

論文調査

前田 修作

2022 年 11 月 14 日

1 The need for mathematical modelling of spatial drug distribution within the brain Vendel(2019)

1.1 Introduction

血液脳関門 (BBB) は血液と脳を隔てている。BBB は、脳毛細血管の壁を構成する脳毛細血管内皮細胞によって形成されています。隣接する脳毛細血管内皮細胞の間にはタイトジャンクションと呼ばれる多タンパク質複合体が存在し、細胞間を封鎖することで細胞間の拡散を制限している。さらに、BBB を介した輸送は、脳毛細血管内皮細胞に存在するトランスポーターやヘルパー分子によって影響を受け、化合物を血液から脳へ、あるいは脳から血液へ移動させる。その結果、脳内の薬物濃度時間プロファイルは、血中濃度とは大きく異なる場合がある [1]。いったん脳に入った薬物は、拡散、脳細胞外液 (ECF) のバルクフロー、細胞外交換、脳脊髄液 (CSF) のバルクフロー、代謝といった分布と排泄のプロセスを経ることになる。さらに、薬物は特異的な結合部位 (標的) と非特異的な結合部位 (脳組織成分) に結合する可能性がある。その結果、脳内の薬物濃度時間プロファイルは血中濃度とは大きく異なり [1]、また、脳内の薬物濃度時間プロファイルには局所的な差異が生じる可能性がある。中枢神経系における薬物効果は、薬物の標的部位における濃度時間プロファイルによって決定されるため、脳内の局所的な濃度時間プロファイルは非常に重要である。薬物が標的となる部位に十分な濃度と時間で分布し、最適に作用して所望の効果を発揮する必要がある。したがって、薬物の効果を予測するためには、脳内標的部位分布の定量的な把握が必要である。しかし、ヒトの脳はサンプリングができないため、薬物の濃度-時間プロファイルの測定は非常に制限されている。数理モデルは、脳内の薬物分布を支配するプロセスの影響を記述し、理解するのに役立つツールである。さらに、脳内の薬物空間分布の直接測定が制限される一方で、数理モデルによって脳内の薬物の空間分布を予測することができる。脳内薬物分布を適切に予測するためには、脳内薬物の濃度時間プロファイルを支配する上記のすべての要因を数理モデルに含める必要がある。しかし、現在のところ、既存のモデルは、これらのプロセスのうちの 1 つまたはいくつかに焦点を合わせているだけである。本総説の目的は、脳内薬物分布のモデル化に関する現状を概観し、脳内薬物局所分布のより完全な記述を可能にする新しい手法の必要性を明らかにすることにある。まず、脳内薬物分布に影響を与える要因についてまとめる (Factors affecting drug distribution within the brain)。次に、化合物の脳内および脳内分布に関する現在利用可能なモデルと、これらの 2 つ以上の側面を統合したモデルについて概観する (「薬物の脳内局所分布に関する既存のモデル」)。最後に、「脳内薬物空間分布に関する定型数理モデルの必要性」の中で、脳内

薬物分布の予測を改善するための包括的モデルを開発するために、現在のモデルをどのように改善または組み合わせることができるかを論じている。

1.2 Factors affecting drug distribution within the brain

薬物の脳内分布は、薬物が標的分子と結合し、効果を発揮できる局所濃度を決定する。脳内の薬物分布は、脳の構造的特性と薬物の構造的特性の両方が影響する。本章では、まず脳特異的な性質と薬物特異的な性質について説明する。次に、脳内における薬物の局所分布に影響を与えるプロセスについて説明する。これらの過程は、脳特異的な性質と薬物特異的な性質の両方に依存する。最後に、薬物分布の空間的変動が、脳内薬物濃度時間分布の空間的差異にどのようにつながるかを論じる。

1.3 Brain - specific properties

脳特性は、脳の構造的な特性である。脳内での薬物分布に最も重要な構造的特性を Fig.1 に示した。血液は、脳の前部または後部から供給される動脈によって脳に供給される。動脈は、より細かい脳毛細血管に枝分かれしている。脳毛細血管のレベルでは、血液と脳組織の間で化合物の交換が行われる。脳毛細血管内の血液は、BBB によって脳組織と隔てられている (図 1a)。脳毛細血管は再び結合して静脈となり、そこから血液は脳から心臓に運ばれる。脳組織 (脳実質) は、脳細胞外液と脳細胞から構成されている。脳細胞外液は細胞を取り囲み、脳組織内を循環している。CSF は、くも膜下腔、脳室、脊椎の間を循環している (図 1)。血液は、血液-CSF 関門 (BCSFB) と血液-くも膜関門によって CSF と分離されている。血液 CSF 関門は、脳毛細血管内の血液と脳室内の CSF の間に存在する (図 1b)。血液くも膜関門は、硬膜の血液とくも膜下腔の CSF の間に位置している (図 1c)。脳全体には、内因性化合物 (体内由来) および外因性化合物 (体外由来) の結合部位が多数存在する。また、脳内に存在する代謝酵素が物質を化学的に変換し、新しい分子を作り出すこともある。以下では、脳血管網、脳関門、脳組織 (脳内 ECF と脳細胞を含む)、髄液、脳内液の動き、結合と代謝の特性について紹介する。

1.4 The brain vascular network

脳には、広範な血管網が張り巡らされ、酸素と栄養を供給している (図 2 左)。脳表面には、酸素と栄養を脳に運ぶ太い動脈と静脈が灌流されている (図 2 中)。太い脳動脈は細かい細動脈に分岐して脳皮質を貫通し、脳毛細血管床からなる脳微小循環に合流する (Fig.2、右)。毛細血管床を構成する脳毛細血管は、脳組織の周囲を取り囲んでいる。老廃物は、静脈によって毛細血管床から運び出される。静脈は、血液とその中の老廃物を心臓に戻す静脈に合流する。脳毛細血管は大きな表面積を持ち、脳組織と酸素や栄養素の交換を行う主要な場所である [2]。脳毛細血管網は非常に密であり、各神経細胞は独自の毛細血管で灌流されていると推定される [3]。ラット脳における毛細血管間の平均距離は約 50 μm しかありません [4-7]。脳毛細血管は、次節で説明する脳関門によって脳から分離されている。

1.5 The barriers of the brain

脳毛細血管内の血液と脳を隔てる 3 つのバリアが知られている。

1. 脳毛細血管内の血液と、脳内 ECF や脳細胞などの脳組織とを隔てている BBB。
2. 脳毛細血管内の血液と脳室内の髄液を分離する「BCSFB」。
3. 硬膜の血管内の血液とクモ膜下腔の髄液を分離する血液クモ膜関門（図 1 参照）。

1.6 BBB

BBB は、毒性物質や有害物質の流入から脳を保護している [8]。さらに、イオン、分子、白血球の脳への出入りを制御することで、脳の恒常性維持に役立っている [9]。BBB は血液と脳を隔てており、脳毛細血管の壁を構成している脳内皮細胞からなる。薬物によっては、BBB を越えて輸送することが困難な場合があります。通常、脳内皮細胞は固く閉じた細胞層を形成しています [10] (Fig.3a)。タイトジャンクション、脳内皮細胞間の狭い空間に存在する多タンパク質複合体、および隣接する脳毛細血管内皮細胞間のフェネストレーション（小孔）の欠如が、化合物が細胞間隙を通過することを困難にしている [11]。脳内皮細胞の周囲には、アストロサイト（支持細胞、「脳組織と髄液」参照）が神経細胞と周皮細胞と接続しており、後者は BBB の機能を調節している [8]。これらは共に、いわゆる神経血管単位を形成しており、これが実際の脳のバリアとなっている。

1.7 BCSFB

脳毛細血管内の血液と脳脊髄液を分離しているのが BCSFB。脳を正常に機能させるために、化合物の交換を調節している。脳室内にある脈絡叢の上皮細胞で構成されている（図 1）。これらの細胞は、タイトジャンクションによって強く結合している（図 3b）。一方、BCSFB の脳毛細血管は、BBB のそれとは異なり、柵状（孔を持つ）であり、非常に透過性が高い。

1.8 The blood arachnoid barrier

血液くも膜関門は、硬膜にある（柵状の）脳毛細血管と、くも膜下腔にある髄液を隔てている（図 1 参照）[12-14]。この関門は、クモ膜細胞（硬膜とクモ膜下腔の間にある上皮細胞）がタイトジャンクションで結合した層で形成されている（図 3c）。

1.9 The brain tissue and the CSF

脳組織は、脳内 ECF と、細胞内液（ICF）を含む細胞からなる。脳組織は、脳血管系（「脳血管網」も参照）で灌流され、CSF に包まれている。以下、脳内液、脳細胞、脳脊髄液の性質について説明する。

1.10 The brain ECF

脳 ECF は脳細胞を取り囲み、脳組織の約 20% を占めている。血漿との混同を避けるため、脳間質液とも呼ばれるが、実はこれも ECF の一つである。脳内 ECF は内因性及び外因性化合物の輸送に極めて重要である [15, 16]。脳内 ECF は、BBB を構成する脳毛細血管壁で血漿がろ過されることにより生成される。タンパク質は BBB を通過できないため、脳内 ECF の組成は血漿のそれと似ているが、最小限のタンパク質しか含まれていない。

1.11 The brain cells

脳細胞は、神経細胞、支持細胞（グリア細胞）、周皮細胞に分類される。神経細胞は、電気的および化学的なインパルスによって情報を伝達する興奮性の脳細胞である。1 本の長い軸索と、1 本または複数の短い樹状突起が細胞体に付着した典型的な形態をしている。複数の軸索が密集している神経路と呼ばれる構造もある。グリア細胞は、神経細胞を支持・保護するもので、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアなどがある [17]。このうちアストロサイトは、神経細胞の活動に酸素と栄養の輸送を合わせるために、局所的な血流を調節する重要な機能を持つ [17-21]。アストロサイトは、脳内皮細胞と神経細胞の両方と接触している。最後に、周皮細胞は脳内皮細胞を取り囲み、収縮運動によって BBB の透過性と脳毛細血管の血流を調節するのに役立っています [17]。これらの脳細胞を合わせると、脳組織の体積のほぼ 80% を占める [17]。脳の深部にある白質と、より表層にある灰白質では、細胞構成が異なる。白質は、神経細胞から枝分かれした髄鞘のある長い軸索を含む神経路が大部分を占めている。髄鞘とは、軸索がミエリンで覆われ、神経路の情報伝達が速くなることです。灰白質は、神経細胞（細胞体、樹状突起、髄鞘のない軸索）、グリア細胞、脳毛細血管から構成されています。

1.12 The CSF

髄液は 4 つの脳室に存在し、クモ膜下腔に存在します。髄液は、脳を機械的に保護し（衝撃や傷害から）、老廃物の排出を助け、心臓の拍動に伴う脳の血液量の変化を補う役割を担っている [22]。髄液は主に脳室の脈絡叢の上皮細胞によって産生される [23] (Fig.1)。最近では、脳毛細血管壁を越えて脳 ECF に液体が濾過される結果、脳 CSF 循環全体の中で CSF が生成されるという仮説が提唱されている [24]。髄液は、脳内 ECF と同様の組成で、タンパク質濃度の低い透明な液体です。であり、脳内 ECF と同様の組成である。

1.13 Fluid movements within the brain

脳組織内の恒常性を維持するためには、脳内 ECF の定期的なリサイクルとクリアランスが必要である [25]。脳室内の脳外液と髄液の間にある上皮細胞層（図 3b 参照）とクモ膜下腔内の脳外液と髄液の間にある小膜細胞層（図 3c 参照）は、いずれも比較的透過性が高いため、脳外液と髄液の間を自由に循環することができる。したがって、脳内 ECF と CSF の間を液体が自由に循環している [26, 27]。脳内 ECF と CSF の両者の動きについては後述する。

1.14 Brain ECF movement

脳内 ECF は、脳毛細血管内皮壁からの体液の分泌により生成される。これは、イオン勾配に反応して BBB を通過する水の受動的な動きから生じる [25]。脳内では、脳内 ECF は脳内 ECF バルクフローによって細胞外空間内を移動する。脳内 ECF バルクフローは、静水圧 [27, 28] または脳動脈の脈動運動 [29] によって駆動される。脳 ECF バルクフローは、脳室およびクモ膜下腔の CSF に向けられる。そこでは、CSF はその回転のためにシンクとして機能する（「CSF の動き」を参照）[30]。あるいは、脳内 ECF は毛細血管や動脈壁を越えて直接リンパ系に排出されることもある [30]。拡散に対する脳内 ECF バルクフローの重要性については、これまで議論がなされてきた [27, 31, 32]。最近提唱された “glymphatic mechanism” は、グリア細胞によって制御される脳 ECF を介した傍動脈腔から傍静脈腔への対流的な体液輸送を説明する [23, 29, 33, 34]。この「グリムパティック機構」は、グリア細胞に依存し、脳外のリンパ系による老廃物の除去に似ていることから、その名がついた [35, 36]。脳内 ECF は動脈または細動脈から脳内 ECF に入り、脳内 ECF は静脈または細静脈に沿って出ていく、脳内 ECF と CSF の間の体液交換を伴う [33, 36]。この体液交換は、アストロサイトのエンドフィードに位置し、障壁を越えて水の輸送を促進する、いわゆるアクアポリン-4 チャンネルに依存すると示唆されている [33, 35-37]。グリムパスのメカニズムはメカニズム的な根拠を欠いているため、数学的モデリングが利用される。脳 ECF バルク流の「glymphatic メカニズム」を考慮した最近のモデリング研究では、脳 ECF 内の輸送は拡散が支配的であることが示されている [38, 39]。拡散に対する脳内 ECF バルクフローの重要性については議論があるが、脳内 ECF バルクフローがてんかんを含む脳疾患に影響を与えるという証拠がある [25]。

1.15 CSF movement

髄液は、脳脊髄液膜を構成する脈絡叢の上皮細胞により産生される（図 1b、3b）。髄液は一般に脳室とクモ膜下腔の間を循環した後、末梢血流の血液に再吸収されると考えられている（Fig.1c）。CSF はまた、リンパ系に吸収されることもある [40]。髄液の一部は、Virchow-Robin 腔（脳組織を貫通する血管の周囲の液体で満たされた管）または傍動脈腔を介して脳組織に吸収されうる [25, 31, 41-43]。Virchow-Robin 腔は、脳から老廃物を排出する経路として機能しており、脳と（全身）免疫系の相互作用の場でもあるという証拠がある [23]。CSF は CSF システム全体で生成されと考え、CSF 循環をより複雑なものとして記述する新しい見解が出始めている [23-25]。そこでは、CSF 循環には、CSF バルクフロー、脳 ECF と CSF 間の液の脈動的な往復運動、脳 ECF と CSF 間の BBB と細胞層を介した液の連続的な双方向交換が含まれている（図 3 参照）[23]。

1.16 Existing models on the local distribution of drugs in the brain

薬物が脳内にどのように分布しているかを理解することは、薬物の効果を正確に予測する上で非常に重要である。しかし、脳内における薬物の分布については、まだ多くのことが分かっていません。数理モデリングは、実験だけでは得がたい、あるいは不可能な情報を提供することができます。それによって、モデルは研究中的のメカニズムに対する洞察を得るのに役立つ。次のサブセクションでは、脳内薬物分布に関する既存のモデル（関連するプロセス）をレビューしている。

最初の 2 つのサブセクションでは、脳毛細血管系を介した薬物輸送のモデル (”Modelling drug transport through the brain capillary system”) と BBB を越えた輸送のモデル (”Modelling drug transport across the BBB”) について述べている。次の 4 つのサブセクションでは、脳内薬物分布と脳外薬物排出に関するモデルを説明する。脳 ECF 内の薬物分布 (”Modelling drug transport within the brain ECF”)、細胞内交換 (”Modelling intraxtracellular exchange”)、薬物結合速度 (”Modelling drug binding kinetics”) と薬物代謝 (”Modelling drug metabolism in the brain”) が挙げられる。各過程に関連するパラメータの値域と単位は、ラットとヒトについて付録で示した。脳の部位や薬物の状態を表す複数のコンパートメント間の交換に関するモデルは、「コンパートメント間の薬物交換のモデル化」で扱っています。その概要は Table 2 に示されている。最後に、「モデル特性の統合」では、脳内薬物分布の数学的記述を統合した脳内薬物分布モデルの現状を概観している。その概要を Table 3 に示す。

1.17 Modelling drug transport through the brain capillary system

ここでは、特に脳への薬物輸送、ひいては脳毛細血管網による薬物送達に焦点を当てたモデルについてのみ言及する。毛細血管から脳などの組織への化合物の分布は、Krog シリンダーで表すことができる。クローグシリンダーは、組織を、中心に 1 本の毛細血管を持つ円筒として表現する [110]。このモデルはよく確立されており、脳を含む広範な組織への酸素や他の分子の供給を説明するために広く用いられてきた [111]。クローグシリンダーの例を図 9 に示すが、ここでは、脳毛細血管が脳組織の層に囲まれている [111]。そこでは、脳は 4 つのサブユニットで表され、 S_j (1 臈 j 臈 4) で示される。薬物の拡散フラックスは、 ϕ_0 で示される脳毛細血管と脳組織の間、および ϕ_j (1 臈 j 臈 4) で示される脳組織のサブユニットの間で発生する。Krogh シリンダーは、BBB を介した単純な受動的薬物輸送に対する脳毛細血管の血流の影響を調べるために用いることができる。脳への薬物受動輸送の速度定数 k_{in} は、脳毛細血管の血流量 Q および脳内に抽出される化合物の割合 E と Renkin-Crone の式で関連付けられる [112, 113]。

$$k_{in} = \frac{QE}{V_{brain}} \quad \text{with } E = 1 - e^{-\frac{PS}{Q}} \quad \text{or } E = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}} \quad (1)$$

V_{brain} は脳の体積、 E は化合物抽出比、 PS ($\text{m s}^{-1} \text{m}^2$) は BBB 透過性表面積積、 C_{in} (mol L^{-1}) は脳毛細管に入る薬物濃度、 C_{out} (mol L^{-1}) は脳毛細管から出る薬物濃度とする。式 (1) より、BBB を容易に通過する薬物 (PS が高い) の場合、血漿から脳 ECF への薬物の抽出は、脳毛細血管の血流量によって制限されることがわかる。BBB を通過しにくい (PS が低い) 薬物の場合、血漿から脳内 ECF への薬物抽出は BBB の透過性により制限される。

Krogh シリンダーは単一セグメントに限定されており、関門に沿った拡散は考慮されていない。 PS は生理的な定数であるという前提で駆動するが、実際には脳毛細血管の血流量や半径に大きく依存するため、生理的な透過率と同一ではない [114]。近年、脳血管網の大規模な解剖学的モデルが開発されている。そこでは、医用画像のセグメンテーション [115-119] や幾何学的な構築 [120-124] に基づいて、脳血管網全体が構築されている。これらのネットワークは、多数の血管セグメントがノードで接続されたものであり、ネットワークを定義するパラメータ (血管の半径、体積、長さなど) は、画像、実験データ、ランダム分布に基づくものである。これらの脳血管ネットワークは、ドラッグデリバリーに応用することができる [116, 125]。脳腫瘍へのドラッグデリバリーに関するモデルでは、画像に基づく脳毛細血管網が、脳組織の立方体メッシュ表現に結合されている [116]。

そこでは、微分方程式系が、血管内の薬物輸送、組織への（受動）薬物輸送、組織内の薬物拡散と崩壊を記述している．最近の数学モデルは、脳毛細管による脳への薬物送達と、それに続く BBB を介した能動輸送を記述している [125] (Fig. 10, left)．このネットワークでは、各脳毛細血管がそれぞれの体積の脳組織に供給される．著者らは、BBB を介した受動輸送は考慮していない．このモデルでは、脳毛細血管のネットワークは、立方格子の一定のトポロジーで記述される．立方格子のネットワーク全体は、体積 1cm^3 の脳組織の一部を表している．ネットワーク内の脳組織の格子の体積は同一であり、脳内の空間差は考慮されていない．一定濃度の薬物が左の表面 ($x = 0$) からネットワークに入る．全体の血流はネットワークの左側から右側 ($x = 0$ から $x = 1$) へ向けられる (Fig.10 (右) 参照)．BBB を通過する薬物の輸送速度は、BBB の透過性と脳毛細血管の血流速度に影響されるが、BBB を通過する薬物の量は、血漿タンパク質との薬物結合に影響される．薬物が血漿タンパク質と結合すると、脳を通過できる未結合薬物の濃度が減少する．しかし、血漿タンパク質との薬物結合を考慮したモデリング研究はごくわずかである．一例として、化学療法薬であるドキソルビシンの血漿タンパク質に対する高い親和性は、薬物濃度を遊離と血漿タンパク質結合に分割することによって説明されている [126] ．

1.18 Modelling drug transport across the BBB

ほとんどの薬物は血液から脳に入るため、BBB を通過する必要がある．したがって、脳内の薬物分布に関するモデルに BBB を含めることが重要です．BBB を通過する受動輸送と能動輸送では、異なるモデリングアプローチが必要です．以下では、これらについて説明します ．

1.19 Passive BBB transport

BBB を介した薬物輸送は、しばしば脳内 ECF からの化合物の損失、すなわち脳内 ECF から血漿への一方向の不可逆的輸送と表現される [107, 127-132] ．しかし、BBB を介した受動輸送は双方向性であり、薬物は血液から脳内 ECF へ、脳内 ECF から血液へ輸送される．以下では、BBB の受動輸送を定量化するいくつかの方法について説明する．血漿と脳内 ECF 間の BBB を通過する薬物の受動的フラックス ϕ_{pas} は双方向性で BBB に垂直である．BBB の透過性と血漿と脳 ECF 間の薬物濃度差に依存する．これは以下のように定義できる [111, 126, 133] ．

$$\phi_{pas} = P(C_{pl} - C_{ECF}) \quad (2)$$

ϕ_{pas} は BBB の単位面積あたりの薬物の双方向受動流量、 $P(\text{ms}^{-1})$ は BBB の薬物透過性、 C_{pl} (molm^{-3}) は血漿中の薬物濃度、 $C_{ECF}(\text{molm}^{-3})$ は脳 ECF 中の薬物濃度とする．BBB を介した双方向の単純な受動的薬物輸送の結果としての脳内 ECF における薬物濃度の変化は、速度定数 [129, 132, 134-136] またはトランスファークリアランスパラメータ [137-142] を用いて記述することが可能である ．

$$\begin{aligned} \frac{dC_{ECF}}{dt} &= k_{BBB}(C_{pl} - C_{ECF}) \\ V_{ECF} \frac{dC_{ECF}}{dt} &= CL_{BBB}(C_{pl} - C_{ECF}) \\ \text{with } C_{ECF} &= \frac{A_{ECF}}{V_{ECF}} \end{aligned}$$

ここで、 $k_{BBB}(s^{-1})$ は BBB を通過する薬物輸送の速度定数、 $CL_{BBB}(m^3s^{-1})$ は BBB を通過する薬物輸送の移動クリアランス、 $A_{ECF}(mol)$ は脳 ECF 中の薬物のモル量、 $V_{ECF}(m^3)$ は脳 ECF の体積である。一部の研究では、脳 ECF 中の薬物量ではなく、脳組織（脳 ECF と脳 ICF を含む）中の薬物量をモデル化しており、すなわち A_{ECF} ではなく A_{brain} が用いられている [134, 136]。BBB を通過する薬物の受動的フラックスは、式 (2) で定義され、経細胞輸送による受動的フラックスと受動的な傍細胞輸送による受動的フラックスの和である。したがって、受動的透過性 P は、以下の式で与えられる [143]。

$$P = P_{trans} + \frac{D_{para}}{W_{TJ}} \quad (3)$$

ここで、 $P_{trans}(ms^{-1})$ は受動的な細胞外透過性である。 $D_{para}(m^2s^{-1})$ は BBB 細胞間隙を通過する薬物の拡散係数、 $W_{TJ}(m)$ は細胞間隙の幅を表す。式 (4) は、タイトジャンクションの幅が BBB 細胞間隙を拡散する薬物の移動距離と等しいという仮定に基づくものである。しかし、電子顕微鏡による観察では、BBB のタイトジャンクションは蛇行した形状をしており [144]、したがって W_{TJ} は拡散する薬剤の実際の移動距離を過小評価する可能性が高い。細胞外拡散は BBB の総表面積の 0.006% でしか起こらない [143]。したがって、受動的な傍細胞性輸送と受動的な経細胞性輸送の相対的寄与を考慮した補正係数（BBB 表面積分率）を使用する必要がある [143]。BBB の両側の非攪拌水層を介した輸送は、BBB の細胞の頂膜（血液側）と腹膜（脳側）の両方を介した化合物の輸送を広範囲に記述する最近のモデルに含まれている [54]。膜の両側において、BBB、脳 ECF および非攪拌水層内の化合物濃度に対する受動的な細胞外透過性、細胞外輸送、能動的透過性および非攪拌水層の影響が記述されている（図 11）。

1.20 Active BBB transport

能動輸送は、分子を濃度勾配に逆らって膜の一方から他方へ移動させるため、エネルギーを必要とする。能動輸送は一方向の輸送であり、能動輸送タンパク質を介するため、受動輸送の場合とは別の記述が必要となる。以下、能動的 BBB 輸送の定量化のいくつかの方法について説明する。最も単純な形として、受動輸送と能動輸送の両方による BBB を越える総フラックス (ϕ_{tot}) を受動透過率と同じ方法で記述し（式 (2)）、それによって能動輸送の一方向性および能動輸送タンパク質の飽和を無視することである。

$$\begin{aligned} \phi_{tot} &= P_{tot}(C_{pl} - C_{ECF}) \\ \phi_{tot} &= PAF_{in}(C_{pl}) - PAF_{out}(C_{ECF}) \end{aligned}$$

ここで、 $P_{tot}(s^{-1})$ は BBB を通過する全（受動 + 能動）輸送速度、 AF_{in} は薬物の脳への能動輸送に対する親和性 [141]、 AF_{out} は薬物の脳からの能動輸送に対する親和性 [141]、である。全透過率 P_{tot} は、受動的 BBB 透過率 P に血液脳分配係数を乗じた積として記述されることが多い [1, 138, 139, 141, 142, 145]。あるいは、BBB からの薬物の能動的な輸送は、能動的な透過率 P_{act} によって記述することができる [54]。この活性透過率、 P_{act} は、 P_{act} が P_{P-gp} および P_{BCRP} の P_{BCRP} を含む個々のトランスポーターによる活性 BBB 輸送の合計に等しいように、特定のトランスポーターに特異的であることができる（「脳関門を越える薬物輸送」参照）[54]。式 (5) の総フラックス ϕ_{tot} の記述は、傍細胞輸送がある場合には、化合物が細胞を迂回し、細胞上の活性トランスポーターと相互作用しないため、成立しない [54]。その場合、式 (2) を用いる必要がある。活

性輸送は、本来、酵素変換を記述するために用いられる Michaelis-Menten 動力学に従って働くとして一般に仮定される．このようにして、BBB を通過した薬物の脳内または脳外への能動クリアランス、 CL_{act} は以下のようにモデル化される [1, 127, 138, 139, 146, 147] ．

$$CL_{act} = \frac{T_m}{K_m + C} \quad (4)$$

$T_m(\mu\text{molL}^{-1}\text{s}^{-1})$ は BBB を通過する薬物の最大輸送速度（外向き輸送では負）、 $K_m(\mu\text{molL}^{-1})$ は T_m の半分に達する遊離薬物の濃度、 $C(\mu\text{molL}^{-1})$ は血漿中濃度 C_{pl} （活発な内向き輸送の場合）または脳 ECF 中濃度 C_{ECF} （活発な外向き輸送の場合）であるとした．

1.21 Modelling drug transport within the brain

ミクロなスケールでは、化合物の拡散は分子のランダムウォークで記述でき、マクロなスケールでは、これは拡散方程式に変換される [148] ．この式は、脳 ECF のような媒体を介した化合物の分布を記述するものである ．

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C \quad (5)$$

D は拡散係数 (m^2s^{-1})、 C は媒体中の化合物の濃度 molL^{-1} である．脳内 ECF では、細胞などの障害物によって分子の拡散が減少する（「脳内薬物分布に影響を及ぼすプロセス」の「脳内燃料内の薬物輸送」参照）．脳内 ECF の複雑さを考慮するためには、屈曲度 (λ) と脳 ECF 体積率 (α) を含めて拡散方程式を修正する必要がある [16, 149] ．ここで、 λ は、水のような障害物のない媒体と比較して、脳 ECF のような幾何学的に複雑な媒体が拡散に及ぼす障害を表す [150] ．パラメータ α は、脳組織の体積に対する脳細胞外腔の体積の比率である．先に示したように、脳内の薬物の分布は、脳毛細血管との交換（「Modelling drug transport through the brain capillary system」 and 「Modelling drug transport across the BBB」参照）、脳 ECF バルクフロー、細胞内交換（「Modelling intra-extracellular exchange」参照）、薬物結合（「Modelling drug binding kinetics」参照）および薬物代謝（「Modelling drug metabolism in the brain」参照）によっても影響される．Charles Nicholson は、脳 ECF 内での薬物の分布とそれに影響を与えるプロセスを正確に記述するために、かなりの量の作業を行った．彼の研究の主な成果の 1 つは、脳内 ECF 内の薬物の分布を記述する修正された拡散方程式である [151] ．そこでは、薬剤が脳に直接投与されることを想定している．BBB を越えて血液から脳内 ECF に化合物が侵入することは考慮されていない．脳内 ECF での薬物分布を調べるには、modified diffusion equation が広く用いられており [127, 128, 152, 153]、以下ようになる ．

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D^*\nabla^2 C + \frac{Q}{\alpha} - v\nabla C - k'C - \frac{f(C)}{\alpha} \quad (6)$$

ここで、 C は脳 ECF 内の薬物濃度を表し、 $\alpha = \frac{V_{ECF}}{V_{tissue}}$ 、 $D^* = \frac{D}{\lambda^2}$ 、 $\lambda = \sqrt{\frac{D}{D^*}}$ 最初の用語は、有効拡散係数 $D^*(\text{m}^2\text{s}^{-1})$ を持つ化合物の拡散を表します．これは、通常の拡散係数 (D) を屈曲度 (λ) で補正したもので、脳 ECF 内での化合物の拡散に課される細胞による障害を表す（「脳液内の薬物輸送」参照）．第 2 項 $Q(\text{molL}^{-1}\text{s}^{-1})$ は、注射や点滴などによる組織内の局所的な物質放出を表す．係数 α は、薬物が脳組織に放出されるが、脳 ECF 内にものみ分布するという事実を補正する．第 3 項は、脳内 ECF のバルクフローによる化合物の輸送を記述し、 $v(\text{ms}^{-1})$ は、脳内 ECF のバルクフロー速度である．第 4 項には k' が含まれ、これは 1 次消去速度定数で、化合物が細胞

内または血液中に永久に失われることを記述している。最後に、 $f(C)(molL^{-1}s^{-1})$ は、細胞外マトリックス、特定の受容体またはトランスポーターへの分子の結合を記述する。しかし、この用語には薬物結合速度論は含まれず、特異的結合と非特異的結合の区別はない。ここでも係数 α は薬物が脳 ECF にのみ存在することを補正している。

1.22 Modelling cells in the modified diffusion equation

細胞は、脳 ECF 内での拡散による移動の大きな妨げとなる。しかし、修正拡散方程式 (8) は、デフォルトでは迷路度によってその障害を考慮し、暗黙的に細胞を含むだけである。脳内の薬物分布に関する他のモデルでは、脳細胞は一般的に 1 つのコンパートメントとして表現される。そこでは、細胞区画と細胞外区画の間で薬物を交換することができる [106, 126, 132, 140, 154, 155]。しかし、細胞の迷路とコンパートメント表現はどちらも、より複雑な形状を単純化したものである。脳 ECF 内の輸送をより現実的に表現するために、他のモデルでは細胞とその形状を明示的に表現している [33, 71, 131, 150, 156]。脳 ECF 内の溶質輸送に関する最近の研究では、脳細胞の不均一性を表現するために、脳 ECF 内の細胞をボロノイ細胞 (細胞の中心から他の細胞の中心までの距離によって境界が決まる細胞) としてモデル化した [33]。さらに、脳神経乳頭 (すなわち脳灰白質) をその脳 ECF とともに 3 次元的に表現することで、脳細胞外空間と脳 ECF 内の輸送をリアルに表現できる [38, 131, 157]。これらの研究では、脳 ECF を表現するために「シートとトンネル」を使用している。そこでは、「シート」は隣接する 2 つの細胞の間の小さな空間を表し、「トンネル」は 3 つ以上の細胞の接合部の空間を表す [38] (Fig. 12)。

1.23 Determining the parameters

λ (屈曲度) α (脳内 ECF 体積率) などの修正拡散方程式のパラメータ値は、実験的手法、計算機シミュレーション、理論計算によって得ることができる。計算方法は、修正された拡散方程式の係数の値を推定するために使用される。実験データが十分でない場合、実験データとのフィットに基づき残りのパラメータを推定することができる。これは、薬物動態モデルで行われる (「コンパートメント間の薬物交換のモデル化」参照)。また、脳内薬物輸送のパラメータ値を決定するために、より厳密な方法が存在することは [158] で説明されている。実験データがない状態でパラメータ値を推定するには、モンテカルロ・シミュレーションがよく使われる。これは、分子拡散を模倣するために、あらかじめ設定した脳細胞外空間の幾何学的形状において分子がランダムウォークする予測シミュレーションである [69, 150, 159, 160]。これらのシミュレーションは、脳細胞外空間の形状 (「脳液内の薬物輸送」参照) が脳 ECF 内の薬物の拡散にどのように影響するかについての情報を提供する。理論計算により、脳内 ECF の拡散と脳内 ECF のバルクフロー速度を計算することができる。脳内 ECF の拡散は、無細胞培地の拡散と比較して迷路度 (tortuosity) で定量化される。迷路度は、細胞の存在と幾何学的配置が拡散に及ぼす影響に基づいて計算される。この効果は、拡散する薬剤の移動距離の増加として測定されるか [161-163]、または拡散する薬剤が A 点から B 点に移動するのに要する時間の増加として測定される [71, 150]。脳 ECF のバルクフロー速度は、Navier-Stokes 方程式 (流体の動きを記述する偏微分方程式群) [33] または脳 ECF の圧力と透水係数 (脳細胞外空間のような多孔質媒体中の流体の動きやすさ) を用いた方程式で計算した流速場から求めるのが一般的 [132, 164] である。モデルの入力は、被験者固有のデータから

得ることもできる [130, 131, 165-167] . 最近の研究では、基本的な反応拡散方程式を用いて脳組織内のタンパク質輸送をモデル化するために、オープンソースソフトウェアを用いて MRI 画像から脳実質を再構成した [167] .

1.24 Applications of the modified diffusion equation

修正された拡散方程式 (8) は、研究の目的に応じて調整することができる . 例えば、BBB の双方向輸送を考慮するために、血漿と脳 ECF 間の 1 方向または 2 方向の濃度依存性交換を特異的に定量化する 1 つまたは 2 つの速度定数 (s^{-1}) を含めることができる [128, 133, 135, 180, 181] . 白質内の異方性拡散を考慮するために、実効拡散率 D^* の代わりに拡散テンソルも使用することができる [182] . 修正された拡散方程式は、マイクロダイアリシスなどのいくつかの侵襲的な実験測定後の薬物の局所分布プロファイルを予測するのに有用であることが証明されている [128, 135, 152, 181, 183-188] . 拡散方程式を使用して、薬物の局所分布に対する侵襲的な実験技術の影響を予測することは、実験的な測定を評価するのに役立つ . 例えば、予測研究では、マイクロダイアリシスが α を増加させ、それによって物質の空間的な薬物分布プロファイルに影響を与える可能性が示唆されている [135, 181] . 拡散方程式の予測は、局所的な薬物送達の目標をより良くするために使用されるかもしれない . 例えば、放出制御ポリマーインプラントによる治療の最適化を支援するために、拡散方程式を含む数学モデルが開発されている [153] . そこでの最適化とは、脳内における効果的な薬物分布と副作用の最小化との間のトレードオフを意味する [153] .

1.25 Modelling drug transport within the CSF

CSF 内の薬物輸送のモデリングは、脳 ECF 内の薬物輸送のモデリングと非常に類似している . しかし、完全性を期すために、CSF 内の薬物輸送を以下に簡単に説明する . CSF 内の薬物輸送は、一般に移流拡散方程式で記述されます [194, 195] .

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C - v \nabla C \quad (7)$$

ここで、 C は CSF 内の薬物濃度、 D は CSF 内の薬物の拡散 (CSF 内には細胞が存在しないため、拡散に課される細胞による妨害は考慮されない) 、 v は CSF バルクフローである . 式 (9) は式 (8) と非常によく似ていることは明らかである . この式は、薬物固有の性質とシステム固有の性質が CSF 内の薬物分布に及ぼす影響の研究に適用されています . 最近の研究では、この方程式を用いて、患者固有の髄液における薬物分布を予測し、この予測によって髄液薬物送達を改善している [196] . 別の最近の研究では、CSF 内の溶質の輸送を研究するためのモデルが提案されている [195] . そこでは、溶質とは CSF に溶解した薬物のことである . 溶質の拡散性は Schmidt 数によって測定され、それは薬物の拡散性と薬物を運ぶ流体の粘性との関係である . 脊椎の形態が「細長い」ため、その直径や幅よりも長さをはるかに大きく、拡散は一方向であると仮定されます . さらに、脳 CSF バルクフローは時間平均ラグランジュ速度としてモデル化される (より詳細については [197] も参照) . 髄液の流れに関するデータは、場合によっては被験者固有のものであり [198-200]、髄液の動態に関する数学的モデルによって提供することができる [198-202] . このモデルは、例えば CSF バルク流速のデータを提供することにより、CSF 内の薬物分布に関するモデルと連動させることができる .