

脳マイクロダイアリシス法を用いた乱用薬物の中 枢モノアミンに及ぼす影響評価に関する研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 渕上 由貴

[背景および目的]

薬物乱用は、医薬品でない薬物を不正に使用することをいい、多幸感や興奮作用、社会性の向上、不安感の軽減、幻覚などの精神作用を得ようとするためにおこなわれるが、過度の精神作用が傷害事件や交通事故、また、様々な身体症状、健康被害、死亡例など社会的に有害な現象を引き起こす。そのため、日本においても、薬物乱用防止のための法規制がなされているものの、既に規制されている薬物の乱用は根深く、合成麻薬 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) などの不正使用が未だに確認されている。MDMA の多くは、methamphetamine などの複数の薬物と共に混在する製品として流通しているほか、精神作用の向上を求めて複数の同系薬物を意図的に摂取する事例が多く存在する。これらの点を考慮すると、薬物乱用によるヒトへの健康被害は、今後ますます複雑かつ深刻なものとなることが予想される。さらに、規制薬物の代替品となるような合成 ketamine 誘導体など、法規制に対して回避可能な構造に改変された薬物も新たに見出され、法規制と薬物乱用との応酬が続いている。こうした背景の下、このような薬物の規制や抑止のために、科学的な立場から、中枢神経系に及ぼす薬物の影響を解明することが喫緊の課題であると考えられる。

脳マイクロダイアリシス法を用いた薬物動態学あるいは薬力学による解析により、薬物の脳への移行と中枢モノアミンとの関連性評価や、新たな薬物または複数薬物の併用による中枢での作用機序の解明をおこなうことができる。そこで本研究では、合成麻薬 MDMA と合成 ketamine 誘導体 methoxetamine の中枢での作用機序解明を目的として、薬物投与後のラットもしくはマウスに脳マイクロダイアリシス法を適用し、脳への薬物移行や中枢モノアミンである dopamine および serotonin 濃度への影響の評価をおこなった。まず、合成麻薬 MDMA に関して、MDMA 単独投与あるいは methamphetamine との併用投与における、薬物の脳移行と中枢モノアミン濃度との関連性を解析した。次に、中枢への影響が未だ明らかにされていない methoxetamine について、methoxetamine 投与が及ぼす中枢モノアミン濃度への影響の評価をおこなった。

[実験方法]

MDMA と methamphetamine との併用が中枢に及ぼす影響の評価

マイクロダイアリシスプローブを線条体に挿入したラットに、薬物を腹腔内投与し、投与前 20 分間および投与後 10 時間まで、線条体における薬物濃度、中枢 dopamine と serotonin 濃度のモニタリングをおこなった。得られた薬物動態学的パラメータから、 $C_{\max}/T_{\max}$ の傾き k を薬物投与初期における薬物の脳移行動態の指標と仮定し、中枢モノアミン濃度との相関性の解析をおこなうことで、脳へ移行した薬物濃度と dopamine および serotonin 濃度との関連性を評価した。薬物投与群: MDMA (12, 25 mg/kg) 単独投与群, methamphetamine (10 mg/kg) 単独投与群, MDMA (12 mg/kg) と methamphetamine (10 mg/kg) 併用投与群。

合成 ketamine 誘導体 methoxetamine が中枢モノアミン濃度に及ぼす影響の評価

マイクロダイアリシスプローブを前頭前野に挿入したマウスに、薬物を腹腔内投与し、投与前 30 分間ならびに投与後 100 分間まで、前頭前野における dopamine および serotonin 濃度のモニタリングをおこない、中枢モノアミンに与える影響について、methoxetamine と ketamine 間で比較した。薬物投与群: control (saline) 群, methoxetamine (20 mg/kg) 投与群, ketamine (19, 38 mg/kg) 投与群。

[結果]

MDMA と methamphetamine との併用が中枢に及ぼす影響の評価

薬物投与後の線条体における薬物濃度および dopamine と serotonin 濃度を定量した結果、異なる MDMA 投与量を用いた検討では、MDMA 投与量が増加すると、MDMA の脳への移行が非線形的に増加すること、また、その移行量に応じて dopamine 濃度が上昇することが確認された。次に、MDMA と methamphetamine の併用投与をおこなった検討では、それぞれの単独投与時と比較して、線条体における MDMA および methamphetamine 濃度の増加が認められ、これらの薬物濃度に対応した形で dopamine および serotonin 濃度が上昇した。

さらに、脳へ移行した薬物濃度と dopamine および serotonin 濃度との関連性を評価するため、薬物動態学的因子と中枢モノアミン濃度との相関性を解析した。薬物と中枢モノアミンの時間-濃度曲線において、脳内への薬物移行と比較して脳内モノアミン濃度の上昇が速いことから、薬物投与初期における薬物の脳移行動態が中枢モノアミン濃度に影響すると考えた。そこで、脳内薬物濃度の $C_{\max}$ と $T_{\max}$ 間の近似直線 ($C_{\max} / T_{\max}$) の傾き k を、薬物投与初期における薬物の脳移行動態の指標と仮定し、中枢モノアミン濃度 AUC_{0-600} との相関性を解析した。その結果、dopamine では $R = 0.66$, serotonin では $R = 0.50$ の有意な相関性を示した ($P < 0.05$, Pearson's correlation coefficient) (Fig. 1).

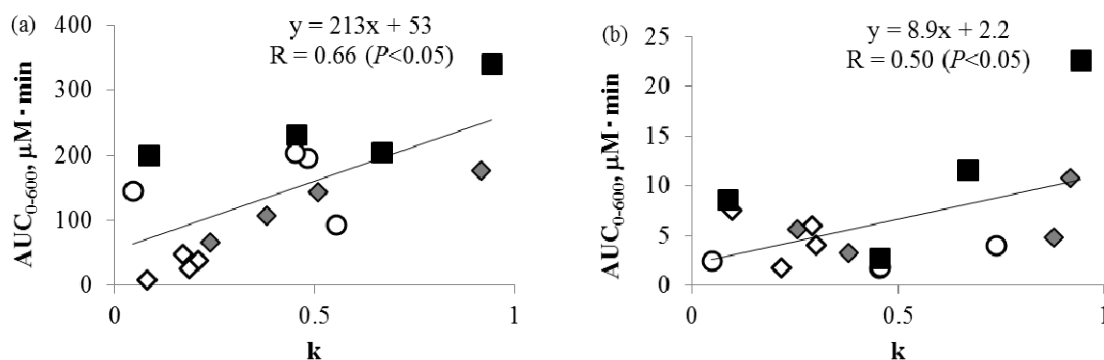


Fig. 1. Correlation between slopes of approximation straight line for drugs absorption and AUC_{0-600} of dopamine (a) or serotonin (b).

$P < 0.05$, Pearson's correlation coefficient.

合成 ketamine 誘導体 methoxetamine が中枢モノアミン濃度に及ぼす影響の評価

前頭前野の dopamine および serotonin 濃度に対する methoxetamine の影響について、ketamine との比較をおこなった。19 mg/kg および 38 mg/kg ketamine 投与時には、dopamine と serotonin の $C_{\max}$ と AUC_{0-100} はそれぞれ用量に応じて上昇する傾向にあったが、20 mg/kg methoxetamine 投与時には、dopamine の $C_{\max}$ と AUC_{0-100} は

さらなる上昇がみられ, ketamine 投与群と比較して有意に高い値が得られた ($P < 0.05$, Tukey-Kramer test). また, 20 mg/kg methoxetamine 投与時における serotonin の $C_{\max}$ と AUC_{0-100} についても, 有意差はなかったが, ketamine 投与群と比較して高い値を示す傾向にあった (Fig. 2).

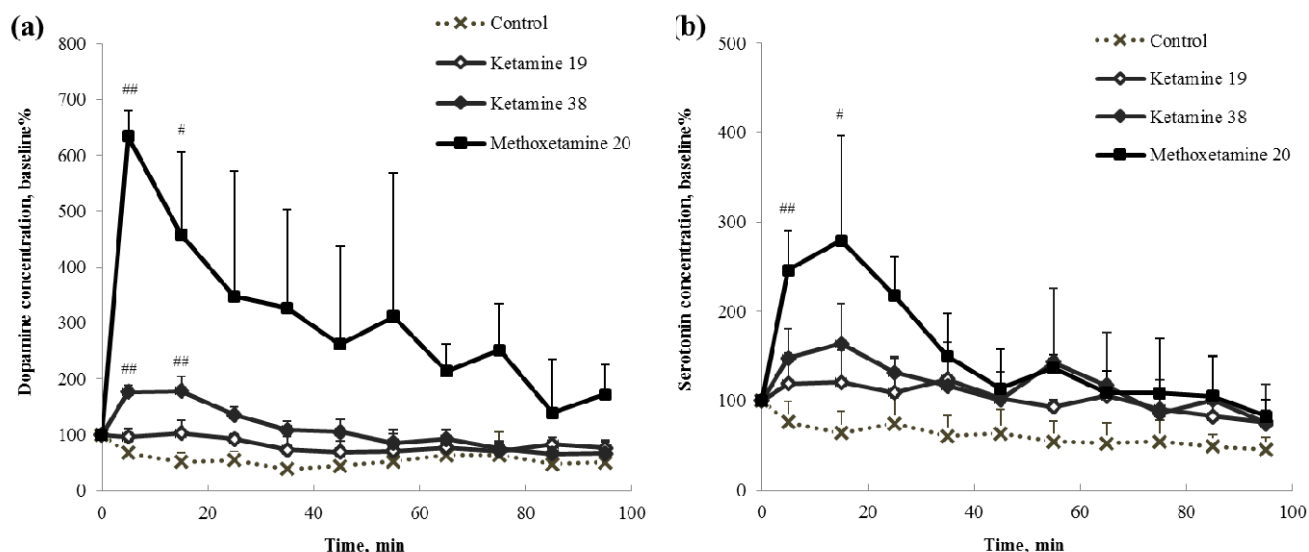


Fig. 2. Time-concentration profiles of dopamine (a) and serotonin (b) in the mPFC after administration of saline (control), 19 or 38 mg/kg ketamine (ketamine 19 / ketamine 38), or 20 mg/kg methoxetamine (methoxetamine 20). Each point represents the mean + S.D. ($n = 3$). P -values were calculated by Dunnett's test compared to baseline.

$P < 0.05$, vs. baseline; ## $P < 0.01$, vs. baseline.

[考察]

MDMA と methamphetamine との併用投与あるいは methoxetamine の中枢における作用機序解明を目的として, 薬物投与後のラットもしくはマウスに脳マイクロダイアリシス法を適用し, 薬物が中枢モノアミン濃度に与える影響の評価をおこなった. MDMA については, 不均一な MDMA 量や他の薬物の混在が, 脳移行動態に影響し, この脳移行動態が中枢モノアミンと関連する可能性を見出した. また, methoxetamine に関する評価を行った結果, methoxetamine は, 前頭前野におけるモノアミン放出に対して影響をもたらし, また, ketamine と比較して強力に中枢へ作用する可能性が示された. 本研究で得られた知見は, 薬物乱用の防止活動において有益な基礎的情報となるものと考えている.

[基礎となった学術論文]

1. Fuchigami Yuki, Ikeda Rie, Kuzushima Miki, Wada Mitsuhiro, Kuroda Naotaka, Nakashima Kenichiro: Warning against co-administration of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) with methamphetamine from the perspective of pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations in rat brain. *Eur J Pharm Sci.*, **49**, 57-64 (2013).
2. Yuki Fuchigami, Xunsing Fu, Rie Ikeda, Shigeru Kawakami, Mitsuhiro Wada, Ruri Kikura-Hanajiri, Naotaka Kuroda, Kenichiro Nakashima: Evaluation of the neurochemical effects of methoxetamine using brain microdialysis in mice. *Forensic Toxicol.*, in press.