

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10549

研究課題名(和文) 新規向精神薬の脳内取り込み様式と脳内報酬系における毒性形成機構の神経科学的解明

研究課題名(英文) Neuroscientific elucidation of the toxic mechanisms of new psychoactive drugs in the brain's reward system

研究代表者

清水 恵子 (Shimizu, Keiko)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：90312462

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ジフェニジン誘導体の4-メトキシジフェニジン(4MeO-DPD)および4-ヒドロキシジフェニジン(4-OH-DPD)を用いてラットin vivoブレインマイクロダイアリシスによる検討を行ったところ、4MeO-DPDおよび4OH-DPDのいずれも、投与直後から自発的運動量の増加と側坐核におけるドーパミン濃度上昇が観察された。4MeO-DPDのドーパミン神経作用および脳移行はP-糖タンパク質阻害剤によって有意に促進され、4OH-DPDでは有機カチオントランスポーター阻害剤によって抑制された。これらの結果より、4MeO-DPDと4OH-DPDでは基質となるトランスポーターが異なることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規向精神薬は、従来の違法薬物や麻薬の化学構造を組み変えたものが多く、元の薬物からは予想もできない強い毒性を持つ可能性があり、その毒性を事前に評価する事は、法医診断学上、大変重要である。未規制の新規向精神薬の毒性機序を解明し、既存の違法薬物(麻薬・覚せい剤、指定薬物を含む)の毒性と比較研究することは、法医診断学的に意義深い。

研究成果の概要(英文)： The effects of 4-methoxydiphenidine (4MeO-DPD) and 4-hydroxydiphenidine (4-OH-DPD) on the brain's reward system were investigated using in vivo brain microdialysis in rats.

An increase in spontaneous locomotor activity and dopamine concentration in the nucleus accumbens was observed following the administration of either 4MeO-DPD or 4-OH-DPD. The dopaminergic effects and brain concentration of 4MeO-DPD were significantly potentiated by P-glycoprotein inhibitors, whereas 4-OH-DPD was hindered by organic cation transporter inhibitors. These findings suggest that 4MeO-DPD and 4-OH-DPD are recognized by distinct transporters as substrates.

研究分野：法医学

キーワード：ジフェニジン 危険ドラッグ マイクロダイアリシス

1. 研究開始当初の背景

我々は司法解剖において、危険ドラッグであり、後に麻薬指定された薬物ジフェニジン (DPD) が関与した薬物中毒死を経験したことから、その毒性機序の検討を行ってきた。DPD のフェニル基の 2 位にメトキシ基が導入された誘導体である 2MeO-DPD は、すでに指定薬物として規制されており、強い薬理活性を持つと考えられている。毒物の歴史を顧みるなら、有機リン系農薬と神経ガスは、些細な構造の違いが、毒性において比較にならない強度差を有した事実がある。すなわち、メチル基であるかアルコキシ基であるかといった些細な構造の違いであるにも関わらず、人類の食生活を支える農薬になるのか、人類を破滅に導く神経ガス兵器になるのかといった、驚異的な差が生じた事実は教訓である。本研究の対象化合物は、ジフェニジン誘導体である未規制の新規向精神薬であり、DPD のフェニル基の 4 位にメトキシ基が導入された 4MeO-DPD および水酸基が導入された 4OH-DPD である。我々の知るのところでは、これらの誘導体に関する報告は国内外に認められない。未知 (報告のない) の新規デザイナードラッグである 4-MeO-DPD および 4OH-DPD の中枢神経薬理 (毒理) 作用を検討することは、今後使用された場合の法医診断学上有用であると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、以上の背景と従前の研究成果をもとに、指定薬物ジフェニジンの誘導体である未規制の新規向精神薬の血液脳関門 (BBB) 通過様式と、脳内報償系 (中脳辺縁系ドパミン作動性神経系) における依存毒性形成機構を、*in vivo* ブレインマイクロダイアリシス法を用いた神経科学的手法により解明し、併せて死亡に繋がる毒性を評価することを目的としている。その知見をもとに、毒性阻害機構の理解から治療法を検討することで、将来的応用研究による社会貢献の可能性をも模索する。

3. 研究の方法

Slc:Wistar/ST 系雄性ラットに麻酔下で側坐核に透析プローブを埋め込んだ (AP+2.0mm, ML-1.5mm, DV-6.0mm)。翌日無麻酔・無拘束下で透析を開始し、その後 4MeO-DPD または 4OH-DPD を 20 mg/kg 腹腔内投与し、さらに透析を続けた。BBB に発現する様々なトランスポーターの阻害剤をそれぞれ DPD 誘導体投与の 1 時間前に皮下投与した。両化合物の脳移行量は LC-MS/MS を用いて透析液から投与化合物を検出することによって評価し、ドパミン神経への影響は透析液中のドパミン濃度を HPLC-ECD によって定量した。

4. 研究成果

4MeO-DPD の脳移行量は単独投与と比較して、P-糖タンパク質阻害によって有意に増加したが、有機カチオントランスポーター、塩基性および中性アミノ酸トランスポーター阻害では変化しなかった。側坐核ドパミン濃度も同様に P-糖タンパク質阻害によって有意に増加した (Fig. 1)。

4OH-DPD の脳移行量は有機カチオントランスポーター阻害によって減少したが、P-糖タンパク質、塩基性および中性アミノ酸トランスポーター阻害では変化しなかった。側坐核ドパミン濃度も同様に有機カチオントランスポーター阻害によって有意に減少した (Fig. 2)。

血液脳関門では、化合物の分子量や物理化学的性質に従い、受動拡散やトランスポーターによって薬物が輸送されている。代表的な排出型トランスポーターである P-糖タンパク質の基質になる薬物は脳移行が抑制される。一方、取込型の有機カチオントランスポーターは一部の抗うつ薬や麻薬性鎮痛薬の脳移行に関わることが知られている。4MeO-DPD の一部は BBB を通過する際に P-糖タンパク質の基質となり、脳移行が抑制されていることが示唆された。一方、4OH-DPD の一部は有機カチオントランスポーターの基質となり、BBB を通過していることが示唆された。これらの結果から、4MeO-DPD と 4OH-DPD では化学構造のわずかな違いによって、BBB 通過時に基質となるトランスポーターが異なることが一因となり、作用強度に差が生じている可能性が示唆された。

危険ドラッグの構造類似体の作用を評価する場合、BBB におけるトランスポーターの認識性や生体内で生成される代謝物など、投与薬物の体内動態を考慮することが重要であると考えられた。

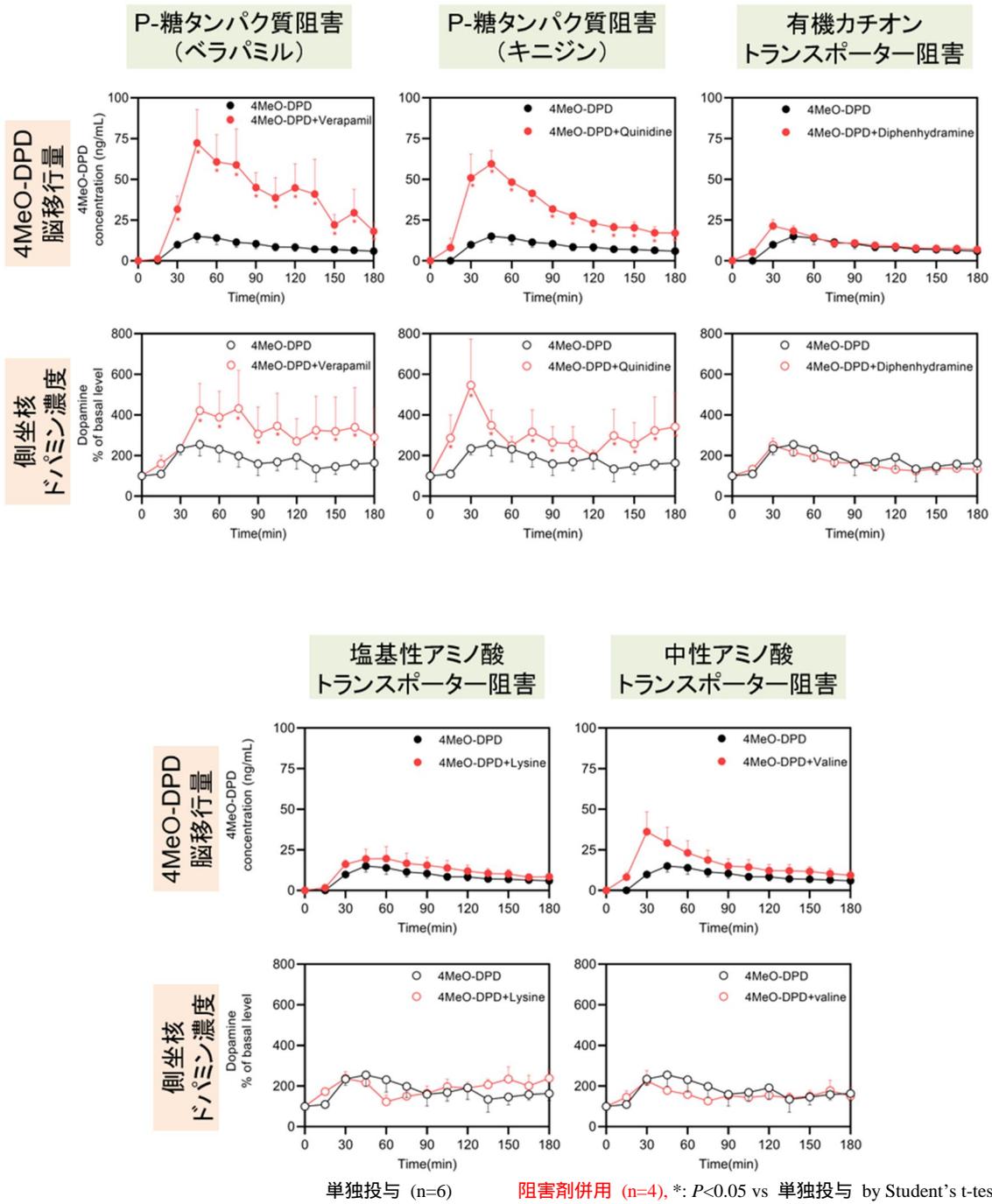
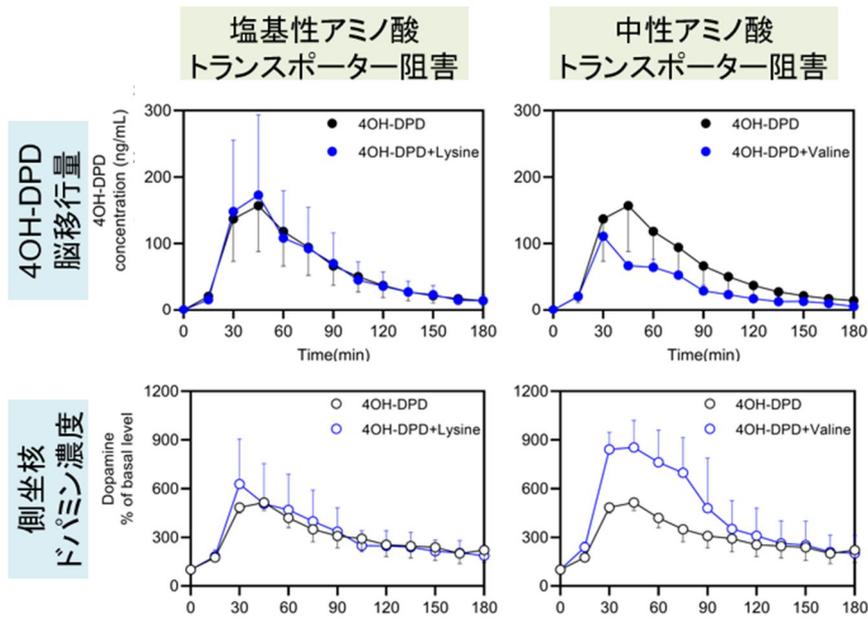
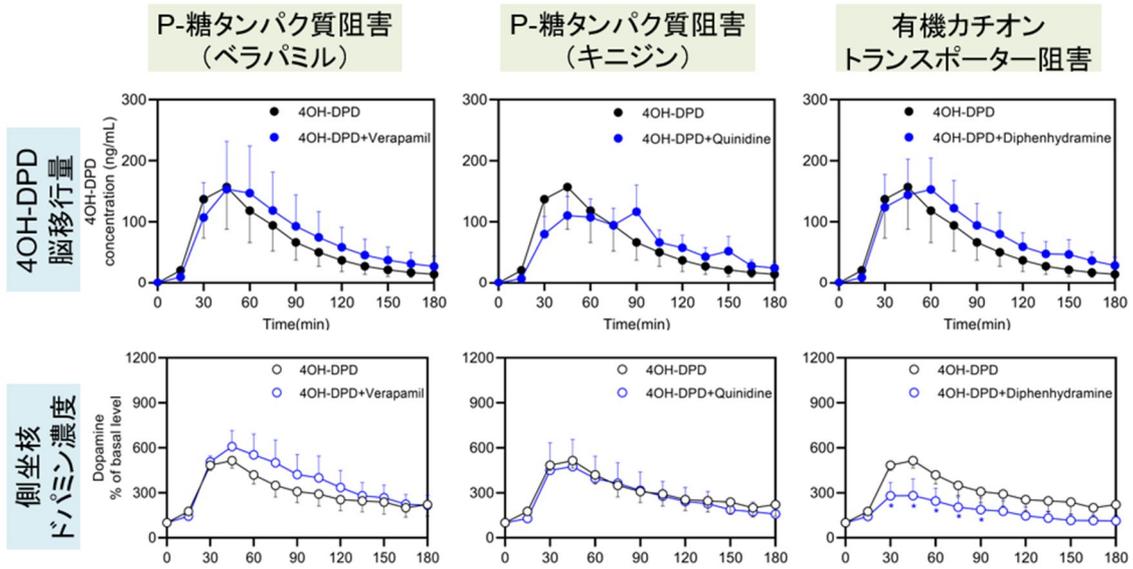


Fig. 1. 4MeO-DPD の脳移行およびドパミン神経作用に対するトランスポーター阻害剤の影響



単独投与 (n=6) 阻害剤併用 (n=4), *: $P < 0.05$ vs 単独投与 by Student's t-test

Fig. 2. 4OH-DPD の脳移行およびドパミン神経作用に対するトランスポーター阻害剤の影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Katsuhiro Okuda, Yuta Takahashi, Masaru Asari, Kanae Mori, Ryo Namba, Keiko Shimizu
2. 発表標題 Neurochemical effects of diphenidine derivatives, a new psychoactive substance, on the dopaminergic reward system using rat brain microdialysis
3. 学会等名 The 100th annual conference of the DGRM (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥田勝博、高橋悠太、浅利優、森香苗、難波亮、吉田あやか、清水恵子
2. 発表標題 ジフェニジン誘導体の脳移行および脳内報酬系に対するメカニズム解析
3. 学会等名 第105次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋悠太、奥田勝博、浅利 優、森 香苗、難波 亮、清水恵子
2. 発表標題 ジフェニジン誘導体の脳内報酬系への作用と脳移行における構造活性相関
3. 学会等名 第23回日本法医学会学術北日本地方集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	奥田 勝博 (Okuda Katsuhiro) (00389115)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	浅利 優 (Asari Masaru) (40360979)	旭川医科大学・医学部・准教授 (10107)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協 力 者	高橋 悠太 (Takahashi Yuta)	旭川医科大学・医学部・助教 (10107)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関