

# あの日飲んだくすりの 生物学的半減期を僕達はまだ知らない

東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 <sup>ごとう さとる</sup> 後藤 (了) 研究室

## 示差走査熱量分析とパーコレーション

「まただ」。

神奈川県だかの学会で発表しているのは修士1年の俺である。要旨をご覧になって急遽遠方から出向いて下さった分野の大御所先生からのご質問「示差走査熱量計のピークは低温側と高温側で起こっている現象は違う。だから左右対称なガウス関数で近似処理をするお前は間違っている」。

発表のあと教授にラインを送ると、熱現象シミュレーションでガウス関数を選んでいるのじゃないだの、ガウス関数を基底関数として線形結合すればどんな形でもカーブフィッティングできるだの、矢継ぎ早の返信。

言い分は分かるけど俺の言い分は同じ。

「先言つてよ〜」。

ふつう2種類の薬物を混合すると相図とい

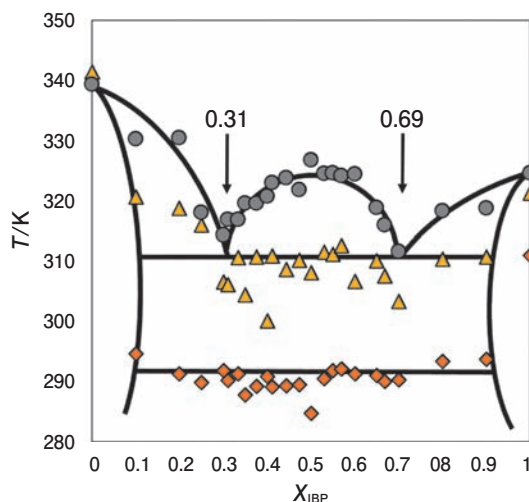


図1 イブプロフェン・リドカインの相転移

うのはV字カーブを描くもので、道路に塩を撒くのもこのV字カーブをなぞって氷の融点降下が起こり路面凍結を防ぐおかげだ。図1が俺のデータで、痛み止めのイブプロフェン (IBP) と局所麻酔薬のリドカイン (LDC) を混合すると見たこともない形になった。さあこれで納得しろと言われても黙ってられないのも分かる。偏光顕微鏡で観察すると、結晶が互いに接するだけでLDCが融解しはじめIBPを取り囲む。融点340 Kなのに室温300 Kで融解するのだ。融解したLDCがIBPの結晶を吸収して結晶の偏光が消える。俺の相図も、290 KラインでLDCが融解しはじめ、310 KラインではIBPも溶解する。論文投稿してリバイズが戻ったときにこの経験が生きた。教授はなくとも学生は育つである。

図1は上に2つのV字谷がある。ちょうど混合物の中でIBPとLDCのどっちが多いか、イーブンに混ざり合うかの境界に対応するだろう。3つそれぞれの組成の混合物をフーリエ変換赤外分光計のATR反射サンプル台というところに載せてみた (図2)。

第1にIBP過剰の混合物の融解+溶解の時間変化は直線になる。これは、少量の融解したLDCが周辺のIBPの表面を溶かすと解釈される。第2にイーブン混合物の融解+溶解曲線は滑らかなスロープになる。反応次数が+1/2になるのはT. Higuchiの式と一致し、これはマトリクス中での挙動を表す。第3にLDC過剰の混合物の融解+溶解曲線は山なりのカーブだ。傾きが時間とともに大きくな

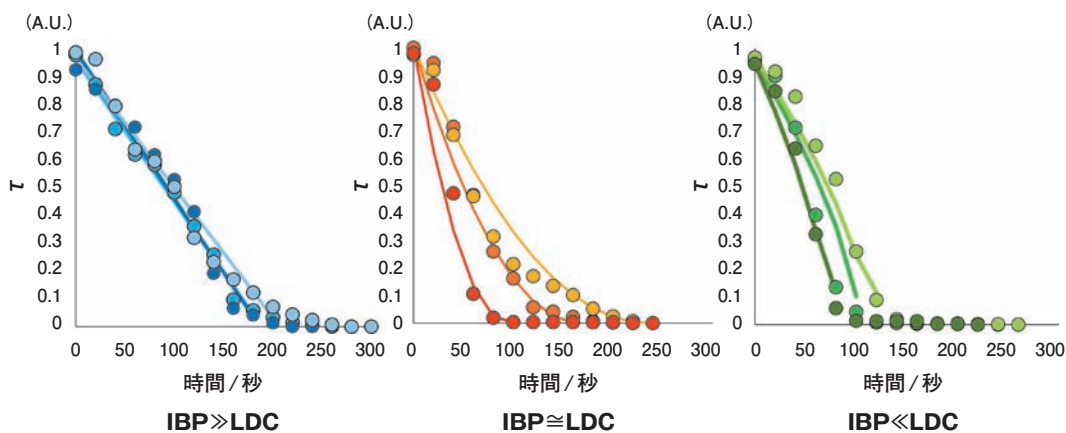


図2 様々な混合比における融解速度

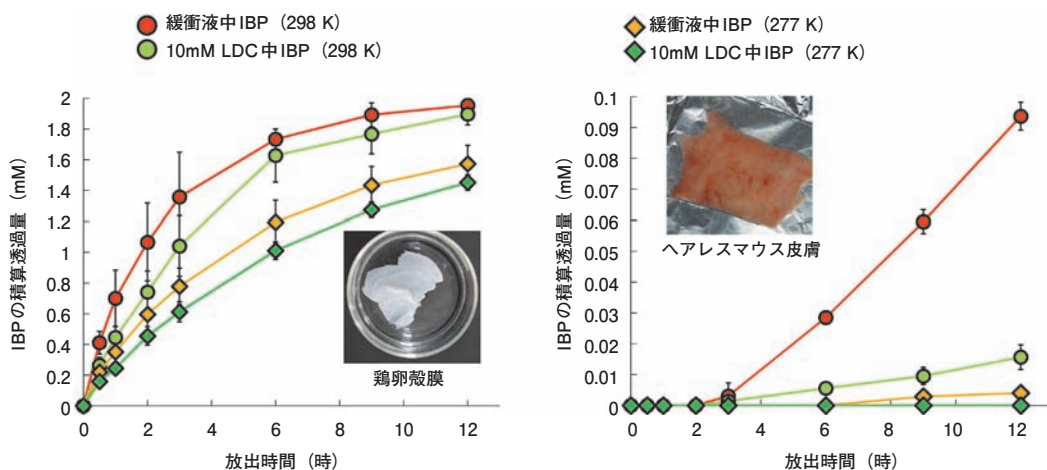


図3 フランツセルを用いた膜透過実験

って反応次数がマイナスになるのは反応加速を意味する。LDCは融ければ融けるほどにIBPを溶かしてしまうのだ。

このような粒の混ざり具合を調べるのがパーコレーションという確率論である。導電体のパチンコ玉と絶縁体のガラス玉を筒の中に詰めて、右の端と左の端に電極を付けたとき電気が流れるのはパチンコ玉の比率にあたる臨界確率が0.312以上と答える。

### フランツセルとヘアレスマウス皮膚

IBPとLDCの混合物の溶解度と膜透過を調べはじめたM2の俺を待っていたのは、溶解度低下の宣告だった。LDCを加えれば加えるほどIBPの飽和濃度は低下していく。溶け

ないものは効かない。じゃあ膜透過はどうだろうという苦し紛れがフランツセルの膜透過実験である。

親水性の透析膜では効果がなかったが、鶏卵の殻膜では少し膜透過の時間が延びた。これとヘアレスマウス皮膚の実験結果が図3である。皮膚ではIBPの膜透過をLDCが大幅に止めてしまう。つまり朝飲んだくすりが夕方飲んだくすと相互作用して、腎臓で濾しとられるのが阻害されたら生物学的半減期は予想がつかない。

「みーつけた」。

修論発表の2週間前になって、ようやく研究の目的が見えた。