

学位論文題名

アンフェタミン型興奮剤の薬物動態学的
相互作用に関する研究

学位論文内容の要旨

【序論】

アンフェタミン型興奮剤 (amphetamine-type stimulant, ATS) は、amphetamine (AP) と類似した化学構造を有し、興奮作用を示す化合物の総称であり、覚せい剤 methamphetamine (MA)、合成麻薬 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 等の違法薬物が ATS に属する。MA は、我が国で押収量及び検挙数が最も多い違法薬物で、その乱用が社会問題となっている。また、MDMA 等を含む錠剤型合成麻薬の押収量が近年急増している。錠剤型合成麻薬は、その形状等により使用に対する抵抗感が希薄となり、若年層を中心に乱用が拡大している。これらの錠剤には MDMA の他に、3,4-methylenedioxymphetamine (MDA)、MA、ketamine (KA)、caffeine (CF) 等の興奮・幻覚作用を有する複数の薬物が含有されることが報告されている。このような錠剤を摂取した場合、成分間の相互作用による予期せぬ体内動態変化が引き起こされる可能性があり、公衆衛生や法中毒学上、体内動態の予測が重要となる。そこで、MDMA、MA をはじめとした複数の薬物を同時に摂取した場合、どの薬物間で、どのような動態過程・メカニズムで相互作用が起こるのかについて薬物速度論的に解析し、ATS の体内動態及び薬物間相互作用についての情報を得ることを目的とした。

【結果と考察】

1. Caco-2 細胞における薬物間相互作用

錠剤は経口で摂取されることから、ヒト腸管上皮由来 Caco-2 細胞を用いて、ATS の消化管吸収機構及び吸収過程での薬物間相互作用を検討した。dish または transwell 上で培養した Caco-2 細胞に MDMA 溶液等を添加し、一定時間後の薬物取り込み量または薬物透過量を測定した。MDMA 取り込みの経時変化、濃度依存性、pH 依存性等から、MDMA はプロトンとの対向輸送によって細胞内に取り込まれることが示唆された。さらに、MDMA と構造の類似する化合物あるいは錠剤中に含有される主な化合物を同時に添加したところ、アミノ基を有する様々な化合物により MDMA の取込みが阻害された。Caco-2 細胞での取り込み及び透過における MDMA、MA、KA、CF 間の相互作用を検討したところ、MDMA、MA、KA 間で相互に取り込み及び透過が阻害された。MDMA、MA、KA の共通の化学構造であるアミノ基を認識する輸送系が取り込み及び透過における相互作用に関与することが推察された。また、CF の共存により MDMA 及び MA の透過が促進された。これらの薬物を経口で摂取した場合、吸収過程で相互作用が起こる可能性があると考えられた。

2. 血漿タンパク結合における薬物間相互作用

MDMA 等の薬物の共存によって各薬物の血漿タンパク結合率が変動するか検討するため、ヒト血漿に MDMA、MA、KA を添加し、限外ろ過法を用いて各薬物のタンパク結合率を測定した。MDMA、MA 及び KA を単独で添加した場合のタンパク結合率はそれぞれ約 12%、約 11% 及び約 46% であった。2 種類の薬物を共存させた場合、いずれの組み合わせでもタンパク結合率の変化は認められず、タンパク結合における薬物間相互作用が起こらないことが明らかとなった。

3. 代謝過程における薬物間相互作用

ヒト由来の各種代謝酵素に MDMA、MA、KA を一定時間反応させ、経時的に生成する代謝物を液体クロマトグラフ/質量分析計 (LC/MS) により定性・定量した。ヒト肝ミクロソーム中、*S*-adenosylmethionine 存在下、MDMA から 4-hydroxy-3-methoxymethamphetamine 及び MDA、MA から *p*-hydroxymethamphetamine 及び AP が生成し、主に CYP2D6 により代謝を受けることが明らかとなった。また、2 種類の薬物を共存させた場合、MDMA と MA の組み合わせで、それぞれの代謝物の生成速度が減少した。ヒト由来 CYP2D6 リンパ発現系に MDMA と MA を同時に添加し、相互作用を詳細に検討したところ、それぞれの代謝過程において競合阻害することが明らかとなった。MDMA と MA を併用した場合、代謝過程で相互作用が起こる可能性があると考えられた。

4. ラットにおける薬物併用による血中濃度への影響

in vivo での薬物間相互作用を検討するため、ラットに薬物を単独または 2 種類の併用で経口または静脈投与し、血液を経時的に採取し、血中薬物濃度を LC/MS により測定した。単独投与時と併用投与時での各薬物の未変化体及び主代謝物の血中濃度推移を比較したところ、MDMA と MA の併用で互いの血中濃度一時間曲線下面積 (AUC) が増加した。MDMA と CF との併用で、MDMA の AUC が増加した。また、MA と KA との併用で、MA の AUC が減少した。経口投与と静脈投与で同様の傾向が認められたから、消化管吸収以外でも、薬物間相互作用が起こることが示唆された。

5. ラットにおける薬物併用による尿中及び胆汁中排泄への影響

併用による血中濃度推移の変化の原因を解明するため、薬物を投与したラットの尿及び胆汁を 24 時間まで採取し、尿中及び胆汁中薬物濃度を LC/MS により測定した。単独投与時と併用投与時での各薬物の未変化体及び主代謝物の尿中及び胆汁中排泄率を比較したところ、MDMA と CF との併用で、MDMA の尿中排泄率の減少、胆汁中排泄速度の減少が認められた。また、MA と KA との併用で、MA の尿中排泄速度が増加した。排泄過程での薬物間相互作用が、併用による血中濃度推移の変化の一因であると考えられた。

【まとめ】

MDMA と MA の併用によって、互いの AUC が増加した。*in vitro* 代謝実験の結果も踏まえ、代謝阻害が AUC 増加の一因と考えられた。MDMA と CF の併用によって、MDMA の AUC が増加した。MDMA の尿中排泄量の減少、胆汁中排泄速度の減少が MDMA の AUC 増加の一因と考えられた。MA と KA の併用によって、MA の AUC が減少した。MA の尿中排泄速度の増加が MA の AUC 減少の一因と考えられた。経口投与と静脈投与で同様の傾向を示したこと、併用により主代謝物の血中濃度推移、尿中、胆汁中排泄にも変化が認められたこと、24 時間までに尿中及び胆汁中に排泄されなかった割合が大きいこと等から、吸収、分布、代謝及び排泄過程での複合的な薬物間相互作用によって血中濃度推移に変化が生じると考えられた。薬物併用による血中濃度推移の変化の原因を解明するためには、体内分布における薬物間相互作用も検討しなければならない。ヒトにおける ATS の体内動態・相互作用の予測のためには、様々な実験系での結果を総合して評価する必要がある。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 茂 直 樹

副 査 教 授 井 関 健

副 査 准教授 菅 原 満

副 査 講 師 平 野 剛

副 査 室 長 井 上 博 之 (科学警察研究所)

学 位 論 文 題 名

アンフェタミン型興奮剤の薬物動態学的 相互作用に関する研究

アンフェタミン型興奮剤 (amphetamine-type stimulant, ATS) は, アンフェタミン (AP) と類似した化学構造を有し, 興奮作用を示す化合物の総称であり, 覚醒剤 (メタンフェタミン, MA), 合成麻薬 (3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン, MDMA) 等の違法薬物が ATS に属している. 違法に流通している ATS は, 含有されている成分・量・純度等が明らかでなく, 乱用者もその薬物が何であることを正しく認識せずに摂取することが多い. 従って, ATS の毒性の解明, 薬物使用の証明, 死因救命等を行う法中毒学の分野や薬物乱用の危険性について啓発する公衆衛生の分野に於いて, ATS の体内動態や ATS に含まれる添加物との相互作用に関する知見は重要である. しかしながら, ATS は医薬品でないため, 薬物動態試験に関する詳細な研究・評価は行われていない. また, 薬物相互作用も当然のことながら, 研究は十分でない. そこで, 申請者は, MDMA, MAをはじめとした複数の薬物を同時に摂取した場合, どの薬物間で, どのような動態過程・メカニズムで相互作用が起こるかについて薬物速度論的に解析し, ATS の体内動態および薬物間相互作用についての情報を得る事を, 本学位論文の目的としている.

本学位論文は, 4章から構成されている. 第1章は序論であり, 第2章は実験材料および方法であり, 第3章が結果および考察, 第4章は総括となっている. 上記の目的に従って行われた研究内容は, 3章に記述されているが, それらは, つぎの5つの内容に分ける事が出来る.

1) Caco-2 細胞における薬物間相互作用

Caco-2 細胞は、ヒトの小腸由来の培養細胞である。ここでは、MDMA の取り込みの駆動力、MDMA 取り込みの pH 依存性を調べている。その結果、MDMA が輸送タンパクを介してとりこまれることを示し、基質の選択性から新規の輸送体ではないかと推測している。また、研究の主目的である薬物間相互作用を詳細に調べている。

2) ヒト血しょうタンパク結合における薬物間相互作用

薬物の体内動態に対して、血しょうタンパクへの結合は大きな影響を示すが、MDMA や MA は大きな結合を示さなかった。従って、薬物間相互作用も少ない。

3) 代謝過程における薬物間相互作用

薬物は種々の代謝酵素で代謝される。ヒト由来肝ミクロソーム、肝サイトゾル、小腸ミクロソームおよび代謝酵素（8 種類）を用いて、代謝の速度および薬物間相互作用を調べている。

4) ラットにおける薬物併用による血中濃度への影響

今までのいわゆる *in vitro* 実験結果をえた後、実際に MDMA をラットに投与し、尿および胆汁中の薬物濃度を測定した。この濃度測定において、LC-MS/MS を用いた新しい分析法を開発している。また、本方法は違法 ATS のプロファイリングに有用であり、覚醒剤の摘発に大きな寄与をすると考えられる。

5) ラットにおける薬物併用による尿中及び胆汁中排泄への影響

MDMA や MA の単独投与と ATS に含有する添加物や不純物との併用によるラットでの動態への影響について詳細な実験を行っている。

本研究は、ATS に関する吸収 (adsorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion) の研究、いわゆる ADME の研究を、*in vitro*、*in vivo* において、詳細な実験・検討を行ったものである。その成果は、ATS の毒性の解明、薬物使用の証明、死因救命等を行う法中毒学の分野や薬物乱用の危険性について啓発する公衆衛生の分野に於いて、大きな貢献をすると考えられる。以上のことにより、博士（薬学）を授与するに十分であると判定した。