

# 博士論文要旨

## フェネチルアミン誘導体の毒性機序に関する研究

森 川 嘉 文

薬物乱用は我が国における最も深刻な社会問題の1つであり、乱用される薬物としては、覚醒剤や大麻といった規制薬物だけでなく、向精神薬や風邪薬、鎮痛薬等多様であるが、その中でも、覚醒剤に代表されるフェネチルアミン誘導体は戦後一貫して乱用薬物の大きな割合を占めている。最近では、危険ドラッグの1種でありフェネチルアミン構造を有する合成カチノンが、インターネット等を介して密造・販売され世界的にも大きな問題となっている。一方、フェネチルアミン誘導体は精神賦活作用の他にも食欲抑制作用を示すことが良く知られており、今までに痩身薬として様々な誘導体が合成されているが、シブトラミンを始めとしてその多くが有害な副作用の発生により承認取消等を受け市場から撤退している。それにも拘らず、未だにそれら未承認痩身薬は個人使用ができる状態にあることから、それらの不適切及び偶発的な使用すなわち乱用による健康被害等の有害事象の発生が懸念されている。しかしながら、シブトラミンや合成カチノンの摂取による有害作用の発症機序の詳細については未だ解明されていない。そこで、本研究では乱用が問題とされる上記フェネチルアミン誘導体の毒性機序及び副作用発症機序の解明を目的とし、血管細胞及び神経細胞を中心に様々な細胞種を用いて種々検討を行い、以下に示す知見を得た。

シブトラミンはヒト血管細胞に対して毒性を示し、その毒性は同様にフェネチルアミン骨格を有する他の痩身薬と比較して強力であった。また、シブトラミンは活性酸素種（ROS）の産生亢進やそれに伴う反応性アルデヒドの産生、ミトコンドリア膜機能障害、プロテアソーム活性の低下を誘発し、その結果、血管細胞アポトーシスを惹起することが示唆された。シブトラミンは一酸化窒素合成酵素の発現量低下及び不活性化に起因すると考えられる血管内皮細胞内一酸化窒素（NO）量の減少を惹起した。また、シブトラミンは細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇及びミオシン軽鎖のリン酸化を誘起し、血管平滑筋細胞の収縮を誘起することが示唆された。以上のことから、シブトラミンは酸化ストレスの誘発による血管細胞傷害作用だけでなく、血管内皮細胞のNO産生量の低下及びその結果生じる血管平滑筋細胞へのNO供給量の減少を介して、高血圧等の循環器疾患を惹起することが推察された。

合成カチノンの1種であるピロリジノフェノン誘導体 (PPs) に対してはヒト血管、気道上皮及び神経細胞が高い感受性を示した。また、PPsの細胞毒性は直鎖炭化水素鎖の伸長、芳香環のフルオロ化及びメチレンジオキシ化によって増大した。最新のPPsの一つである $\alpha$ -Pyrrolidinononanophenone ( $\alpha$ -PNP) は、ROSの産生亢進及びミトコンドリア膜機能障害とそれらに伴うカスパーゼの活性化を介して神経細胞アポトーシスを誘導することが示唆された。また、プロテアソーム及びオートファジー機構は $\alpha$ -PNP誘導神経細胞アポトーシスの抑制に関与しており、 $\alpha$ -PNPはプロテアソーム機能障害を惹起した。以上のことから、PPsは置換基修飾によりその細胞毒性が増悪し、その毒性機序として酸化ストレスの誘発及び抗酸化機構の破綻が示唆された。

以上、上記フェネチルアミン誘導体は血管や神経細胞に対して傷害作用を有しており、その細胞毒性機序の一序として酸化ストレスの誘発が示唆された。本研究において、毒性及び副作用発症機序の一端を解明できたことは、乱用薬物の危険性を啓発する上でより具体性を持たせることが可能となり、特にその評価が一定でない薬物において、それらの安易な使用や乱用の防止に繋がることが期待される。また、PPsの構造活性相関解析の結果は置換基修飾による危険性の増大を示唆しており、今後密造が予想される新規合成カチノンによる健康被害予測系の確立に寄与するものと考えられる。

## 論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	森川 嘉文（愛知県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 8 9 号
学位授与年月日	平成 3 1 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	フェネチルアミン誘導体の毒性機序に関する研究
論文審査委員	（主査） 足立 哲夫
	（副査） 北市 清幸
	（副査） 嶋澤 雅光

本論文は、我が国における薬物事犯の大半を占めるフェネチルアミン誘導体の健康被害機序を明示すべく、多様な誘導体の細胞毒性機序や構造毒性相関の解析を行ったものである。フェネチルアミン骨格をもつ未承認痩身薬シブトラミンは血管内皮細胞などの血管系細胞に対して活性酸素種（ROS）介在性アポトーシスを誘起すること、血管平滑筋細胞においては ROS 産生の亢進や血管内皮細胞由来の一酸化窒素量の減少が本細胞の収縮を惹起することを見出し、これらの変動がシブトラミンの主な副作用である高血圧発症の一序であることを提示した。次に、多様なヒト細胞種を用いた感受性試験において、危険ドラッグである合成カチノンは血管系細胞や神経細胞等に対して強力な毒性を示すこと、構造毒性相関解析の結果、細胞毒性は合成カチノンの炭化水素主鎖の伸長とフルオロ化等の芳香環修飾によって増大することを示した。また、作用機序としては ROS 産生の亢進並びにミトコンドリア膜機能障害やカスパーゼ活性化を介したアポトーシスの誘導によることを明らかにした。

以上、本論文は、フェネチルアミン誘導体の健康被害機序の一端を解明したもので、分子生物学的な新知見が得られただけでなく、法科学並びに法中毒学的観点からも健康被害・薬物乱用防止の一助となり、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。