 뇌졸중에 있어서 병리적 원인의 하나가 될 것이다.

혈액-뇌관문에는 영양물질에 대한 다수의 특수수송체가 있다고 알려지고 있다.⁵¹⁾ 중성 아미노산과 D-glucose는 뇌대사에 관여하는 전구체와 에너지원으로서 각각 이용되고 있기 때문에, 또 산성약물의 수송에 관여하고, D-glucose의 대사에 관여하는 인지질이 되는 monocarboxylic acid 등, 이들의 수송체의 기능에 관해서도 저하하고 있는지 어떤지를 검토하는 것은 중요하다. 페닐알라닌, D-glucose 및 3-O-methyl-D-glucose 또 초산의 혈액-뇌관문 투과성이 WKY와 SHRSP에서 차가 없다는 결과는 적어도 SHRSP의 혈액-뇌관문은 뇌모세혈관의 luminal 측에 중성 아미노산과 hexose 및 monocarboxylic acid에 대한 정상 수송체를 가지고 있다는 것을 시사했다.

SHRSP가 사람의 질병의 병인적 유사성으로 인해 사람의 뇌졸중에 대한 적당한 동물 모델로서 인정되고 있기 때문에,⁴⁵⁾ 사람의 혈액-뇌관문에 있어서 콜린 수송이 감소하고 있는지 어떤지는 대단히 흥미로운 점이다. 최근 뇌졸중이나 뇌혈관장애에 대한 예방과 치료를 목적으로 감압약이나 뇌대사 부활약 등의 개발이 활발하게 이루어지고 있지만, 뇌혈관장애시의 약리작용과 약물의 뇌내이행성의 평가에 있어서, 혈액-뇌관문 수송기구의 병태변화를 고려해야 할 필요가 있다.

맺음말

Kang 등의 연구는 약물의 혈액-뇌관문투과가 어떠한 기구에 의해 일어나는 것인지를 내인적 수송체의 관여와 병태에 의한 변화의 관점으로부터 명백히 하였다.

중추 작용형 염기성 및 산성 약물의 혈액-뇌관문의 투과는 그 약물의 pKa에 따라 관여하는 수송체나 친화성에 차이가 있지만, 본 연구에서 이용한 어느 약물에 있어서도 혈액-뇌관문에 존재하는 수송담체를 통하여 이행한다는 것이 명백해졌다. 이것으로부터 종래에 지용성 분배에 따라 즉, 유/수 분배계수가 0.03 이상⁶³⁾이고 저분자이면 뇌에 이행된다고 생각되어 왔던 약물이 담체를 통하여 막투과가 일어나고 있다는 것을 시사할 수 있다.

뇌모세혈관에는 혈액에 접해 있는 luminal membrane과 뇌세포 외액에 접하고 있는 abluminal membrane이 있다. 우선, 약물이 혈액으로부터 뇌에 uptake되는 기구를 명백하게 하기 위해, brain uptake index 법⁶⁴⁾을 이용한 *in vivo* uptake 실험계에서 아민 수송체의 대표적인 물질로서 알려지고 있는 콜린의 수송에 대한 염기성 약물의 수송을 검토하였다. 더욱이 막에 대한 결합 및 대사 등에 의한 영향이 무시될 수 있는 *in vitro* 실험계에서 단리한 소의 뇌모세혈관⁶⁵⁾에서의 [³H]choline의 uptake에 대하여 *in vivo* 실험계와 같은 저해효과가 얻어졌을 뿐만 아니라, 염기성 약물 eperisone은 경합적인 저해형식을 나타내었다. 한편, 산성 약물에 있어서는 monocarboxylic acid 수송체를 통하여 이행되는 것이 알려진 초산의 수송과 약물수송과의 관련성에 대해서 검토하였다.

또한, 뇌졸중발증 이전의 8주령의 SHRSP를 이용하여 혈액-뇌관문에서의 내인성 물질수송체의 변화에 대해서 정상 랫트 WKY계(8주령)와 비교 검토하였다. 그 결과, SHRSP에서 콜린의 수송기능이 현저하게 저하하고 있는 것을 발견해 내었다. 따라서 뇌졸중의 치료 또는 중추에 관한 질병에 약물을 투여하는 경우에는 병태에 의한 콜린 담체수송체의 기능저하 등을 충분히 고려하지 않으면 안된다.

이상, 내인성 물질의 수송체에 대한 약물의 저해효과 및 약물의 수송에 미치는 내인성 물질의 저해양식을 관측하므로써 혈액-뇌관문에서의 약물의 수송특성과 내인성 물질 수송과의 사이에 관련성이 있는 것을 처음으로 발견해 내었다. 금후는 plasma

membrane vesicle의 조제, 배양세포에 의한 특정 막에의 수송특성, 수송담체 자체의 단리, characterization 등에 의하여 담체수송의 실증이 필요하겠다. 그러나 여기에서 얻어진 지견은 약물의 뇌세포의 이행성의 평가나 병태시에 있어서의 약물의 약리작용의 예측 등에 공헌하리라 믿는다.

문 헌

- 1) G.W. Goldstein and A.L. Betz, The blood-brain barrier, *Science*, **76**, 28-38 (1986).
- 2) A. Bertler, B. Flack, C. Owmman and E. Rosengren, The localization of monoaminergic blood-brain barrier mechanisms, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 369-385 (1986).
- 3) J.B.M.M. van Bree, K.L. Audus and R.T. Borchartdt, Carrier-mediated transport of baclofen across monolayers of bovine brain endothelial cells in primary culture, *Pharm. Res.*, **5**, 369-371 (1988).
- 4) A.L. McCall, W.R. Millington and R.J. Wurtman, Metabolic fuel and amino acid transport into the brain in experimental diabetes mellitus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 5406-5410 (1982).
- 5) A.L. Bertz, D.D. Gilboe and L.R. Drewes, Effects of anoxia on net uptake and unidirectional transport of glucose into the isolated dog brain, *Brain Res.*, **67**, 307-316 (1974).
- 6) J.E. Cremer, L.D. Braun and W.H. Oldendorf, Changes during development in transport processes of the blood-brain barrier, *Biochim. Biophys. Acta*, **448**, 633-637 (1976).
- 7) T.J. Moore, A.P. Lione, M.C. Sugden and D.M. Rrgen, β -Hydroxy-butyrate transport in rat brain: developmental and dietary modulations, *Am. J. Physiol.*, **230**, 619-630 (1976).
- 8) P. Hatzinkolaou, P. Brecher and H. Gravras, Chronic hypertension increases tyrosine transport across the blood-brain barrier in the rat, *Life Sci.*, **29**, 1657-1660 (1981).
- 9) Y.S. Kang, T. Terasaki, T. Ohnishi and A. Tsuji, *In vivo* and *in vitro* evidence for a common carrier mediated transport of choline and basic drugs through the blood-brain barrier, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 353-360 (1990).
- 10) Y.S. Kang, T. Terasaki and A. Tsuji, Acidic drug transport *in vivo* through the blood-brain barrier. A role of the transport carrier for monocarboxylic acids, *J. Phamacobio-Dyn.*, **13**, 158-163 (1990).
- 11) T. Terasaki, Y.S. Kang, T. Ohshini and A. Tsuji, *In vitro* evidence for a carrier mediated transport of acidic drugs through the blood-brain barrier. A role of the transport systems for monocarboxylic acid, *J. Pharm. Pharmacol.*, **43**, 172-176 (1991).
- 12) Y. Yamori, A. Nagaoka and K. Okamoto, Importance of genetic factors in stroke: An evidence obtained by selective breeding of stroke-prone and -resistant SHR, *Jap. Circ. J.*, **38**, 1095-1100 (1974).
- 13) Y.S. Kang, T. Terasaki and A. Tsuji, Dysfunction of choline transport system through blood-brain barrier in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **13**, 10-19 (1990).
- 14) E.M. Cornford, The blood-brain barrier, a dynamic regulatory interface, *Mol. Physiol.*, **7**, 219-260 (1985).
- 15) E. Nakashima, A. Tsuji, S. Kagatani and T. Yamana, Intestinal absorption mechanism of amino- β -lactam antibiotics. III. Kinetics of carrier-mediated transport across the rat small intestine *in situ*, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **7**, 452-464 (1984).
- 16) E. Nakashima, A. Tsuji, H. Mizuno and T. Yamana, Kinetics and mechanism of *in vitro* uptake of amino- β -lactam antibiotics by rat small intestine and relation to the intact-peptide transport system, *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3345-3352 (1984).
- 17) A. Tsuji, I. Tamai, H. Hirooka and T. Terasaki, β -Lactam antibiotics and transport via the dipeptide carrier system across the intestinal brush-border membrane, *Biochem. Pharmacol.*, **36**, 565-567 (1987).
- 18) A. Tsuji, T. Terasaki, I. Tamai and H. Hirooka, H^+ gradient-dependent and carrier-mediated transport of cefixime, a new cephalosporin antibiotic, across brush-border membrane vesic-

- les from rat small intestine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **241**, 594-601 (1987).
- 19) Tsuji, I. Tamai, M. Nakanishi and G. L. Amidon, Mechanism of absorption of the dipeptide α -methyl-dopa-phe in intestinal brush-border membrane vesicles, *Pharm. Res.*, in press.
 - 20) A. Tsuji and I. Tamai, Na⁺ and pH dependent transport of foscarnet via the phosphate carrier system across intestinal brush-border membrane, *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 1019-1022 (1989).
 - 21) T. Ishizawa, A. Tsuji, I. Tamai, T. Terasaki, K. Hosoi and S. Fukatsu, Sodium and pH dependent carrier-mediated transport of antibiotic, fosfomycin in the rat intestinal brush-border membrane, *J. Pharmacobio-Dyn.*, in press.
 - 22) M.T. Simanjuntak, I. Tamai, T. Terasaki and A. Tsuji, Carrier-mediated uptake of nicotinic acid by rat intestinal brush-border membrane vesicles and relation to monocarboxylic acid transport, *J. Pharmacobio-Dyn.*, in press.
 - 23) W.M. Pardridge, R. Sakiyama and G. Fierer, Blood-brain barrier transport and brain sequestration of propranolol and lidocaine, *Am. J. Physiol.*, **247**, R582-R588 (1984).
 - 24) A. Kurihara, H. Suzuki, Y. Sawada, Y. Sugiyama, T. Iga and M. Hanano, Uptake of propranolol by microvessels isolated from bovine brain, *J. Pharm. Sci.*, **76**, 759-764 (1987).
 - 25) W.M. Pardridge, R. Sakiyama and G. Fierer, Transport of propranolol and lidocaine through the rat blood-brain barrier. Primary role of globulin-bound drug, *J. Clin. Invest.*, **71**, 900-908 (1983).
 - 26) G.R. Herzberg and J. Lerner, Intestinal absorption of choline in the chick, *Biochim. Biophys. Acta*, **307**, 234-242 (1973).
 - 27) H. Tsubaki and T. Komai, Intestinal absorption of choline in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, 571-579 (1987).
 - 28) H.I. Yamamura and S.H. Snyder, High affinity transport of choline into synaptosomes of rat brain, *J. Neurochem.*, **21**, 1355-1374 (1973).
 - 29) K. Yoshioka, Some properties of the thiamine uptake system in isolated rat hepatocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, **778**, 201-209 (1984).
 - 30) K. Yoshioka, H. Nishimura, M. Himukai and A. Iwashima, The inhibitory effect of choline and other quaternary ammonium compounds on thiamine transport in isolated rat hepatocytes, *Biochim. Biophys. Acta*, **815**, 499-501 (1985).
 - 31) I. Diamond, Choline metabolism in brain. The role of choline transport and the effects of phenobarbital, *Arch. Neurol.*, **24**, 333-339 (1971).
 - 32) W.H. Oldendorf and L.D. Braun, [³H]Tryptamine and ³H-water as diffusible internal standards for measuring brain extraction of radiolabeled substances following carotid injection, *Brain Res.*, **113**, 219-224 (1976).
 - 33) E.M. Cornford, L.D. Braun and W.H. Oldendorf, Carrier mediated blood-brain barrier transport of choline and certain choline analogs, *J. Neurochem.*, **30**, 299-308 (1978).
 - 34) J.J. Spitzer, CNS and fatty acid metabolism, *Physiologist*, **16**, 55-68 (1973).
 - 35) W.H. Oldendorf, Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short chain monocarboxylic organic acids, *Am. J. Physiol.*, **224**, 1450-1453 (1973).
 - 36) F. Sadoogh-Abasian and D.F. Evered, Absorption of nicotinic acid and nicotinamide from rat small intestine *in vitro*, *Biochim. Biophys. Acta*, **598**, 385-391 (1980).
 - 37) K.R. Fox and C.A.M. Hogben, Nicotinic acid active transport by *in vitro* bullfrog small intestine, *Biochim. Biophys. Acta*, **332**, 336-340 (1974).
 - 38) R. Spector and A. V. Lorenzo, The effect of salicylate and probenecid on the cerebrospinal fluid transport of penicillin, aminosalicic acid and iodide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **188**, 55-65 (1974).
 - 39) W.H. Oldendorf, Blood-brain barrier permeability to lactate, *Europ. Neurol.*, **6**, 49-55 (1971/72).
 - 40) E.M. Nemoto and J.W. Severinghaus, Stereospecific permeability of rat blood-brain barrier to lactic acid, *Stroke*, **5**, 81-84 (1974).
 - 41) W.H. Oldendorf, L. Braun and E. Cornford, pH dependence of blood-brain barrier permeability

- lity to lactate and nicotine, *Stroke*, **10**, 577-581 (1979).
- 42) J. Elbert, H. Daniel and Rehner, Intestinal uptake of nicotinic acid as a function of microclimate-pH, *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, **56**, 85-93 (1986).
 - 43) W.D. Lo, A.L. Betz, G.P. Schielke and J.T. Hoff, Transport of sodium from blood to brain in ischemic brain edema, *Stroke*, **18**, 150-157 (1987).
 - 44) O. Goth, T. Asano, T. Koide and K. Takakura, Ischemic brain edema following occlusion of the middle cerebral artery in the rat. I: The time courses of the brain water, sodium and potassium contents and blood-brain barrier permeability to ¹²⁵I-Albumin, *Stroke*, **16**, 101-109 (1985).
 - 45) Y. Yamori, R. Horie, H. Handa, M. Sato and M. Fukase, Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans, *Stroke*, **7**, 46-53 (1976).
 - 46) W.M. Pardridge, Cerebral vascular permeability status in brain injury, Central Nervous System trauma Status Report, ed. by D.P. Becker and J.T. Povlishock, Nincds, Bethesda, 503-512 (1985).
 - 47) W.M. Pardridge, Brain metabolism: A perspective from the blood-brain barrier, *Physiol. Rev.*, **63**, 1481-1535 (1983).
 - 48) E.L. Chohen and R.J. Wurtman, Brain acetylcholine: Control by dietary choline, *Science*, **191**, 561-562 (1976).
 - 49) B. Sparf, On the turnover of acetylcholine in the brain: An experimental study using intravenously injected radioactive choline, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, **397**, 1-47 (1973).
 - 50) J.K. Blusztajn and R. J. Wurtman, Choline and cholinergic neurons, *Science*, **221**, 614-620 (1983).
 - 51) W.M. Pardridge and W.H. Oldendorf, Transport of metabolic substrates through the blood-brain barrier, *J. Neurochem.*, **28**, 5-12 (1977).
 - 52) M. Tagami, Y. Nara, A. Kubota, T. Sunaga, H. Maezawa, H. Fujino and Y. Yamori, Ultrastructural characteristics of occluded perforating arteries in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Stroke*, **18**, 733-740 (1987).
 - 53) A.D. Mooradian, Blood-brain barrier choline transport is reduced in diabetic rats, *Diabetes*, **36**, 1094-1097 (1987).
 - 54) A.D. Mooradian, Blood-brain barrier transport of choline is reduced in the aged rat, *Brain Res.*, **440**, 328-332 (1988).
 - 55) R.T. Bartus, R.L. Dean, B. Beer and A.S. Lipppa, The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction, *Science*, **217**, 408-417 (1982).
 - 56) J. Lerma, A.S. Herranz, O. Herreras, V. Abaira and R. Martin Del Rio, *In vivo* determination of extracellular concentration of amino acids in the rat hippocampus. A method based on brain dialysis and computerized analysis, *Brain Res.*, **384**, 145-155 (1986).
 - 57) U. Ungerstedt, Measurement of neurotransmitter release by intracranial dialysis, "Measurement of neurotransmitter release *in vivo*", ed. by C.A. Marsden, John Wiley & Sons, Chichester, New York, 1984, pp.81-105.
 - 58) J.C. Maire and R.J. Wurtman, Effects of electrical stimulation and choline availability on the release and contents of acetylcholine and choline in superfused slices from rat striatum, *J. Physiol. Paris*, **80**, 189-195 (1985).
 - 59) S.N. Orlov, P.V. Gulak, I.S. Litvinov and Y.V. Postnov, Evidence of altered structure of the erythrocyte membrane in spontaneously hypertensive rats, *Clin. Sci.*, **63**, 43-45 (1982).
 - 60) W.M. Pardridge, T.L. Moeller, L.J. Mietus and W.H. Oldendorf, Blood-brain barrier transport and brain sequestration of steroid hormones, *Am. J. Physiol.*, **239**, E96-E102 (1980).
 - 61) Y. Yamori, R. Horie, H. Tanase, K. Fujiwara, Y. Nara and W. Lovenberg, Possible role of nutritional factors in the incidence of cerebral lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Hypertension*, **6**, 49-53 (1984).
 - 62) Y. Yamori and R. Horie, Experimental studies on the pathogenesis and prophylaxis of stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR) (2) Prophylactic effect of moderate control of blood pressure on stroke, *Jap. Cir.*

- J.*, **39**, 616-621 (1975).
- 63) W.H. Oldendorf, Lipid solubility and drug penetration of the blood-brain barrier (38444), *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **147**, 813-816 (1974).
- 64) W.H. Oldendorf, Measurement of brain uptake of radio-labeled substances using a tritiated water internal standard, *Brain Res.*, **24**, 372-376 (1970).
- 65) W.M. Pardridge, J. Eisenberg and T. Yamada, Rapid sequestration and degradation of somatostatin analogues by isolated brain microvesicles, *J. Neurochem.*, **44**, 1178-1184 (1985).