

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業）

依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序

平成 18 年度 総括研究報告書
平成 16-18 年度 総合研究報告書

**Neuroscientific Research on Mechanisms of Neurotoxicity and Psychosis
of Dependent and Unregulated drugs**

Annual Report
Research on Pharmaceutical and Medical Safety
Supported by Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare,
Japan in 2005
(Chief ; Toshitaka Nabeshima)

平成 18 年 3 月

主任研究者 鍋島俊隆

1. 平成 16 年度～18 年度 総合研究報告 鍋島俊隆	1
2. 平成 16 年度～18 年度 分担研究者報告	
MDMA および関連化合物の合成とそれらの生物活性（セロトニン受容体活性、細胞毒性） 岐阜薬科大学製造薬学科 薬化学教室 岩村樹憲	9
覚醒剤および MDMA による精神障害の発現と依存形成の分子機序 名城大学大学院薬学研究科 病態解析学 野田幸裕	16
Methamphetamine 探索行動（“渴望”）ならびに知的機能に及ぼす MDMA の影響 九州大学大学院薬学府医療薬科学専攻 薬効解析学分野 山本経之	26
MDMA のセロトニン放出および神経毒性発現の分子機序の解明 京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学分野 金子周司	31
メタンフェタミンにより誘発される認知障害の機構の解明と治療法の確立 金沢大学大学院自然科学研究科 病院薬学 山田清文	38
覚せい剤・麻薬による精神病の予防・治療法に関する研究 千葉大学大学院医学研究院 精神医学 伊豫雅臣	55
依存性薬物および未規制薬物の薬物依存評価システム構築：違法ドラッグの評価に関する研究 国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部 舩田正彦	73
ストレスと覚醒剤依存形成：ヒスタミン神経系の役割を中心に 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 谷内一彦	78
依存性薬物の精神神経毒性と標的分子への作用機序の解明 東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野 曾良一郎	92
未規制を含む依存性薬物による精神障害の分子病態の解明 東京医科歯科大学医学部精神行動医科学 西川 徹	117
多剤乱用の実態と物質誘発性精神病の遺伝子リスクファクターの解明 岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学分野 氏家 寛	126

薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索 東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究部門 池田和隆	137
東京都内の精神科医療機関における脱法ドラッグの実態調査 および覚醒剤誘発性統合失調症の検討 東京都精神医学総合研究所・統合失調症研究部門 糸川昌成	166
3. 平成 18 年度総括研究報告 鍋島俊隆	183
4. 平成 18 年度分担研究者報告 MDMA および mCPP 関連化合物の合成：脱法ドラッグ合成中間体の細胞増殖抑制作用 分担研究者：岩村樹憲 研究協力者：小田 誠、長山 智幸 (岐阜薬科大学薬科学科・創薬化学大講座薬化学研究室)	189
覚醒剤および MDMA による精神障害の発現と依存形成の分子機序 分担研究者：野田幸裕 ^{1,2} 研究協力者：鍋島俊隆 ² 、毛利彰宏 ² 、森瀬貴子 ² 、新田淳美 ² 、岩村樹憲 ³ (¹ 名城大学大学院薬学研究科病態解析学、 ² 名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学、 ³ 岐阜薬科大学薬科学科・創薬化学大講座薬化学研究室)	199
MAP および MDMA に基づく薬物探索行動(“渴望再燃”)の 脳内機序の解明とその治療薬開発に関する研究 分担研究者：山本経之 ¹ 研究協力者：縄田陽子 ¹ 、平仁田尊人 ² (¹ 長崎国際大学薬学部薬理化学研究室、 ² 九州大学大学院薬学研究院薬効解析学分野)	208
MDMA のセロトニン放出および神経毒性発現の分子機序の解明 分担研究者 金子周司 共同研究者 中川貴之、山内陽介、鈴木祐一、樋口 萌 (京都大学大学院薬学研究科生体機能解析学分野)	216
メタンフェタミンにより誘発される認知障害の機構の解明と治療法の確立 分担研究者：山田清文 ¹ 研究協力者：田熊一敏 ¹ 、溝口博之 ¹ 、永井拓 ^{1,2} 、鍋島俊隆 ² (¹ 金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学、 ² 名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学)	228

覚せい剤投与による行動異常および脳内ドーパミン神経系の 神経傷害に対するミノサイクリンの治療効果 分担研究者：伊豫雅臣 ¹ 研究協力者：張 淋 ¹ 、橋本謙二 ² (¹ 千葉大学大学院医学研究院・精神医学、 ² 千葉大学社会精神保健教育研究センター)	240
依存性薬物および未規制薬物の薬物依存評価システム構築： メチロン(MDMA 類似誘導体)に関する研究 分担研究者：船田正彦 ¹ 研究協力者：浅沼幹人 ² 、宮崎育子 ² 、青尾直也 ¹ 、和田 清 ¹ (¹ 国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部、 ² 岡山大学大学院医歯薬学総合研 究科脳神経制御学講座神経情報学)	246
覚醒剤および MDMA による依存形成におけるヒスタミン H3 受容体の役割 分担研究者：谷内一彦 研究協力者：奥田友宏、加藤元久、岡村信行、倉増敦朗、櫻井映子、渡邊建彦 (東北大学大学院医学系研究科・機能薬理学分野)	254
依存性薬物の精神神経毒性と標的分子への作用機序の解明 分担研究者：曾良一郎 ¹ 研究協力者：朴英善 ¹ 、伊藤美紀 ¹ 、小原可久 ¹ 、阿部裕美 ¹ 、花尻瑠理 ² 、合田幸広 ² (¹ 東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野、 ² 国立医薬品食品衛生研究所生薬部)	267
未規制を含む依存性薬物による精神障害の分子病態の解明 —SSRI による覚せい剤誘発性逆耐性現象の抑制効果— 分担研究者：西川 徹 研究協力者：柏 淳、金子雄二郎、伊藤 卓、海野麻未、山本直樹、車地暁生 (東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野)	277
多剤乱用の実態と物質誘発性精神病の遺伝子リスクファクターの解明 1 型グリシントランスポーター遺伝子の検討 分担研究者：氏家 寛 ¹ 研究協力者：森田幸孝 ¹ 、岸本真希子 ¹ 、岡久裕子 ¹ 、小高辰也 ¹ 、稲田俊也 ² 、原野陸正 ² 、 小宮山徳太郎 ² 、堀 達 ² 、山田光彦 ² 、関根吉統 ² 、曾良一郎 ² 、岩田仲生 ² 、 伊豫雅臣 ² 、尾崎紀夫 ² 、黒田重利 ¹ (¹ 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野、 ² Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA))	285

分担研究者：池田和隆¹

研究協力者：大谷保和¹、原口彩子¹、渡部崇²、妹尾栄一³、山本秀子¹、萩野洋子¹、
高松幸雄¹、笠井慎也¹、岩村樹憲⁴、曾良一郎⁵

(¹ 東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム、² 静岡刑務所、³ 東京都精神医学総合研究所・嗜癮行動研究チーム、⁴ 岐阜薬科大学製造薬学科・薬化学教室、⁵ 東北大学大学院医学研究科精神神経生物学分野)

および覚醒剤誘発性統合失調症の検討

分担研究者：糸川昌成^{1,2,4}

研究協力者：林直樹²、伊澤良介²、鈴木忠³、新谷昌宏⁴、岩田健⁴、安田一郎⁵、高橋美佐子⁵、
新井誠¹、織壁里名⁶、小島卓也⁷

(¹ 東京都精神医学総合研究所・統合失調症研究チーム、² 東京都立松沢病院・精神科、³ 東京女子医科大学・救急医学講座、⁴ 東京都立広尾病院・神経科、⁵ 東京都健康安全研究センター・医薬品部医薬品研究科、⁶ 東京大学医学部精神科、⁷ 日本大学医学部精神科)

平成 18 年度 総括研究報告

主任研究者 鍋島俊隆

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究推進事業)

「依存性薬物および未規制薬物による神経毒性と精神病の発現機序」

主任研究者 鍋島俊隆

総括研究報告

本研究班の目的は、未規制薬物および規制薬物である methamphetamine (MAP) や 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA : エクスタシー)、さらには 5-MeO-DIPT などの新たに規制された薬物を対象に、依存と長期乱用による神経毒性の発生に係わる病態を分子生物学的に解明し、新たな予防・治療法の開発と国際的な依存・乱用防止の啓発に役立て、研究成果を社会に還元することである。

平成 18 年度の研究の目的は、これまでの 2 年間に行ってきた MAP や MDMA の依存および精神行動障害の分子機序に関する研究に加え、新たな未規制薬物のスクリーニングをさらに確立することである。すなわち MAP や MDMA の依存および精神行動障害動物モデルを用いて、未規制薬物や MDMA による依存および精神行動障害に関与する各種神経系について行動、神経画像、生化学および分子生物学的な解析研究をさらに推進する。基礎研究に加え、臨床研究として覚醒剤、MDMA および未規制薬物の精神病患者や乱用者を対象とした実態調査、依存重症度の評価方法の普及、神経画像や遺伝子解析などの研究をさらに進め、これら薬物に対する依存や神経毒性の発生機序や精神病の発症脆弱性を分子生物学的なレベルでさらに解明する。本研究では、基礎研究は鍋島俊隆が責任者となり、臨床研究は曾良一郎教授が責任者となり、本年度は 3 年間の研究の最終年度である。平成 18 年度においても多くの研究成果が得られたので、その概要について報告する。

(I) 基礎研究

1. MDMA および mCPP 関連化合物の合成：脱法ドラッグ合成中間体の細胞増殖抑制作用
(岐阜薬科大学製造薬学科 薬化学教室 岩村樹憲)
2. 覚醒剤および MDMA による精神障害の発現と依存形成の分子機序
(名城大学大学院薬学研究科病態解析学 野田幸裕)
3. MAP および MDMA に基づく薬物探索行動(“渴望再燃”)の脳内機序の解明とその治療薬開発に関する研究
(九州大学大学院薬学研究府医療薬科学専攻 薬効解析学分野 山本経之)
4. MDMA のセロトニン放出および神経毒性発現の分子機序の解明
(京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学分野 金子周司)
5. メタンフェタミンにより誘発される認知障害の機構の解明と治療法の確立
(金沢大学大学院自然科学研究科 病院薬学 山田清文)

6. 覚せい剤投与による行動異常および脳内ドパミン神経系の
神経傷害に対するミノサイクリンの治療効果
(千葉大学大学院医学研究院 精神医学 伊豫雅臣)
7. 依存性薬物および未規制薬物の薬物依存評価システム構築：
メチロン(MDMA 類似誘導体)に関する研究
(国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部 船田正彦)

(II) 臨床研究

1. 覚醒剤および MDMA による依存形成におけるヒスタミン H3 受容体の役割
(東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 谷内一彦)
2. 依存性薬物の精神神経毒性と標的分子への作用機序の解明
(東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野 曾良一郎)
3. 未規制を含む依存性薬物による精神障害の分子病態の解明
—SSRI による覚せい剤誘発性逆耐性現象の抑制効果—
(東京医科歯科大学医学部精神行動医科学 西川 徹)
4. 多剤乱用の実態と物質誘発性精神病の遺伝子リスクファクターの解明
1 型グリシントランスポーター遺伝子の検討
(岡山大学大学院医歯学総合研究科 精神神経病態学分野 氏家 寛)
5. 薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索
(東京都精神医学総合研究所 分子精神医学研究部門 池田和隆)
6. 東京都内の精神科医療機関における未規制薬物の
実態調査および覚醒剤誘発性統合失調症の検討
(東京都精神医学総合研究所 統合失調症研究部門 糸川昌成)

(I) 基礎研究

5-MeO-DIPT の抽出や MDMA の合成法が確立し、新たに新規規制薬物の mCPP 関連化合物の合成とその細胞毒性についての研究が進められた。これまでの MAP、MDMA や 5-MeO-DIPT の依存および神経毒性に関する動物モデルでの行動、生化学および分子生物学的な研究を統合し、分子生物学的レベルで発現機序を解明した。MAP や MDMA による依存、情動性・認知障害などの分子機序としてセロトニン・ドパミン・グルタミン酸系を介する細胞内シグナル系、カンナビノイドシステムおよびヒスタミン作動性神経系が関与していることが見出された。MAP による嗜好性が抗うつ薬やミノサイクリンによって減弱されることが見出され、臨床現場での有効性について検証中である。MDMA による依存・認知障害などの精神障害の分子機序を調べるための培養細胞を用いた実験系も樹立された。新規規制薬物であるメチロンは MDMA と同等の中枢興奮作用を有し、その作用発現にはドパミン作動性神経系が関与していることが明らかになった。

1. MDMA および mCPP 関連化合物の合成：脱法ドラッグ合成中間体の細胞増殖抑制作用（岐阜薬科大学薬科学科・創薬化学大講座薬化学研究室 岩村樹憲）

2C や TMA のコードで総称される脱法ドラッグ類の副産物であるニトロオレフィン類はいずれも強い細胞増殖抑制作用を示したが、ニトロアルカン類には顕著な活性は認められなかった。一方、mCPP (m-chlorophenylpiperazine) は昨年麻薬指定された化合物であり、その誘導体は、種々の神経伝達物質の受容体に結合し、中枢作用を示すことから、類似の分子構造を有する化合物を合成し、細胞増殖抑制作用を検討した。

2. 覚醒剤および MDMA による精神障害の発現の分子機序（名城大学大学院薬学研究科病態解析学 野田幸裕）

MDMA 連続投与マウスでは、認知障害や海馬セロトニン作動性神経機能障害が認められた。認知障害は、フルオキセチンを訓練試行前に投与した時に緩解され、シクロスポリン A を MDMA と連続併用投与した場合には認知や海馬セロトニン作動性神経機能障害が緩解された。MDMA の連続投与による認知障害の発現にはセロトニン作動性神経の機能低下が関与していること、認知障害に関連した海馬セロトニン作動性神経の機能障害の形成過程には、MDMA 連続投与による海馬ミトコンドリア内へのカルシウム流入の増加が関与しているものと推察された。

3. MAP および MDMA に基づく薬物探索行動（“渴望再燃”）の脳内機序の解明とその治療薬開発に関する研究（長崎国際大学薬学部薬理学研究室 山本経之）

Methamphetamine (MAP) と MDMA の薬物自己投与法における MAP 探索行動は、nicotine、ACh 分解酵素阻害薬やカンナビノイド CB1 受容体拮抗薬の前頭前皮質内への微量注入により抑制された。同様に MDMA 探索行動も AM251 によって抑制された。一方、MDMA 反復投与後の認知機能障害および海馬 CB1 受容体の発現量の増加は、MDMA と AM251 との併用投与および CB1 受容体欠損マウスでは認められなかった。以上より、前頭前皮質における CB1 受容体の活性化がニコチン性 ACh 伝達の抑制を介して、MAP 探索行動の発現に促進的に働いていること、MDMA 探索行動ならびに MDMA 休薬時に認められる認知機能障害も、CB1 受容体の活性化を介して発現していることが示唆された。

4. MDMA のセロトニン放出および神経毒性発現の分子機序の解明（京都大学大学院薬学研究科 生体機能解析学分野 金子周司）

Xenopus 卵母細胞発現系におけるセロトニントランスポーター (SERT) に対して MDMA は、細胞外 pH や細胞の静止膜電位に影響を与えた。セロトニン神経を含む中脳冠状切片培養系における細胞内 5-HT 量は、5-MeO-DIPT とメタンフェタミン (METH) によって濃度依存的に減少したが、MDMA では有意な変化は認められなかった。[3H]シタロプラムによる SERT への結合量は、5-MeO-DIPT 処置により濃度依存的に減少したが、METH および MDMA の処置によっては顕著な変化は認められなかった。MDMA あるいは METH は 5-HT 遊離量を濃度依存的に増加させたが、5-MeO-DIPT では認められず、MDMA あるいは METH の連続処置は、それぞれの単回処置による 5-HT 遊離作用を増強した。

5. メタンフェタミンにより誘発される認知障害の機構の解明と治療法の確立（金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学 山田清文）

感覚情報処理機構に対する methamphetamine (METH) の影響についてマウスのプレパルス抑制 (PPI) 反応に関与する神経回路と METH の作用について検討した。パルス群では somatosensory cortex (SC)、nucleus accumbens (NAc shell) および caudal pontine reticular nucleus (PnC) において著しい c-Fos 発現が認められ、プレパルス刺激の挿入により抑制された。プレパルス群および PPI 群では lateral globus pallidus (LGP) において c-Fos 発現が認められ、プレパルスにより活性化される LGP の c-Fos 陽性細胞の多くは GAD67 陽性の GABA 作動性神経であり、GABAB 受容体を介していることが示唆された。METH および MK-801 の単回投与、単回投与では影響を及ぼさない METH の反復投与は、PPI を障害し、溶媒投与群で認められる LGP での c-Fos 発現が抑制された。METH の連続投与は遷延性に PPI を障害すること、METH による PPI の障害には LGP の GABA 作動性神経系が関与していることが示唆された。

6. 覚せい剤投与による行動異常および脳内ドパミン神経系の神経傷害に対するミノサイクリンの治療効果（千葉大学大学院医学研究院・精神医学 伊豫 雅）

覚せい剤の繰り返し投与によって形成された逆耐性およびドパミン神経系に対する神経傷害に対するミノサイクリンの治療効果（後投与の効果）を検討した。ミノサイクリンの後投与は覚せい剤によって形成された逆耐性を有意に改善し、その効果はミノサイクリンの投与中断後も観察された。また覚せい剤投与によって引き起こされる脳内ドパミントランスポーターの減少は、ミノサイクリンの後投与によって改善されることが判った。ミノサイクリンは臨床的に使用されている安全な薬剤であるため、覚せい剤乱用による精神障害および神経傷害の治療薬として有用であると思われる。

7. 依存性薬物および未規制薬物の薬物依存評価システム構築：メチロン(MDMA 類似誘導体)に関する研究（国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部 船田正彦）

メチロンは MDMA と同等の中枢興奮作用（運動促進作用）を有し、その効果の発現にはドパミン神経系（ドパミン D1 受容）が関与していることが明らかになった。MDMA およびメチロンは報酬効果を発現し、精神依存形成能を有することが確認された。メチロンの報酬効果はドパミン D1 受容体拮抗薬で抑制され、メチロンは側坐核内のドパミンを遊離させことから、メチロンの精神依存形成に中脳辺縁系ドパミン神経が関与しており、その主要投射先である側坐核内のドパミン遊離増加作用が重要であると考えられた。一方、ドパミン系培養神経細胞 CATH.a 細胞とセロトニン系培養神経細胞 B65 細胞を用いて、メチロンの MDMA の単独暴露による細胞毒性を検討したところ、いずれの細胞においても毒性を示した。

(II) 臨床研究

標準化した ASI(Addiction Severity Index)日本語版(ASI-J)と SRRS(Stimulant Relapse Risk Scale)の普及を図り、その有用性を明らかにした。東京都内の複数の医療機関で実態調査を行ったが、未規制薬物による症例は1例もなかった。覚醒剤精神病患者においてグルタミン酸カスケードに関与する遺伝子がリスクファクターとなる可能性が新たに見出された。また、覚醒剤精神病には探索眼球運動、思考障害、幻覚の数値に変動が認められた。

1. 覚醒剤および MDMA による依存形成におけるヒスタミン H3 受容体の役割 (東北大学・大学院医学系研究科・機能薬理学分野 谷内一彦)

ヒスタミン H3 受容体ノックアウト (H3KO) マウスを用いてメタンフェタミンや MDMA による過剰行動や条件場所嗜好性 (CPP) に対する影響を検討した。その結果、メタンフェタミンによって惹起される過剰運動は急性投与の場合のみ、H3KO マウスの方が野生型マウスより少なかった。しかし、慢性投与後の運動量や CPP の Preference score は H3KO マウスと野生型マウスの間で有意差は無かった。一方、MDMA によって惹起される過剰運動は慢性投与後に H3KO マウスの方が野生型マウスより少なく、CPP も H3KO マウスの方が野生型マウスより少ない傾向があった。H3 受容体は自己受容体としてヒスタミン自身の遊離を抑制するだけでなく、ヘテロ受容体として他の神経伝達物質の遊離も抑制することが報告されているので、H3KO マウスの生体内では自己受容体の欠損による影響が大きいことが示唆された。

2. 依存性薬物の精神神経毒性と標的分子への作用機序の解明 (東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野 曾良一郎)

我が国での乱用が増加しているメチロン(2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxy-phenyl]propan-1-one)のモノアミン神経伝達系を介した神経毒性の機序を解明するため、野生型とドパミントランスポーター (DAT) のノックアウト(KO)マウスを用いて体温変化と神経毒性を検討した。メチロンの野生型マウスにおける致死毒性はメタンフェタミン、MDMA よりも強く、DAT 欠損によりメチロンの致死毒性が著しく低下したことから、DAT がメチロンの神経毒性の標的分子の一つであることが示唆された。メチロンの体温上昇作用にもドパミン神経伝達に関与しているが、DAT が欠損しても影響がなかった。したがって、メチロンによる体温上昇の機序と致死毒性のメカニズムはドパミン神経伝達に関与しているが、相違する部分があることが示唆された。

3. 未規制を含む依存性薬物による精神障害の分子病態の解明 —SSRI による覚せい剤誘発性逆耐性現象の抑制効果— (東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 西川 徹)

依存性薬物による精神障害の分子病態を明らかにし、予防・治療法を開発する目的で、薬物性統合失調症様精神病の発症や再発のモデルと考えられる逆耐性現象に対するセロトニン選択的再取り込み阻害薬 (SSRI) の作用についてマウスを用いて検討した。一度形成されたメタンフェタミンによる逆耐性現象に対する SSRI による抑制作用は少なくとも2ヶ月以上の長期間持続することが示唆された。したがって、覚せい剤や他の依存性薬物による精神病状態の再発が、セロトニン系の変化と関係し、SSRI

の投与により長期に渡って予防できる可能性がある。

4. 多剤乱用の実態と物質誘発性精神病の遺伝子リスクファクターの解明 1型グリシントランスポーター遺伝子の検討（岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野 氏家 寛）

1型グリシントランスポーター (GlyT-1)の遺伝子の3つの多型、rs2486001 (C>T, SNP1)、rs2248829 (G>A, SNP2)、rs2248632 (G>A, SNP3)を選び、覚醒剤精神病 188 例、健常対象群 210 例で解析した。その結果、3つの多型はいずれもハーディー・ワインベルグの法則を満たしていた。SNP1 では遺伝子頻度、アレル頻度とも両群間で有意な差を示し、マイナーアレルである T アレルが覚醒剤精神病群で多かった。SNP2 ではメジャーアレルである G アレルが覚醒剤群で多い傾向を示した。ハプロタイプ解析にて、この2つの SNP は連鎖不平衡にあり、推定された4種のハプロタイプのうち T-G ハプロタイプが覚醒剤群において高頻度であった。したがって、覚醒剤精神病においてもグルタミン酸カスケードが関与している可能性が示唆された。

5. 薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索（東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム 池田和隆）

昨年度までに標準化した ASI(Addiction Severity Index)日本語版(ASI-J)と SRRS(Stimulant Relapse Risk Scale)について、英文論文発表して普及を図った。特に ASI に関しては刑務所において44例に実施し、その有用性を明らかにした。SRRS に関してはアルコール依存患者用に改訂して適用し、これらの尺度が幅広い嗜好性物質に対する再使用危険度の予測において有用である可能性を示した。基礎研究では、5-MeO-DIPT は、セロトニン 1A 受容体を活性化してセロトニン放出を抑制するために、セロトニントランスポーター阻害能を有するものの細胞外セロトニン量は増加させないことを見出した。

6. 東京都内の精神科医療機関における未規制薬物の実態調査および覚醒剤誘発性統合失調症の検討（東京都精神医学総合研究所・統合失調症研究チーム 糸川昌成）

未規制薬物の健康危害を明らかにする目的から、昨年度に引き続き東京都内の複数の医療機関で実態調査を行ったが、広尾病院、松沢病院、東京女子医科大学とも、未規制薬物による症例は1例も受診がなかった。覚醒剤精神病に、探索眼球運動、BPRS, SANS, SAPS, 遺伝子多型、精神病症状の持続を解析し、覚醒剤誘発性統合失調症といえる対象が存在するか検討したところ、覚醒剤精神病9例と対照22例において、覚醒剤精神病は、有意に対照より探索眼球運動のDスコアが高かった。中でも、思考障害、幻覚の数値がDスコアと有意な正の相関を示した。

平成 18 年度 分担研究報告

MDMA および mCPP 関連化合物の合成：

脱法ドラッグ合成中間体の細胞増殖抑制作用

分担研究者：岩村樹憲

研究協力者：小田 誠、長山 智幸

（岐阜薬科大学薬科学科・創薬化学大講座薬化学研究室）

[研究要旨]

本研究では、(1) MDMA に分子構造が類似した脱法ドラッグの合成を検討するとともに、それらの合成中間体を得て、NG108-15 細胞に対する細胞増殖抑制作用を調べた。

2C や TMA のコードで総称される脱法ドラッグ類は化成品として市販されているベンズアルデヒドを合成原料とし、ニトロアルカンとの Knoevenagel 反応、水素化還元により合成される。脱法ドラッグには非常に高純度のものもあるが、多くの場合、これらの合成中間体や副反応生成物が混入している。このような副産物の生物活性についてはよく知られていない。我々は混入する可能性の高い合成中間体および副産物を分離し、その細胞毒性を検討することにした。

メスカリンならびに TMA (3,4,5-trimethoxyamphetamine) に対応する置換ベンズアルデヒドからニトロオレフィンを得た。このニトロオレフィンを水素化ホウ素ナトリウムで還元しニトロアルカンを得た。

NG108-15 細胞に対して薬物 100 μ M 濃度において MTT assay を行なった結果、ニトロオレフィン類はいずれも強い細胞増殖抑制作用を示した。一方、ニトロアルカン類には顕著な活性は認められなかった。非合法流通している合成脱法ドラッグの純度が低いものに、合成原料であるニトロオレフィン類が含まれている場合には、その神経細胞毒性が懸念される。

(2) mCPP (m-chlorophenylpiperazine) は昨年麻薬指定された化合物であるが、向精神薬などの合成原料であり、その誘導体は、ドパミンやセロトニン受容体はじめ種々の神経伝達物質の受容体に結合し中枢作用を示す。そこで、関連する分子構造を有する化合物を合成し、それらの NG108-15 細胞に対する細胞増殖抑制作用を検討した。これらの内、脂溶性の高い化学構造を持ついくつかの化合物に細胞毒性が認められた。高脂溶性化合物は神経鞘に蓄積しやすい傾向があり、その毒性が懸念される。

A. 研究目的

これまでに、覚せい剤 (methamphetamine, amphetamine) と類似の化学構造を持つ化合物、いわゆる脱法ドラッグの使用が広がりつつある。例えば

MDMA (4-methylenedioxymethamphetamine) という化合物は合成麻薬の一種であり、「エクスタシー (Ecstasy)」という通称で、近年、若者たちの間で服用する者が増加していて問題となっている。MDMA は、筋肉の緊張、吐き気、視野のぼやけ、体温調節など

の身体機能に影響し、また、神経伝達物質であるセロトニンを放出する神経細胞に長期にわたる傷害を生じ、記憶障害が見られることがある。また、メスカリン(3,4,5-trimethoxyphenylethylamine)は「ペヨーテ」(サボテンの一種)の幻覚をもたらす主成分であり、これも同様に一過性の中樞興奮作用を示すが、その後、脱力感に襲われ、薬物を手放せなくなり、薬物依存に陥ってしまう。¹

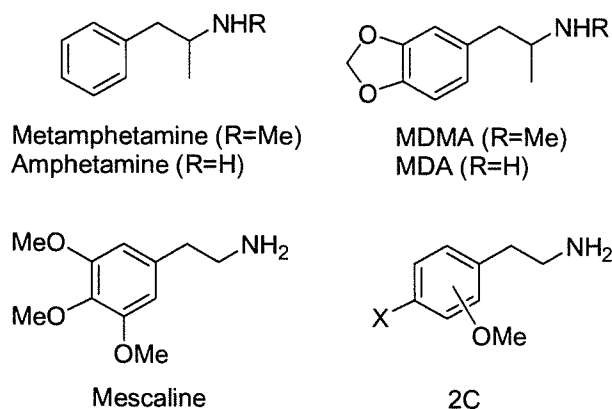


Fig. 1.

MDMA および 2C や TMA のコード名で総称される脱法ドラッグ類は化成品として市販されている種々のベンズアルデヒドを合成原料とし、ニトロアルカンとの縮合反応、水素化還元により合成される。² 脱法ドラッグには非常に高純度のものであるが、多くの場合、これらの合成中間体や副反応生成物が混入している。このような副産物の生物活性についてはよく知られていない。

合成中間体の 1 つであるアリールニトロオレフィン類は、各種の細胞に対し強力なアポトーシス誘導活性を持つと報告されている 2-arylidene-4-cyclopentene-1,3-dione³ とバイオイソスターとしての構造が類似している点がある。

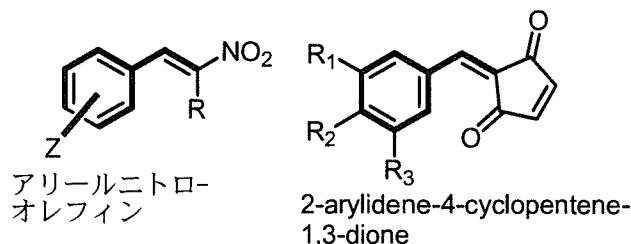


Fig. 2

Cyclopenten-1,3-dione に比べより強力なマイケル受容体である共役アリールニトロオレフィンを構造式中に持つことで神経細胞にどのような影響を与えるかを観察することとした。

一方、アリールピペラジン類と呼ばれる化合物は中枢神経系のセロトニンやドパミン受容体に作用して各種の精神作用を生じる。さらに化学構造修飾を施した化合物では、オピオイド受容体やアドレナリン受容体にも作用し、多様な中枢作用を示すことが知られており、医療用向精神薬として用いられているものも多いが、薬物乱用される可能性も高くなる。アリールピペラジン類化合物の内とくに mCPP および mTFMPP は医薬品合成原料として入手が可能であったが脱法ドラッグとしての使用が広がりはじめたため昨年度麻薬指定された。我々はこれまで、アリールピペラジン類縁体の各種生体内受容体に対する構造活性相関を研究してきたが、それらのいくつかが強いアポトーシス誘導作用を示すことを見出した。そこで mCPP 類縁化合物の乱用による神経細胞死が懸念されるので、類縁体をいくつか合成し神経細胞毒性と化合物との構造活性相関について検討することとした。

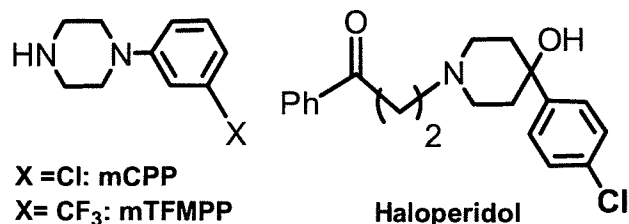


Fig. 3

B. 研究方法

1. 化学合成実験の部

融点はすべて未補正、柳本製作所製微量融点測定装置を使用した。また、IR スペクトルは IR とし、JASCO FT/IR-230 を使用して測定した。¹H-NMR スペクトルは ¹H-NMR とし、JEOL JNM EX-400 (400 MHz)、AL-400 (400 MHz) を用いて測定した。¹³C-NMR スペクトルは ¹³C-NMR とし、

JEOL JNM EX-400 (100 MHz)、AL-400 (100 MHz) を用いて測定した。なお、 ^1H -NMR の化学シフトは TMS を内部標準とした δ 値で、 ^{13}C -NMR の化学シフトは CDCl_3 (77.0) を内部標準とした δ 値で示した。マススペクトルは MS とし、JEOL JMS-SX102A を使用した。元素分析は JSL Micro Corder JM10-JMA102 システムで測定した。分取薄層クロマトグラフィーは、PTLC とし、シリカゲル (Merck Art. 7749, Kieselgel 60 PF254) を使用した。カラムクロマトグラフィーはカラムクロマトとし、シリカゲル (AP-300、大興産業) を使用した。

ニトロオレフィン類の一般合成法

5-(2-Nitrovinyl)benzo[1,3]dioxole

50 mL ナスフラスコに piperonal (3.00 g, 20.0 mmol) を入れ、ニトロメタン (12.2 g, 200 mmol) を加えて溶液とし、酢酸アンモニウム (0.17 g) を加え、これに Dean-Stark 水分器、ジムロート冷却器、塩化カルシウム管を取り付け、油浴温度 120°C で 13.5 時間還流した。加熱を止め、放冷静置すると結晶化したので氷冷し、桐山ロートで吸引ろ過、黄色の結晶 (2.04 g, 52.9%) を得た。

Yellow powders, m.p. $135\text{--}162^\circ\text{C}$. IR (KBr) cm^{-1} : 1456, 1334 (NO_2). MS (m/z): 193 (M^+), 146 (base). ^1H -NMR (CDCl_3) δ : 6.06 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.87 (1H, d, $J=8$, PhH), 7.00 (1H, d, $J=2$, PhH), 7.08 (1H, dd, $J=2$, $J=8$, PhH), 7.47 (1H, d, $J=13$, CH=), 7.93 (1H, d, $J=13$, CH=).

1,1-Diphenyl-2-(4-arylazinan-1-yl)ethanol 誘導体の一般合成法

1,1-Diphenyl-2-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]ethanol

2,2-Diphenyloxirane (**4**, 785 mg, 4.0 mmol), LiClO_4 (851 mg, 8.0 mmol), 1-(2-chlorophenyl)piperazine (787 mg, 4.0 mmol) を CH_3CN (6.6 mL) に溶かし、アルゴン雰囲気下、 80°C で 10 時間攪拌した。 CH_2Cl_2 を加え有機層を水で 2 回洗い、無水

Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマト (hexane/ $\text{AcOEt}=15:1$, v/v) で精製した後、混合フラクションをさらにカラムクロマト (hexane/ $\text{AcOEt}=30:1$, v/v) により分離精製を行い、1,1-diphenyl-2-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]ethanol (**5b**, 1.232 g, 78%) を得た。遊離塩基 (**5b**, 393 mg, 1.0 mmol) の acetone 溶液に、攪拌しながら 1M HCl の EtOH 溶液 1 モル当量を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を EtOH/ Et_2O から再結晶し、1,1-diphenyl-2-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]ethanol hydrochloride (363 mg) を得た。

1,1-Diphenyl-3-(4-phenylazinan-1-yl)propanol 誘導体の一般合成法

1,1-Diphenyl-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propanols

(3-Hydroxy-3,3-diphenyl)propyl *p*-toluenesulfonate (**13**, 114.7 mg, 0.3 mmol), 1-phenylpiperazine (48.7 mg, 0.3 mmol) を無水 DMF (1.0 mL) に溶かし Na_2CO_3 (95.4 mg, 0.9 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、 80°C で 12 時間攪拌した。 Na_2CO_3 沈殿物を吸引濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。 CH_2Cl_2 に溶解し、有機層を水で洗浄し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。さらに有機層を水で洗浄し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。それぞれの水層を併せて更に CH_2Cl_2 で 2 回抽出し、全ての有機層を併せて飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマト (CH_2Cl_2 /hexane=2:1, v/v) により分離精製を行い、1,1-diphenyl-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propanol (**14a**, 80.0 mg, 72%) を得た。遊離塩基 (**14a**, 251 mg, 0.67 mmol) の CH_2Cl_2 溶液に氷冷下、攪拌しながら 1M HCl の EtOH 溶液 1 モル当量を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を EtOH/ Et_2O から再結晶し、1,1-diphenyl-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)-1-propanol hydrochloride (172 mg) を得た。

5-(4-Arylazinan-1-yl)-2,2-diphenyltetrahydrofuran 誘導体の一般合成法

5-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-2,2-diphenyltetrahydrofuran

n

2,2-Diphenyl-5-hydroxytetrahydrofuran (**19**, 625 mg, 2.6 mmol) と 1-phenylpiperazine (0.39 mL, 2.6 mmol) を混和し、無溶媒で 30 分間撹拌した。得られた固体を AcOEt / hexane から再結晶し、5-(4-phenylpiperazin-1-yl)-2,2-diphenyltetrahydrofuran (**20a**, 814 mg, 81%) を得た。

1,1-Diphenyl-4-(4-phenylpiperazin-1-yl)buthanol 誘導体の一般合成法

1,1-Diphenyl-4-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]buthanol

5,5-Diphenyl-2-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]tetrahydrofuran (**20d**, 419 mg, 1.0 mmol) を無水 THF に溶かし、氷冷下、撹拌しながら 1.04 M DIBAL-toluene 溶液 (4.81 mL, 5.0 mmol) をゆっくり滴下した。滴下後、アルゴン雰囲気下、室温にて 4 時間撹拌した。氷冷下、撹拌しながら H₂O (2 mL) をゆっくり滴下し、10 分間撹拌した後セライト層を通して吸引濾過し、CH₂Cl₂ で洗浄し、濾液の溶媒を減圧留去して 1,1-diphenyl-4-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]buthanol (**21d**, 420 mg, 99%) を得た。遊離塩基 (**21d**, 391 mg, 0.93 mmol) の AcOEt/acetone 溶液に、撹拌しながらシュウ酸の Et₂O 溶液 1 モル当量を加えた後、溶媒を減圧留去した。EtOH/hexane から再結晶し、1,1-diphenyl-4-[4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl]buthanol oxalate (355 mg) を得た。

4-(4-Arylazinan-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutyramide 誘導体の一般合成法

4-[4-(2-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutyramide

Dimethyl(tetrahydro-3,3-diphenyl-2-furylidene)ammonium bromide (**26**, 700 mg, 2.0 mmol), 1-(2-chlorophenyl)piperazine (0.33 mL, 2.0 mmol) を無水 DMF (10 mL) に溶かし Na₂CO₃ (636 mg, 6.0 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で 3 時間

撹拌した。Na₂CO₃ 沈殿物を吸引濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ で処理し、沈殿物を吸引濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマト (AcOEt/hexane=2:1, 3:1, v/v) により分離精製を行い、4-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutyramide (**27b**, 828 mg, 90%) を得た。遊離塩基 (**27b**, 700 mg, 2.0 mmol) の Et₂O 溶液に氷冷下、撹拌しながら 1M HCl の EtOH 溶液 1 モル当量を加えた後、溶媒を減圧留去した。残渣を ether/ hexane により固化させ、得られた固体を acetone/hexane から再結晶し、4-[4-(2-chlorophenyl)piperazin-1-yl]-N,N-dimethyl-2,2-diphenylbutyramide hydrochloride (207 mg) を得た。

5-(4-Arylazinan-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylpentanamide 誘導体の一般合成法

5-(4-phenylpiperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylpentanamide

5-Bromo-N,N-dimethyl-2,2-diphenylpentanamide (**35**, 360 mg, 1.0 mmol), 1-phenylpiperazine (0.15 mL, 1.0 mmol) を無水 DMF (5 mL) に溶かし Na₂CO₃ (318 mg, 3.0 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80℃で 2 時間撹拌させた。Na₂CO₃ 沈殿物を吸引濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ で処理し、沈殿物を吸引濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマト (AcOEt/hexane=5:1, v/v) により分離精製を行い、5-(4-phenylpiperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylpentanamide (**36a**, 415 mg, 94%) を得た。遊離塩基 (**36a**, 300 mg, 0.68 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液に氷冷下、撹拌しながらシュウ酸の Et₂O 溶液、1 モル当量を加えた後、溶媒を減圧留去した。得られた固体を EtOH/ Et₂O から再結晶し、5-(4-phenylpiperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-2,2-diphenylpentanamide oxalate (267 mg) を得た。

2. 生物活性実験の部

2.1.細胞培養法

2.1.1. 細胞の解凍・継代

細胞の解凍

液体窒素中のケーンから取り出したセラムチューブを湯浴 (43℃) ですばやく解凍し、McCoy's S(+) 培地 3 mL の入った 15 mL チューブへ移す。その後、800 rpm, 3 min で遠心する。

次に上清を除き、ペレットのみとし、ここにMcCoy's S(+) 培地を 2 mL 入れる。二枚のφ10シャーレにMcCoy's S(+) 培地を 8 mL 入れておき、ここに細胞懸濁液をそれぞれ 1 mL ずつ入れる。顕微鏡下にて確認し、37℃, 5% CO₂ インキュベーターで培養する。

2.1.2 継代

細胞が、サブコンフルエント (約 70-80%) になっていることを顕微鏡下に確認する。培地をすべて除去し、Hanks 液 5 mL で細胞表面を 2 回洗う。Hanks 液を完全に取除いた後、0.005% Trypsin 1.5 mL で細胞表面を一度洗い、その後 0.05% Trypsin 1.5 mL を加えて 37℃, 5% CO₂ インキュベーター内で 3 min インキュベートする。インキュベート後、シャーレを軽くたたいて細胞を剥がし、シャーレにMcCoy's S(+) 培地を 2.5 mL 加える。シャーレ上でピペティングして細胞をほぐし、遠沈管に集めて管内でピペティングし、均一な細胞懸濁液とする。ノイバウエル血球計算版を用いて細胞数を計測し、実験日が対数増殖期になるように播種する細胞数を決定し、その適量をMcCoy's S(+) 培地を 8 mL 入れたφ10シャーレに播き、37℃, 5% CO₂ インキュベーター内で培養する。

2.1.3. 細胞の凍結保存

細胞が、サブコンフルエント (約 70-80%) になっていることを顕微鏡下に確認する。継代と同様に細胞懸濁液を作る。細胞カウントを行い、セラムチューブ 1 本当たり $5-7 \times 10^6$ の細胞数の懸濁液を遠沈管に移し、800 rpm, 5 min 遠心する。上清を

除いてペレットのみとし、凍結保存培地をセラムチューブ 1 本当たり 1 mL となるように適量を加え、少し懸濁する。セラムチューブへ各 1 mL ずつ分注する。これを-80℃で終夜保存し、その後液体窒素タンクに保存する。

2.1.4. NG108-15 細胞

NG108-15 細胞は、神経芽細胞腫 (マウス・ニューロblastoma×ラットグリオーマ) である。

2.2. 培地の作製

MaCOy's S(+) 5A 培地

McCoy's S(+) 5A 450 mL にペニシリン G ストック 1.25 mL (終濃度 50 U/mL), ストレプトマイシン 250 μL (50 μg/mL) 及び FBS (非動化済み) 50 mL (10% (v/v)) を加える。

血清

ウシ胎仔血清 (FBS) を、恒温槽中で 40-53℃で 2 時間加熱することにより非動化する。非動化した血清は滅菌済みの遠沈管に 50 mL ずつ分注し、-30℃で凍結保存する。

Hanks 液

Hanks 粉末 9.8 g を MilliQ 水に溶かし、全量を 1000 mL とし、121℃, 20 min オートクレーブ滅菌する。7%炭酸水素ナトリウム水溶液 (メイロン液) を 18 mL 加え、pH7.4 に調整し、4℃で冷蔵保存する。

Trypsin

0.5% Trypsin-5.3mM EDTA・4Na を 10×Trypsin とする。EDTA 不含 1×PBS (-) で希釈し、1×Trypsin, 1/10×Trypsin を調整し、滅菌済みの遠沈管に 10 mL ずつ分注して冷凍保存する。

凍結保存培地

DMSO 2.8 mL (終濃度 7%), 血清 8 mL (終濃度 20 %), マイナス培地 29.2 mL を混合して全量 40 mL とし、4℃で冷蔵保存する。

2.3. MTT assay

2.3.1 検定化合物の調整

MTT assay に用いる検定化合物は DMSO に溶か

し、各濃度の 200 倍液に希釈して使用した。(DMSO 濃度は、最終濃度の 0.5%になるようにした。)

2.3.2 MTT assay

φ 10 シャーレにサブコンフルエント (約 70-80%)の NG108-15 細胞を用い、 6.0×10^4 cells/mL になるように細胞懸濁液を調節した。これを 96 well マルチプレートに 100 μ L ずつ播種し、37℃, 5% CO₂ インキュベーター内で約 24 時間培養した。その後、1 濃度につき 4 well ずつ検定化合物を 0.5 μ L/ well 添加し、37℃, 5% CO₂ インキュベーター内で 24 時間培養した。そして、MTT solution [5 mg/mL MTT in PBS] を 10 μ L ずつ加え、37℃, 5% CO₂ インキュベーター内で 4 時間培養した。その後上清を除去し、DMSO を 100 μ L ずつ加えよく攪拌し、暗青色の結晶が溶け残っていないことを顕微鏡下に確認し、96 well マイクロプレートリーダー (OD₅₉₅) を用いて吸光度を測定した。

細胞生存率 (cell viability, %) は次式によって算出した。

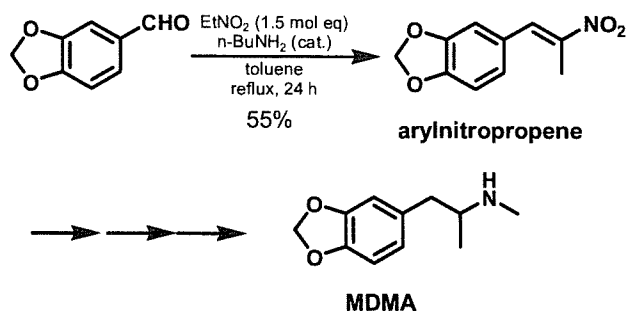
$$\text{cell viability (\%)} = t/c \times 100$$

(ただし、検定化合物の吸光度を t、コントロールの吸光度を c とする。ただしブランクの値は全ての値から差し引いた。) 横軸に検定化合物の化合物番号、縦軸に cell viability (%) をとり、各 well の平均値をプロットし、生存曲線を描いた。そして、コントロールに対する細胞の障害率が 50%になる値 (IC₅₀) を求めた。

C. 研究結果

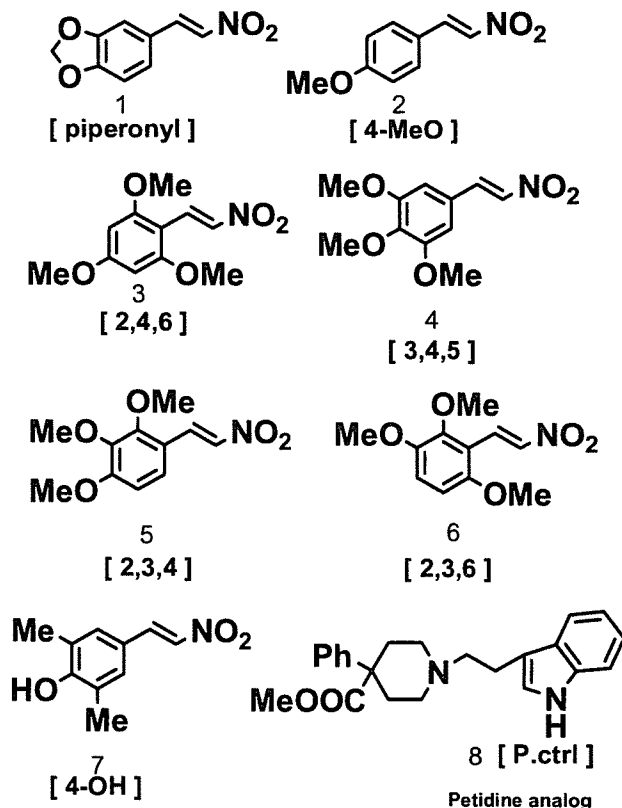
1. アリールニトロオレフィンの細胞毒性

アリールニトロオレフィン (Scheme 1) に示した反応式にて、市販の入手容易なメトキシ置換ベンズアルデヒドから合成した。MDMA や関連する 2C, TMA あるいはメスカリンなどの依存性薬物・幻覚剤へはこのニトロオレフィンからの化学変換ができる。



Scheme 1

a) まずメスカリンや 2C に関係する合成中間体 aryl nitroethene 類 (Fig. 4) について NG108-15 細胞に対する細胞毒性を MTT アッセイ法により検討した。薬物濃度 100 μ M において、いずれのニトロエテンも細胞増殖抑制作用を示した。



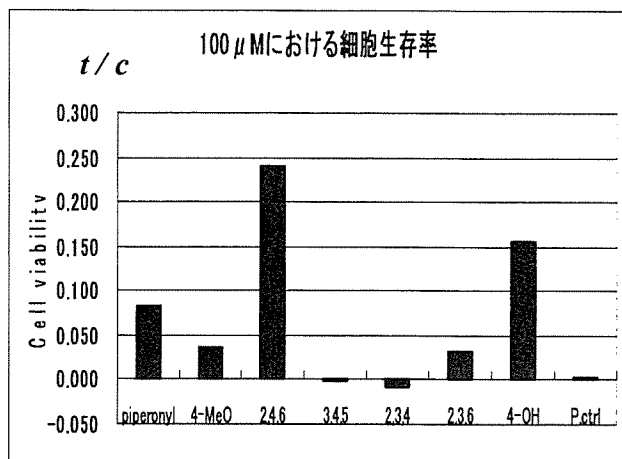
合成した trimethoxyphenyl-2-nitroethene 類

Fig. 4

Positive control (P.ctrl) として 1-[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]-4-phenylpiperidine-4-carboxylic acid methyl ester を用いた。Cell viability は t/c によって算出した。(検定化合物の吸光度を t、コントロールの吸光度を c とする。ただし、ブランクの値は全ての

値から引いた。)

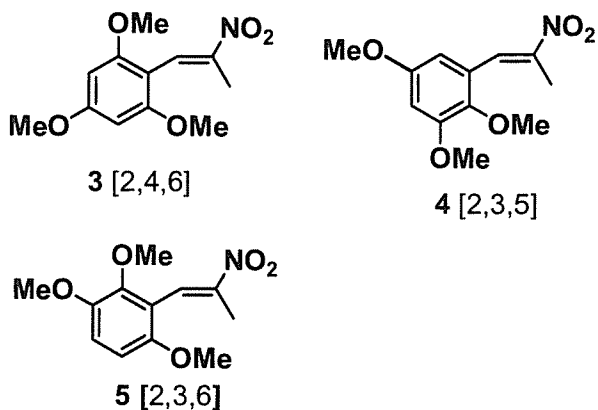
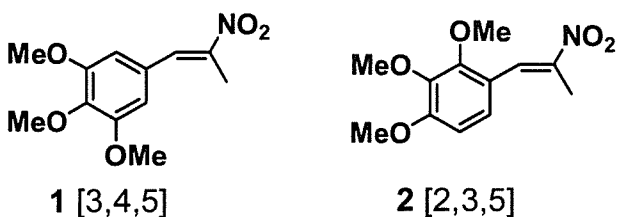
Table 1. Cell viability of methoxyphenylnitroethenes.



各化合物の IC ₅₀ (μM)	
化合物	IC ₅₀
2,4,6	20.9
3,4,5	3.43
2,3,4	5.70
2,3,6	3.68
4-OH	58.0
P.ctrl	5.97

幻覚剤メスカリンの合成中間体となる 3,4,5-置換フェニルニトロエテンと置換位置異性体である 2,3,4-置換体で顕著な細胞生存率抑制傾向が認められた。各化合物の IC₅₀ 値による比較においても 3,4,5-置換体がこの系列では最も細胞毒性を強く示した。

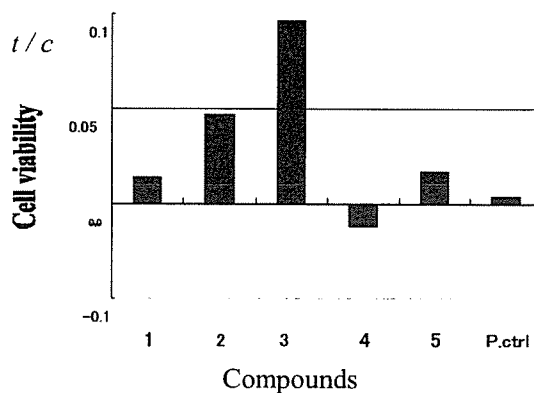
b) MDMA などの合成中間体であるアリールニトロプロペンについても同様に、細胞増殖抑制作用を MTT アッセイにより観察した。



合成した trimethoxyphenyl-2-nitroethene 類

Fig. 4

Table 2. Cell viability of methoxyarylnitropropenes.



各化合物の IC ₅₀ (μM)	
化合物	IC ₅₀
1 [3,4,5]	1.66
2 [2,3,4]	2.86
3 [2,4,6]	8.34
4 [2,3,5]	5.14
5 [2,3,6]	2.88
P.ctrl	5.97

トリメトキシフェニルニトロプロペン類も対応するニトロエテン類と同様に NG108-15 細胞に対して増殖抑制作用を示した。その作用は IC₅₀ 値で比較すると全般的に強い傾向が認められ、この系列においても 3,4,5-置換化合物が異性体中で最も高い活性を示した。