

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）<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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     | 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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>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<br>および覚醒剤誘発性統合失調症の検討<br>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<br>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<br>分担研究者：岩村樹憲<br>研究協力者：小田 誠、長山 智幸<br>(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<br>分担研究者：野田幸裕 <sup>1,2</sup><br>研究協力者：鍋島俊隆 <sup>2</sup> 、毛利彰宏 <sup>2</sup> 、森瀬貴子 <sup>2</sup> 、新田淳美 <sup>2</sup> 、岩村樹憲 <sup>3</sup><br>( <sup>1</sup> 名城大学大学院薬学研究科病態解析学、 <sup>2</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科医療薬学、 <sup>3</sup> 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<br>脳内機序の解明とその治療薬開発に関する研究<br>分担研究者：山本経之 <sup>1</sup><br>研究協力者：縄田陽子 <sup>1</sup> 、平仁田尊人 <sup>2</sup><br>( <sup>1</sup> 長崎国際大学薬学部薬理化学研究室、 <sup>2</sup> 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<br>分担研究者 金子周司<br>共同研究者 中川貴之、山内陽介、鈴木祐一、樋口 萌<br>(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<br>分担研究者：山田清文 <sup>1</sup><br>研究協力者：田熊一徹 <sup>1</sup> 、溝口博之 <sup>1</sup> 、永井拓 <sup>1, 2</sup> 、鍋島俊隆 <sup>2</sup><br>( <sup>1</sup> 金沢大学大学院自然科学研究科薬物治療学、 <sup>2</sup> 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<br>神経傷害に対するミノサイクリンの治療効果<br>分担研究者：伊豫雅臣 <sup>1</sup><br>研究協力者：張 淋 <sup>1</sup> 、橋本謙二 <sup>2</sup><br>( <sup>1</sup> 千葉大学大学院医学研究院・精神医学、 <sup>2</sup> 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：<br>メチロン(MDMA 類似誘導体)に関する研究<br>分担研究者：船田正彦 <sup>1</sup><br>研究協力者：浅沼幹人 <sup>2</sup> 、宮崎育子 <sup>2</sup> 、青尾直也 <sup>1</sup> 、和田 清 <sup>1</sup><br>( <sup>1</sup> 国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部、 <sup>2</sup> 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<br>分担研究者：谷内一彦<br>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<br>(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<br>分担研究者：曾良一郎 <sup>1</sup><br>研究協力者：朴英善 <sup>1</sup> 、伊藤美紀 <sup>1</sup> 、小原可久 <sup>1</sup> 、阿部裕美 <sup>1</sup> 、花尻瑠理 <sup>2</sup> 、合田幸広 <sup>2</sup><br>( <sup>1</sup> 東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野、 <sup>2</sup> 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<br>ーSSRI による覚せい剤誘発性逆耐性現象の抑制効果ー<br>分担研究者：西川 徹<br>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<br>(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<br>1 型グリシントランスポーター遺伝子の検討<br>分担研究者：氏家 寛 <sup>1</sup><br>研究協力者：森田幸孝 <sup>1</sup> 、岸本真希子 <sup>1</sup> 、岡久裕子 <sup>1</sup> 、小高辰也 <sup>1</sup> 、稲田俊也 <sup>2</sup> 、原野陸正 <sup>2</sup> 、<br>小宮山徳太郎 <sup>2</sup> 、堀 達 <sup>2</sup> 、山田光彦 <sup>2</sup> 、関根吉統 <sup>2</sup> 、曾良一郎 <sup>2</sup> 、岩田仲生 <sup>2</sup> 、<br>伊豫雅臣 <sup>2</sup> 、尾崎紀夫 <sup>2</sup> 、黒田重利 <sup>1</sup><br>( <sup>1</sup> 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学分野、 <sup>2</sup> Japanese Genetics Initiative for Drug Abuse (JGIDA)) | 285 |

分担研究者：池田和隆<sup>1</sup>

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

(<sup>1</sup> 東京都精神医学総合研究所・分子精神医学研究チーム、<sup>2</sup> 静岡刑務所、<sup>3</sup> 東京都精神医学総合研究所・嗜癮行動研究チーム、<sup>4</sup> 岐阜薬科大学製造薬学科・薬化学教室、<sup>5</sup> 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<sup>1,2,4</sup>

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

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

# 平成 16～18 年度 総合研究報告

主任研究者 鍋島俊隆

平成 16-18 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 銅島俊隆

総合研究報告

---

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

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

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

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

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

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

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 船田正彦

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

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

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

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

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

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

---

## 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）（岩村樹憲）

平成 16 年度は乱用薬物 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)、および 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA)の生物活性評価標準化合物提供するため合成法を検討するとともに、MDMA の代謝化合物 2,4,5-trihydroxymethamphetamine の合成を検討した。この合成方法により関連化合物合成への展開が可能になった。近年セロトニン受容体アゴニストも乱用薬物、あるいはその成分として広まりつつある。その代表例に mCPP と構造が似ている新規化合物 2,3-dichlorophenylpiperazine (DCPP)を合成し、そのセロトニン受容体、ドパミン受容体、 $\alpha 1$  受容体活性について調べた。その結果、セロトニン受容体アゴニストでは乱用により幻覚作用を引き起こすことがあるので mCPP などのフェニールピペラジンおよびその N-ベンジル置換体については、薬物乱用を警戒する必要があることが示唆された。平成 17 年度はメタンフェタミンおよび MDMA などに共通の化学骨格であるフェニルプロパンアミンの立体化学と中枢作用を中心とした薬物活性に注目した。フェニルプロパンアミンの立体配座が薬物活性にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするためのモデル分子を設計し、計算機化学的手法による on-silico chemistry ならびに実際に設計した分子の合成を検討するとともに、いくつかの薬物受容体親和性について検討した。これらの結果によりメタンフェタミン類は主に一定の立体配置により薬物活性を生じていると推察された。平成 18 年度は 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。合成薬物に含まれる不純物の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。mCPP 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した。合成した mCPP およびハロペリドール（向精神薬）に構造類似化合物に細胞毒性が認められた。これらは薬物乱用・脱法ドラッグとして施用されるとき、神経細胞死による神経系の変性が引き起こされる可能性があり、その毒性が懸念される。



## 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（野田幸裕）

本研究では、メタンフェタミン (MAP) や MDMA の連続投与により誘発される精神行動障害（自発性障害および認知障害）の発現機序について行動薬理学的および分子生物学的に検討した。MAP 連続投与マウスに認められる運動過多および驚愕反応試験における感覚運動情報制御の障害の増強には、側坐核におけるドパミン作動性神経系機能が亢進された結果、ドパミン受容体を介する PKA/CaMKII、CREB などの神経可塑性に関わる細胞内情報伝達系が増強され、ドパミン作動性神経系とグルタミン酸作動性神経系の異常な神経ネットワークが構築され、MAP 誘発行動障害が惹起されるものと推察された。一方、MDMA 連続投与マウスに認められる運動過多の増強にはドパミンやグルタミン酸作動性神経系の異常ネットワークが関与していることを見出した。また、MDMA 連続投与マウスでは新奇物質探索試験における認知障害、海馬セロトニン含量の減少、高濃度カリウム刺激による海馬セロトニン遊離の機能低下および海馬ミトコンドリアへのカルシウム流入の増加が認められた。MDMA の連続投与による認知障害の発現には海馬ミトコンドリア内へのカルシウム流入の増加の伴う海馬セロトニン作動性神経の機能障害が関与しているものと推察された。

## Methamphetamine 探索行動（“渴望”）ならびに知的機能に及ぼす MDMA の影響（山本経之）

平成 16 年度は、(±)-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) の作用機序ならびに作用態度に methamphetamine (MAP) と相違点があるのか否か、ならびに MDMA が休薬時に認知機能に及ぼす影響の 2 点を、①MAP 自己投与法（ラット）を用いての MAP 探索行動ならびに ②object recognition 法（マウス）を用いての認知機能に及ぼす MDMA の作用を基に調べた。以上の検討から、MDMA-priming 投与は MAP 探索行動を発現せず、MDMA は MAP に類似した化学構造を有するが、必ずしも MAP と同様の作用を示すわけではないことが分かった。また、MDMA は休薬時に認知機能障害を起こし、その作用は CB1 受容体欠損マウスでは認められなかったことから、CB1 受容体を介して発現している可能性が示唆された。

平成 17 年度は、①薬物自己投与法（ラット）を用いての MDMA 摂取行動およびその休薬時における MDMA 探索行動（“渴望”）の発現の有無について、また昨年度に引き続き②novel object recognition 法（マウス）を用いての認知機能に及ぼす MDMA の作用を検討した。以上の検討より、MDMA は休薬時に薬物探索行動を発現する事が分かり、依存性を有する事が分かった。さらに、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は、CB1 受容体拮抗薬によって抑制されたことから、その発現機序として少なくとも CB1 受容体の活性化が関与する事が示唆された。

平成 18 年度は、ACh 神経系および内因性カンナビノイドシステムの観点から①MAP の薬物自己投与法（ラット）を用いての休薬時における薬物探索行動（“渴望”）の発現機序の解明ならびに、②novel object recognition 法（マウス）を用いて MDMA 投与に基づく認知機能に及ぼす影響を生化学的に検討した。以上の検討より、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事が示唆された。また 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事が示唆された。認知機能障害については、その障害発現時に特に海馬での CB1 受容体の発現量が増加していたことから海馬の重要性が示唆された。

### 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（金子周司）

1) 縫線核由来セロトニン神経を含有する中脳冠状切片培養系を作製した。本脳切片に対し、MDMA あるいはメタンフェタミン (METH) を急性処置したところ、濃度依存的なセロトニン遊離が見られたが、5-MeO-DiPT ではそのような作用は認められなかった。また、METH あるいは 5-MeO-DiPT の長期処置によってセロトニン神経毒性が惹起されたが、MDMA では有意な神経毒性は認められなかった。また、MDMA あるいは METH を 6 日間処置することによりセロトニン遊離作用の増強効果（セロトニン神経感作）が誘導された。

2) 中脳腹側被蓋野、側坐核および内側前頭前皮質から調整した 3 枚の脳切片を共培養することによりドパミン神経-グルタミン酸神経系を再構築させた中脳皮質辺縁脳切片共培養系を作製した。本脳切片に、METH、コカイン、モルヒネを急性処置したところ、濃度依存的なドパミン遊離が認められたが、MDMA ではその作用は弱いものであった。また、METH、モルヒネ、コカインを 6 日間反復処置することにより、ドパミン遊離作用の増強効果（ドパミン神経感作）が誘導された。さらに、このドパミン神経感作には、内側前頭前皮質由来のグルタミン酸神経が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

3) *Xenopus* 卵母細胞発現系を用いて、MDMA の SERT に対する作用を電気生理学的に解析した。MDMA を処置すると Na<sup>+</sup>流入に伴う基質輸送電流が生じ、その強さは、5-HT>MDMA>ドパミン>>ノルエピネフリンの順であった。さらに、酸性条件下では MDMA の SERT を介した輸送能が増強されること、MDMA によるセロトニン放出作用は、細胞の静止膜電位により影響を受けることを明らかにした。

これらの *in vitro* 解析系は、依存性薬物による薬物依存あるいは精神障害のメカニズムを分子レベルで解析するのに有用であるだけでなく、メカニズム不明の未規制薬物などの依存形成能を検討する上で有用なスクリーニング系にもなると考えられる。

### 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（山田清文）

本研究では、覚醒剤（メタンフェタミン、METH）誘発性認知障害モデルの開発とその分子機序の解明および抗精神病薬の治療効果について検討した。平成 16 年度および 17 年度は、認知記憶および作業記憶に対する METH の作用について、それぞれ新奇物質探索試験と放射状迷路における delayed spatial win-shift (SWSh) 課題を用いて検討した。その結果、METH の連続投与は認知記憶および空間作業記憶を著しく障害し、その障害は断薬後も長期間持続することを明らかにした。さらに、非定型抗精神病薬 clozapine は METH により誘発される認知記憶および作業記憶の障害に対して治療効果を示すこと、定型抗精神病薬 haloperidol は無効であることを明らかにした。平成 18 年度は、感覚情報処理機能に対する METH の影響を明らかにするために、音刺激に対する驚愕反応のプレパルス抑制 (PPI) に関与する神経回路を解析した。その結果、lateral globus pallidus (LGP) から pedunculo pontine tegmental nucleus (PPTg) へ投射する GABA 作動性神経が GABAB 受容体を介して PPI の制御に重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、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を明らかにした。

### 覚せい剤・麻薬による精神病の予防・治療法に関する研究（伊豫雅臣）

覚せい剤を乱用すると脳内のドーパミン神経系が障害を受けることが知られているが、これらの障害を治療する薬剤は現在のところ無い。本研究では、ミノサイクリンは覚せい剤投与によって引き起こされた行動異常（過活動および逆耐性の形成）や神経傷害を予防・治療できる可能性が示唆された。また合成麻薬MDMA投与によるセロトニン神経系およびドーパミン神経系の傷害は、ミノサイクリンの前投与によって有意に抑制された。さらに無麻酔のサルを用いた PET 研究より、覚せい剤の繰り返し投与は、サル脳内ドーパミン神経系を傷害することが判った。すなわち、後シナプスに存在するドーパミンD1 受容体の密度は変化しないが、前シナプスの終末に存在するドーパミントランスポーター(DAT)は覚せい剤の投与によって顕著に減少することが判った。ミノサイクリンの前投与および引き続きの投与は、覚せい剤投与によるDATの減少を有意に抑制することが出来た。さらに興味深いことにミノサイクリンは、覚せい剤投与後に投与してもDAT減少を抑制することが出来た。

以上の結果より、ミノサイクリンは臨床的に使用されている安全な薬剤（抗生物質）であるため、覚せい剤や合成麻薬等の乱用による精神障害および神経障害の予防薬・治療薬として有用であると思われる。

### 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（船田正彦）

本研究では、違法ドラッグ（トリプタミン誘導体: 5-MeO-DIPT、フェネチルアミン誘導体: 2C-T-7、MDMA 類似誘導体:メチロン）の精神依存性および神経毒性を評価した。精神依存性は、条件付け場所嗜好性(CPP)試験により評価した。報酬効果の発現強度は、メチロン>5-MeO-DIPT>2C-T-7 であった。運動促進作用と報酬効果の発現用量を比較すると、運動促進作用が発現する用量付近から低用量側で報酬効果が発現することが確認された。1)違法ドラッグの中樞興奮作用の発現用量を参考に、CPP 試験を行うことにより、効率良く精神依存性を評価できることが明らかになった。2)薬物弁別試験法は、MDMA 類似誘導体のように、わずかな構造差異に基づく薬物依存性の予測には極めて有効であると考えられる。被検薬物の構造を吟味し、標準とする依存性薬物を慎重に選択することが重要である。3)化学的マーカーとしては、前脳辺縁部位でのドーパミンおよび 3-MT 濃度増加、側坐核内でのドーパミン遊離増加、GILZ mRNA の増加が乱用危険度を推測する指標になる可能性がある。4)薬物の細胞毒性の発現強度は 2C-T-7 >5-MeO-DIPT>>メチロンであり、2C-T-7 類縁誘導体の危険性が示された。培養細胞を利用する方法は、迅速かつ正確な評価が可能であり有用性である。本研究で実施した評価システムにより、各種違法ドラッグの精神依存性および細胞毒性の迅速な解析が可能になると考えられる。

### 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（谷内一彦）

メタンフェタミン(METH)や MDMA などの覚せい剤精神病とストレスにおける精神障害の発現とヒスタミン神経系の関係について1年目はヒスタミンH1 受容体欠損(H1KO)マウス、2年目はICR マウス、3年目はヒスタミン H3 受容体欠損(H3KO)マウスを用いて検討した。主要な研究項目は、1) ストレスによる覚せい剤逆耐性形成への影響に関するモデル動物研究、2) 多くの非定型抗精神病薬の抗 H1 拮抗作用が覚せい剤精神病モデル動物の認知機能障害に対して効果があるかどうか、H1KO マウスと抗ヒスタミン薬を用いて明らかにした。さらに3) 自己受容体（シナプス前受容体）とヘテロ受容体機能を

持つ H3 受容体の覚せい剤逆耐性形成への影響に関する研究である。

統合失調症の陰性モデルと考えられている離乳直後の社会的隔離ストレスを H1KO および ICR マウスに施し、覚せい剤精神病との関連を研究した。マウスに与えた社会的隔離ストレスは、メタンフェタミン(METH)の驚愕反応と事前音刺激による抑制 (PPI) を著明に増大させた。このことはストレスが覚せい剤による精神障害を助長することを示している。また H1KO マウスにはストレスと METH の逆耐性形成による驚愕反応と PPI への影響が認められなかった。また社会的隔離ストレスにより野生型マウスの空間認知機能は低下したが、H1KO マウスでは変化しなかった。ICR マウスでは、扁桃体関連課題および空間認知機能課題において、グループ飼育群に比べ、社会的隔離群で有意に障害されたが、社会的隔離マウスに METH を投与した群ではさらに社会的隔離群に比べて有意に低下していた。最も記憶が障害されていた METH を投与した社会的隔離ストレス群にクロザピンを処置すると、グループ飼育群のレベル程度まで認知機能の改善が認められた。正常なマウスに与えた社会的隔離ストレスは、METH の驚愕反応における効果を著明に増大させ空間認知機能を低下させた。しかし H1KO マウスには社会的隔離ストレスと METH の逆耐性形成による変化はみられなかった。したがって H1 拮抗作用が覚せい剤とストレスによる精神障害の発現に関して抑止的に作用していることを意味している。クロザピンなど非定型抗精神病薬の認知機能障害改善効果の作用機序の一部として H1 受容体拮抗作用が関係していることが明らかになった。一方ヒスタミン H3KO マウスにおいては METH 急性投与時に過運動が減少した。しかし、ヒスタミン H3 受容体の欠損は METH 慢性投与後による逆耐性や依存の形成には影響を及ぼさなかった。MDMA 投与では慢性投与後の運動量はヒスタミン H3KO マウスの方が野生型マウスより少なかった。METH と MDMA により惹起される行動量のヒスタミン H3KO マウスに対する差は、ヒスタミン神経系とセロトニン神経系のインターラクションに関して新たな関係を想像させるものであり、今後さらなる検討が必要と考えられる。

#### 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 (曾良一郎)

覚せい剤であるメタンフェタミン (MAP) やメチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) に加え、ケミカル系違法ドラッグとして規制された 5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT) や、新たに麻薬指定された 2-Methylamino-1-(3,4-methylenedioxy-phenyl)propan-1-one (メチロン) はカテコールアミン神経に作用し毒性を発揮すると考えられている。その中でもわれわれは違法・規制依存性薬物の標的分子として細胞膜モノアミントランスポーター、受容体また中枢性シナプス小胞モノアミントランスポーター (VMAT2) の働きに注目し、標的分子の遺伝子欠損マウスモデルを用いてそれぞれの薬剤の特性を調べた。MDMA の致死毒性にはセロトニントランスポーター(SERT)だけでなくドーパミントランスポーター(DAT)の関与が示唆された。5-MeO-DIPT およびメチロンの致死毒性においても MDMA 同様 DAT が役割を担っていることが明らかとなった。さらに、かつては「脱法ドラッグ」「合法ドラッグ」として入手が容易であった違法ドラッグの一つである 5-MeO-DIPT、最近になって麻薬指定されたメチロンが、従来から乱用されてきた MAP、MDMA 同等以上に神経毒性が強く、危険な薬物であることが明らかとなった。

## 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（西川 徹）

本研究では、methamphetamine (MAP：覚せい剤)、phencyclidine (PCP)等の、精神病状態を引き起こす依存性薬物による脳機能障害の分子病態を解明し、新しい診断・治療・予防法を開発する目的で、脳のD-セリン系及びセロトニン（5-HT）伝達系と依存性薬物との関連を検討した。

NMDA 型グルタミン酸受容体の内在性コアゴニストであるD-セリンは、MAP や PCP を急性投与したラットの異常行動を抑制する作用をもち、薬物依存の病態に関与する可能性が注目される。選択的グリア毒のフルオロクエン酸を灌流したラット内側前頭葉皮質において、細胞外液中D-セリン濃度が20-30%減少し、移所運動量の増加、常同行動などの依存性薬物投与時に類似した行動異常が観察されたことより、前頭葉皮質のグリア細胞や、そこから放出されるD-セリンが、依存性薬物による異常行動の発現に関与する可能性が示唆された。

一方、MAP 反復投与によって、依存性薬物による幻覚・妄想状態の再発のモデルと考えられる逆耐性現象が成立したマウスに、MAP 投与終了12日後より、5-HT 選択的再取り込み阻害薬（SSRI: fluoxetine または paroxetine）を5日間反復投与すると、その後9-60日間の休薬期間後にMAPを負荷した時の移所運動量の増加が、SSRI 非投与群に比べ有意に抑制された。SSRI のみの反復投与では、MAP の移所運動量増加作用には有意な変化はなく、SSRI が逆耐性現象の発現を抑制し、逆耐性現象の維持に5-HT 伝達系が関与することが示唆された。したがって、依存性薬物による精神病状態の再発が、SSRI により減弱または予防できる可能性がある。

## 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（氏家 寛）

### 1. 多剤乱用の実態について

精神科病院に受診した患者を対象に薬物依存、特に未規制薬を含む多剤乱用状況を調査した。9医療機関の受診者のうち218名の覚せい剤もしくはその他の薬物使用者から情報を得た。このうち、151名は多剤乱用があり、シンナーの併用が最も多く、ついで大麻、LSD、コカインの順に多剤乱用がみられた。ただし、シンナー乱用は未成年時のシンナー乱用者が成人になり覚せい剤に移行したものがほとんどであった。マジックマッシュルーム乱用が1名、エクスタシー（MDMA）乱用者は12名であった。MDMA 乱用者の臨床特性は際だっており、全員が5種以上の重度多剤乱用者であった。言い換えると、種々のドラッグを乱用するなかにMDMAが含まれるという形での乱用であり、MDMA に対する強い精神依存は形成されていなかった。この状況は覚せい剤依存者とは対症的で、覚せい剤依存者では多剤乱用があってもその種類は1-2種程度に留まることが多かった。

### 2. 覚せい剤精神病の遺伝子リスクファクターについて

個人の薬物依存脆弱性のファクターとして遺伝子解析を行った。5つの候補遺伝子を解析した結果、小胞体ストレスに関係するXBP-1 遺伝子、内因性的大麻であるエンドカンナビノイドの律速分解酵素のFAAH 遺伝子は影響していなかった。Wnt シグナル系のfrizzled-3 遺伝子は覚せい剤精神病と非常に強い相関を示し、2つのハプロタイプが強力な防禦因子で、発症脆弱性を1/5以下に減じることがわかった。覚せい剤の代謝に関わるCYP2D6 遺伝子では\*10 アレルを含む代謝が低下するIntermediate Metaboliser 遺伝子型も覚醒精神病の有意な防禦因子であることを同定した。一方、グリシンの脳内濃度を規定する1型グリシントランスポーター（GlyT-1）遺伝子は覚せい剤精神病の危険因子であり、ハプロタイプでの

オッズ比は約2倍であった。これは、興奮性アミノ酸系カスケードに属する分子の遺伝子多型が覚せい剤精神病のリスクファクターであることを初めて発見したものである。

### 薬物依存重症度評価法の構築と候補治療薬の探索（池田和隆）

本研究では、従来は医療従事者の経験に基づいてなされてきた薬物依存の重症度評価を客観的な指標により行うことができるシステムを構築すると同時に、モデル動物を用いて薬物依存治療薬を探索し、最終的にこれらを組み合わせて、治療薬の開発・評価ならびに治療プログラムを改善することを目的とした。第1に、依存重症度評価尺度として欧米で広く用いられている ASI (Addiction Severity Index) の日本語版(ASI-J)を作成し、100例以上の薬物依存患者でのデータ解析により評価系の標準化を行った。この質問紙およびマニュアルはホームページ上に公開し、広く活用できるようにした。さらに、医療機関だけでなく刑務所においても実施し、ASI-Jの法務機関における有用性も示した。第2に、再使用リスク評価尺度として SRRS (Stimulant Relapse Risk Scale) をオリジナルに開発し、100例以上の薬物依存患者でのデータ解析により評価系の標準化を行った。また、SRRS をアルコール依存患者用に改訂して ARRS (Alcohol Relapse Risk Scale) を作成し、200例以上のアルコール依存患者のデータを解析し、尺度が幅広い嗜好性物質に対する再使用の予測において有用である可能性を示した。第3に、基礎研究では、MDMD と 5-Meo-DIPT の作用機序を明らかにするとともに、薬物依存治療薬の候補を見出した。MDMA に関しては、この薬物による細胞外セロトニン量の増加が顕著であり、この増加がセロトニントランスポーターに完全に依存していることを見出した。MDMA 依存治療薬としてセロトニントランスポーター阻害薬が考えられた。5-Meo-DIPT に関しては、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にもかかわらず細胞外セロトニン量を減少させることを見出した。そして、薬物条件付け場所嗜好性試験により、抗うつ薬のフルオキセチンが覚醒剤嗜好性を減弱させることを見出した。

### 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（糸川昌成）

違法ドラッグ（脱法ドラッグ）を使用したことによる健康危害の実態を把握するために、都内の医療機関と連携して調査した。平成16年度には、セックスドラッグとしてパートナーから進められ服用した薬物により、精神運動興奮を呈した23歳の女性の症例の精神症状を評価し、アメンチア、反響言語など貴重な症状を把握した。症例の尿のGC-MS解析により、5MeO-DIPT, 5MeO-MIPT および 5MeO-MIPT と同じ質量数のトリプタミン系未同定物質が確認された。平成17年度は、覚醒剤の常用者が「覚醒剤」として購入した薬物を静脈経路で自己投与したところ精神運動興奮を呈し、症例の尿のGC-MS解析により覚醒剤は検出されず 5MeO-DIPT が同定された。規制により販売できなくなった在庫を「覚醒剤」といつわって常用者へさばいている可能性が示唆された。また、MDMAの常用者が、常用中止後4ヶ月を経て幻覚妄想状態を呈した症例を把握した。このケースでは、尿からMDMAを含む違法ドラッグが同定されなかった。平成18年度は、1例の症例も同定されなかった。規制の強化により違法ドラッグの症例が少なくとも東京都においては激減したことが示唆された。覚醒剤精神病に眼球運動、遺伝子型など調査し、一部に覚醒剤により誘発された統合失調症が存在する可能性が示唆された。

## 平成 16～18 年度 総合研究報告

### 分担研究報告

# 「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」3年間のまとめ

## 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)

分担研究者：岩村樹憲

研究協力者：小田 誠、長山 智幸、片岡 貞

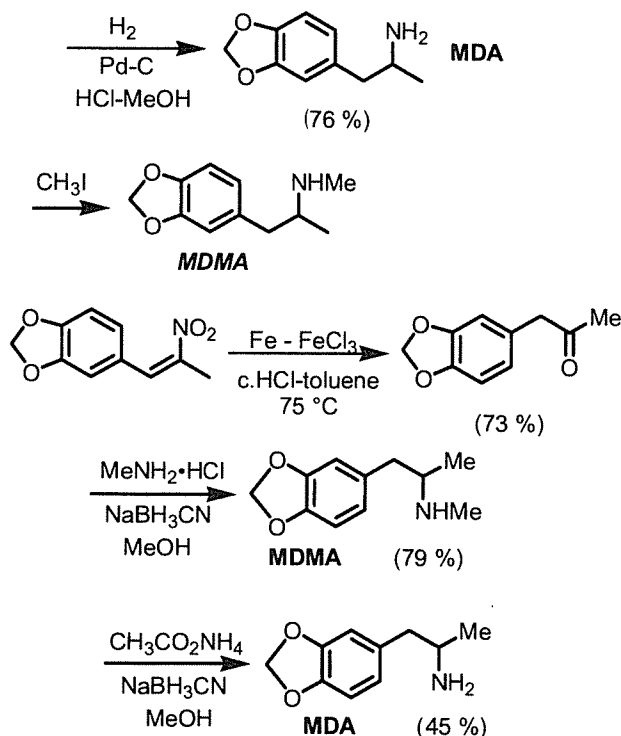
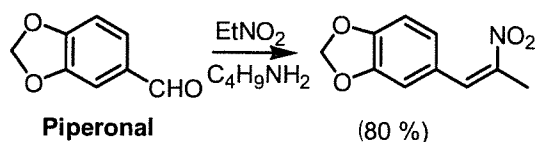
(岐阜薬科大学薬科学科・創薬化学大講座薬化学研究室)

### 1. (平成 16 年度) MDMA ならびに代謝産物の合成および MDMA 関連化合物の合成について

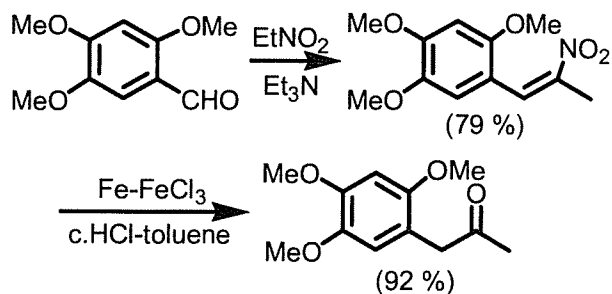
1.1. 近年乱用薬物として広がりを見ている 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)、および 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) の新規合成法を検討するとともに、MDMA の代謝化合物 2,4,5-trihydroxymethamphetamine の合成を試みた。

文献記載の MDMA 合成法は、ピペロナルとニトロエタンを出発物質とし、Knoevenagel 反応、水素還元により MDA を合成。MDA のメチル化反応により MDMA を得ている。この合成方法では、MDMA の他にさらにメチル化反応が進行したアンモニウム塩化合物も副生成物として生じ、化学構造類似の MDA, MDMA およびアンモニウム塩化合物の分離精製が煩わしい。そこで類似化合物ライブラリー構築への展開も考慮して、他の別途合成方法を種々検討した結果、Knoevenagel 反応生成物を一電子還元的加水分解して、ケトン体とし、さらに還元的アミノ化反応を行うことで、MDMA および MDA を得る合成方法を開発した。またこの合成方法により関連化合物合成への展開が可能になった。

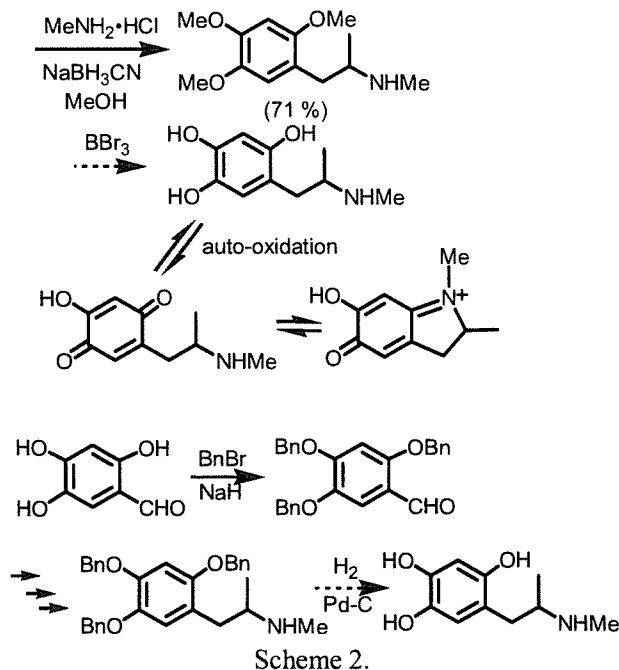
Scheme 1. Preparation of MDMA and MDA.



MDMA の代謝物である 2,4,5-trihydroxymethamphetamine の合成を以下の反応式にて検討したが、最終段階の保護基(methyl あるいは benzyl 基)の脱保護反応直後、自動酸化によりインドリン環を形成して異性化してしまい目的物質は得られなかった。







## 1.2. DCPP 類の合成とセロトニン受容体活性

MDMA のようなフェニルプロピルアミンほどではないが、近年セロトニン受容体アゴニストも乱用薬物、あるいはその成分として広まりつつある。その代表例に mCPP および mTFMPP がある。我々はこれらと構造が似ている新規化合物 2,3-dichlorophenylpiperazine (DCPP) を合成し、そのセロトニン受容体 (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>)、ドパミン受容体 (D<sub>2</sub>)、α<sub>1</sub> 受容体活性について調べた。

### Arylpiperazines as a privileged structure for monoaminergic receptors

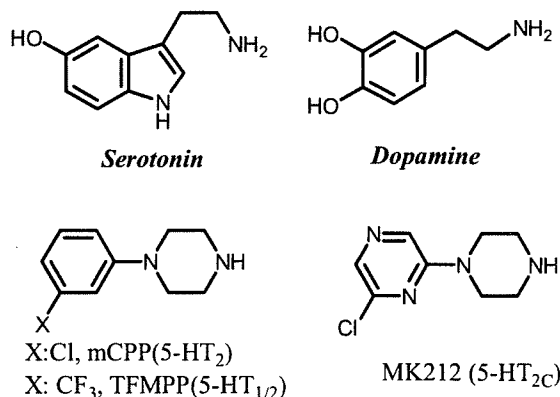
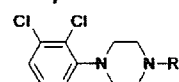


Fig. 1

Table 1A. N-Substituted DCPPs.

### Receptor bindings of 1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine (DCPP) derivatives.

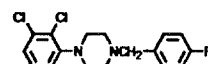


R : H, CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ph; n=1-6

| Compounds   | K <sub>i</sub> (nM) |                    |                |                |
|-------------|---------------------|--------------------|----------------|----------------|
|             | 5-HT <sub>1A</sub>  | 5-HT <sub>2A</sub> | D <sub>2</sub> | α <sub>1</sub> |
| DCPP        | 66.4 ± 3.87         | 28.8 ± 1.70        | 1770 ± 95.1    | 543 ± 83.6     |
| DCPP-N(4)Me | 818 ± 61.1          | 305 ± 16.3         | 819 ± 22.6     | 1130 ± 109     |
| DCPP-1      | 32.4 ± 2.28         | 13.9 ± 0.33        | 363 ± 27.4     | 132 ± 7.44     |
| DCPP-2      | 40.9 ± 4.22         | 72.8 ± 2.74        | 464 ± 33.7     | 105 ± 3.69     |
| DCPP-3      | 115 ± 11.6          | 253 ± 10.8         | 833 ± 47.2     | 225 ± 4.43     |
| DCPP-4      | 113 ± 12.6          | 289 ± 16.0         | 562 ± 39.7     | 249 ± 13.5     |
| DCPP-5      | 274 ± 15.9          | 318 ± 19.5         | 770 ± 56.2     | 505 ± 46.6     |
| DCPP-6      | 444 ± 40.1          | 661 ± 24.1         | 1420 ± 170     | 846 ± 87.5     |

Table 1B. N-4-Substitutedbenzyl DCPPs.

### Receptor bindings of 4-*p*-X-benzyl-1-(2,3-dichlorophenyl)piperazine (DCPP-1X) derivatives.



| Compounds             | σ <sub>p</sub> <sup>a</sup> | K <sub>i</sub> (nM) |                    |                |                |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------|----------------|----------------|
|                       |                             | 5-HT <sub>1A</sub>  | 5-HT <sub>2A</sub> | D <sub>2</sub> | α <sub>1</sub> |
| DCPP-1 (H)            | 0                           | 32.4 ± 2.28         | 13.9 ± 0.326       | 363 ± 27.4     | 132 ± 7.44     |
| DCPP-1OH              | -0.38                       | 226.6 ± 18.2        | 148.9 ± 7.80       | 479.1 ± 11.6   | 258.5 ± 10.7   |
| DCPP-1CH <sub>3</sub> | -0.14                       | 292.3 ± 24.0        | 406.8 ± 14.5       | 496.0 ± 25.0   | 758.8 ± 14.8   |
| DCPP-1F               | 0.15                        | 460.3 ± 49.3        | 570.6 ± 18.1       | 1378.4 ± 49.6  | 1153.6 ± 72.9  |
| DCPP-1Br              | 0.25                        | 1296.6 ± 104.8      | >1,000             | >1,000         | >1,000         |
| DCPP-1OOH             | 0.44                        | >1,000              | >1,000             | >1,000         | >1,000         |
| DCPP-1CF <sub>3</sub> | 0.53                        | >1,000              | >1,000             | >1,000         | >1,000         |
| DCPP-1NO <sub>2</sub> | 0.81                        | >1,000              | >1,000             | >1,000         | >1,000         |

<sup>a</sup> The σ<sub>p</sub> values were cited from P.A. Garey and R.J. Sundberg, 'Advanced Organic Chemistry, part A', 3rd ed p 22, Plenum Press NY 1997

DCPP 類では、N(4)にベンジル基および 2-フェネチル基が置換した化合物がセロトニン受容体に高い活性を示した。機能性評価法により、N-benzyl DCPP (DCPP-1)は 5HT<sub>2A</sub> アゴニストであることが分かった。セロトニン受容体アゴニストでは乱用により幻覚作用を引き起こすことがあるので mCPP, TFMPP の他のフェニールピペラジンおよびその N-ベンジル置換体については、薬物乱用を警戒する必要があると考えられる。

## 2. (平成 17 年度) メタンフェタミンの立体構造を制御した化合物の合成といくつかの薬物受容体親和性について

メタンフェタミンおよび MDMA などに共通の

化学骨格であるフェニルプロパンアミンの立体化学と中枢作用を中心とした薬物活性に注目した。フェニルプロパンアミンの立体配座が薬物活性にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするためのモデル分子を設計し、計算機化学的手法による *on-silico* chemistry ならびに実際に設計した分子の合成を検討するとともに、いくつかの薬物受容体親和性について検討した。

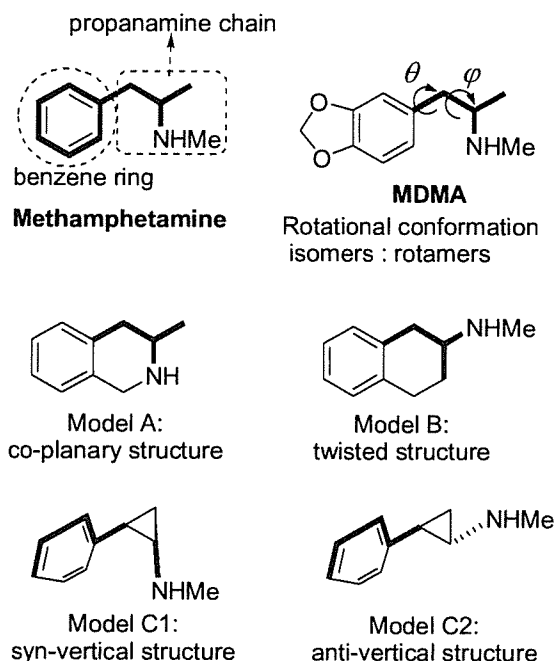
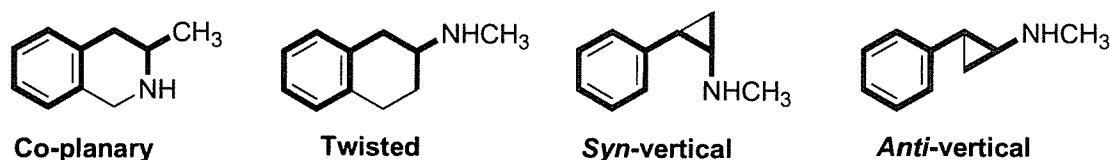


Fig. 2

### Receptor bindings of conformer model compounds



| Compounds     | <i>K<sub>i</sub></i> (nM) |              |                |               |              |
|---------------|---------------------------|--------------|----------------|---------------|--------------|
|               | D1                        | D2           | 5HT1A          | 5HT2A         | α1           |
| Co-planary    | 732.4 ± 32.8              | 913.9 ± 42.6 | 1298.6 ± 104.8 | 1093.6 ± 72.9 | 226.6 ± 18.2 |
| Twisted       | 79.1 ± 11.6               | 58.5 ± 10.7  | 132.7 ± 7.44   | 218.2 ± 61.1  | 43.5 ± 10.8  |
| Syn-vertical  | 1298.6 ± 94.8             | >1,000       | >1,000         | >1,000        | >1,000       |
| Anti-vertical | 113.6 ± 12.6              | 289.4 ± 16.0 | 62.3 ± 39.7    | 149.3 ± 13.5  | 148.9 ± 7.80 |

Model A は、メタンフェタミンの2つの特徴構造であるベンゼン環と炭素鎖状プロパナミン部分が同一平面的に固定化された分子である。Model B の化合物は、アミン部分のみが「ねじれ」位置に配置された分子である。Model C1 はベンゼン環が「ねじれ」位置でかつアミン部分と同じ配向の分子である。Model C2 は Model C1 に対してアミン部分が外配向の分子である。Model A の化合物はドパミン受容体(D1, D2), およびセロトニン受容体(5-HT1, 5-HT2)のいずれの受容体親和性も極めて低かったが、アドレナリンα1 受容体にはやや親和性を示した。Model B の化合物は D1, D2, 5-HT1 受容体に親和性を示した。Model C1 はどの受容体親和性も低かったが、Model C2 は 5-HT1 に親和性を示した。

これらの結果によりメタンフェタミン類は主に Model B 様の立体配置により薬物活性を生じていると推察された。

### 3. (平成 18 年度) 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について

3.1. 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  $\mu\text{M}$  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は、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が予想される。この化合物は *in vitro* 実験において、アミノ酸であるシステインのチオール基、あるいはリジンのアミノ基と不可逆的に反応した。タンパク分子中の遊離システインやアルギニン、リジンなどの塩基性アミノ酸などと不可逆的に反応する可能性があり、今回の細胞毒性作用が一過性ではなく持続的である

可能性が示唆された。粗悪 MDMA などの乱用による神経細胞毒性が懸念される。

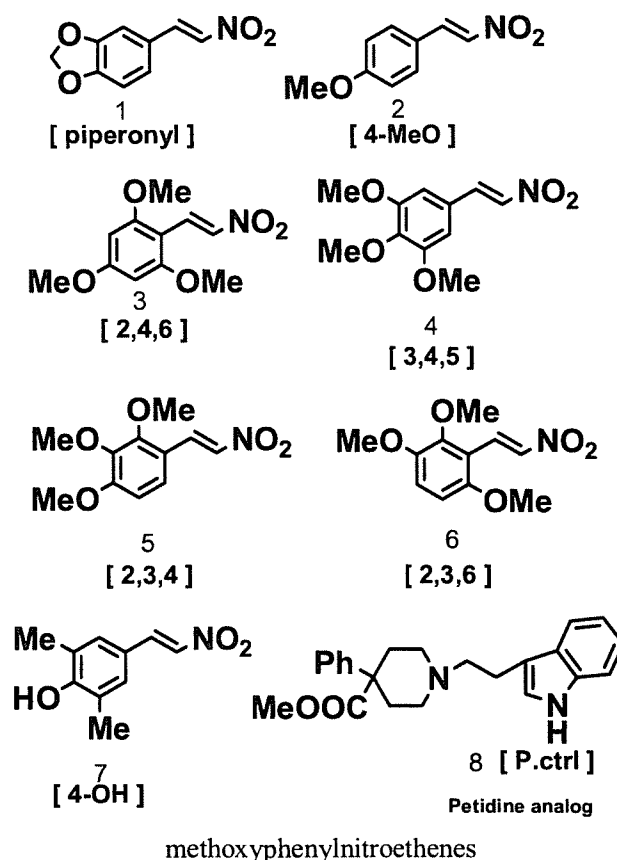
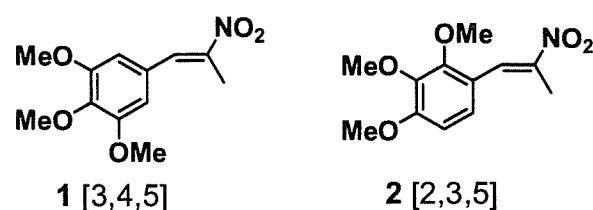


Fig. 3.

Table 2. Antiproliferation activity of methoxyphenylnitroethenes ( $\text{IC}_{50}$ ) to NG108-15 cells.

| 各化合物の $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |                  |
|------------------------------------------|------------------|
| 化合物                                      | $\text{IC}_{50}$ |
| 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             |



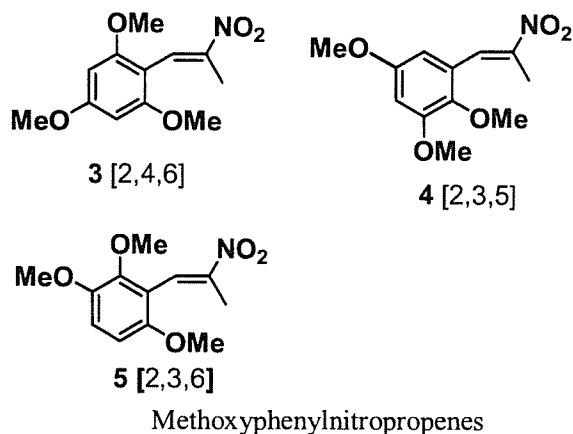


Fig. 4

Table 3. Antiproliferation activity of methoxyphenylnitropropenes (IC<sub>50</sub>) to NG108-15 cells.

| 各化合物の IC <sub>50</sub> (μM) |                  |
|-----------------------------|------------------|
| 化合物                         | IC <sub>50</sub> |
| 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             |

3.2. 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 (Fig. 5) 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。

合成した mCPP およびハロペリドール (向精神薬) に構造類似化合物の中で、脂溶性基 (2 つの芳香族環と 3~4 炭素鎖構造) と親水性基 (水酸基あるいはアミド基) をともに持つ両親媒性 (水溶性部分と脂溶性部分の両方の官能基を持っており、水-油双方の液相に可溶性がある物性) のも

のに細胞増殖抑制作用が認められた (Table 4A, 4B)。これらは前述のニトロオレフィンのような不可逆付加反応性を持たないが、その両親媒性のために細胞膜への親和性が高いと予想される。またセロトニン受容体などへのアゴニスト活性により向精神薬様の作用発現を示すものが多数知られており、薬物乱用・脱法ドラッグとして施用されるとき、神経細胞死による神経系の変性が引き起こされる可能性があり、その毒性が懸念される。

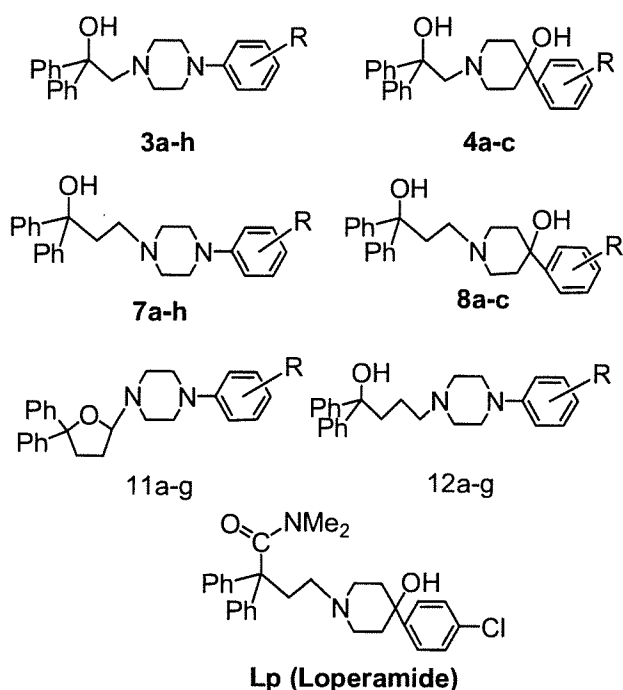


Fig. 5

#### 【研究業績】

##### (1) 論文発表

- Iwamura, T., Kataoka, T. (2004) *Drugs Fut.*, **29** (suppl.A), 267.
- Iwamura, T., Ito, Y., Kuno, N., Mizutani, T. (2005) *J. Health Sci.*, **51**, 325-332.
- Kinoshita, H., Takahashi, N., Iwamura, T., Watanabe, S., Kataoka, T., Muraoka, T., Tanabe, G. (2005) *Tetrahedron Lett.*, **46**, 7155-7158.
- Iwamura, T., Uesawa, Y., Kataoka, T., Tokuyama,