加速器質量分析法の非臨床試験領域への応用

仙 田 哲

Senda SATOSHI

原子の数を直接計測する技術である加速器質量分析法 (Accelerator Mass Spectrometry, 以下 AMS と略) は, 現在汎用されている放射能測定法である Liquid Scintillation Counting 法 (以下 LSC と略) と比較し放射性同位元素 (以下 RI と略) に対し極めて感度が高く, 最近医学生物学的分野に応用されつつある¹⁾. 新薬開発の臨床試験領域では, ヒト RI 投与試験に AMS を用いることにより, 投与 RI 量を $1\mu\text{Ci}$ 以下と極微量にしてボランティアの被曝量の低減, 試験実施の速やかな承認が可能となってきた²⁾.

非臨床試験領域へは十分応用されているとはいえないが, 毒性発現機構の解明あるいは薬理学的分野への応用例を以下に示す. Mani ら³⁾ は極微量の [^{14}C] Benzene を B6C3F₁, DBA/2, C57BL/6 マウスと Fischer ラットに腹腔内投与後, 肝臓と骨髄を摘出し, その蛋白と DNA adducts 中の ^{14}C を AMS で測定している. これにより Benzene による発ガン性の動物種, 系統による差は, Benzene およびその代謝物の DNA への取り込み能の差によるものと報告している. AMS で測定可能な RI は ^{14}C の他にも ^3H , ^{26}Al , ^{41}Ca , ^{36}Cl , ^{53}Mn , ^{55}Fe , ^{129}I 等がある. Schoenholzer ら⁴⁾ は各種化学形態の ^{26}Al をラットに経口投与し血漿中の ^{26}Al を AMS で測定することによりラット消化管からの吸収率を求め, aluminum

citrate が他の化学形態より消化管吸収が良いことを明らかにした。国内では Kobayashi ら⁵⁾ が Alzheimer's disease や amyotrophic lateral sclerosis が中枢神経系への aluminum の非可逆的取り込みにより生じるという理論を裏付けるために ^{26}Al をラットに腹腔内投与し血液、肝臓、大脳中 ^{26}Al の濃度を AMS で投与後 35 日まで測定し、大脳内 ^{26}Al 濃度が僅かに上昇するとの結果を報告している。

今後、AMS は動物を用いた薬物動態試験にも応用されて行くものと考えられるが、いくつか考えうる応用例を挙げる。蛋白製剤等高分子量の薬物や、投与量の少ない内因性生理活性物質等においては、測定感度を上げるために比放射能が ^{14}C より 500 倍高い ^3H を標識体として使用する。しかし、 ^3H 標識体は、生体内の水素原子と ^3H との交換反応が生じやすく動態評価が困難な場合があるため、トレーサーとしては ^{14}C のほうが望ましい。AMS を利用することにより ^{14}C でも LSC の 1,000 倍以上の高感度が得られるため、 ^{14}C でより正確な動態を評価することが可能となる。また、高い比放射能の RI が合成困難な場合、低い比放射能の RI を合成し試験に用いることもできるし、少量の RI しかない場合も多くの試験を行うことが可能となる。

吸収率の評価は血漿中放射能濃度を求めることによりなされるが、低投与量の薬物、吸収の悪い薬物の場合は投与後短時間で放射能が検出限界以下となり、吸収および消失過程が追えない場合がある。この場合も AMS により長時間の測定が可能となる。また、特殊な投与経路、たとえば経皮、点眼、直腸内投与等、通常血漿中濃度が低く測定が困難な場合も同様である。

分布試験においても、血漿中放射能濃度の測定と同じく従来、検出限界以下であった組織中放射能濃度も AMS で測定できる。

代謝物の検索において、測定試料からの抽出液を

HPLC 等で分離後各フラクションを AMS で測定することにより、従来検出できなかった微量生成代謝物も検出可能となる。

ヒト組織、細胞、発現系等を用いた *in vitro* 試験においても従来以上の高感度を有する試験系を組むことができるし、RIA, RRA 法等の RI を用いる分析法全般に応用可能である。このような各試験への応用により今後の薬物動態試験に要求されている毒性発現機構あるいは薬理学的作用の解明に役立つものと考えられる。

文 献

- 1) 田中 眞：加速器質量分析法の医学生物学的应用—極微量放射標識体を用いるヒト体内動態試験—。薬物動態, **14**: 56-57 (1999)。
- 2) Colin R. Garner: Pushing the accelerator-speeding up drug development with Accelerator mass spectrometry. 薬物動態, (suppl.), **14**: S136 (1999)。
- 3) Mani C., Freeman S., Nelson D. O., Vogel J. S., and Turteltaub K. W.: Species and strain comparisons in the macromolecular binding of extremely low doses of [^{14}C] Benzene in rodents, using Accelerator mass spectrometry. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **159**: 83-90 (1999)。
- 4) Schoenholzer K. W., Sutton R. A. L., Walker V. R., Sossi V., Schulzer M., Orvig C., Venczel E., Johnson R. R., Vetterli D., Dittrich-hannen B., Kubik P. and Suter M.: Intestinal absorption of trace amounts of aluminium in rats studied with $^{26}\text{aluminium}$ and Accelerator mass spectrometry. *Clinical Science*, **92**: 379-383 (1997)。
- 5) Kobayashi K., Tumoto S., Nagai H., Yoshiyuki Hosoyama, Imamura M., Masuzawa S., Koizumi Y., and Yamashita H.: ^{26}Al Tracer experiment by Accelerator mass spectrometry and its application to the studies for amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. *Proc. Japan Acad.*, **66**: B10, 189-1902 (1990)。

(第一化学薬品株式会社薬物動態研究所)