

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事業)

違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムと
その乱用実態把握に関する研究

課題番号：H18-医薬-一般-018

研究報告書

平成 19 年 3 月

主任研究者：船田正彦

目次

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事業)
(課題番号：H18-医薬-一般-018)

違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究

I. 総括研究報告書		
船田正彦 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	-----	1
II. 分担研究報告書		
研究-1：フェネチルアミン誘導体の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価 船田正彦 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	-----	11
研究-2：オペラント行動実験を利用した違法ドラッグ依存性評価法の確立 青尾直也 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	-----	21
研究-3：違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究 浅沼幹人 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座)	-----	30
研究-4：大学生における違法ドラッグを含む薬物乱用の実態に関する研究 和田 清 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	-----	66
研究-5：定時制高校生における違法ドラッグを含む薬物乱用の実態 に関する研究 和田 清 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	-----	97
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	127

違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムと その乱用実態把握に関する研究

主任研究者 船田正彦
(国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部 依存性薬物研究室長)

【研究要旨】

違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)として、多くのフェネチルアミン誘導体の流通が確認されている。本研究では、催幻覚作用を有する 2C ファミリー(2C)と称される 2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) および 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)の精神依存性と神経細胞毒性の発現を評価し、その発現メカニズムに関する基盤研究を行なった。また、違法ドラッグの研究および評価の際の基礎資料を提供する目的で、違法ドラッグを含む薬物乱用実態に関する疫学調査を実施した。[研究-1: フェネチルアミン誘導体の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価] 1) 2C の行動解析: 既に麻薬に指定されている 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) を対照薬として、2C-T-4、2C-T-2、2C-I および 2C-T-7 による運動活性に対する影響を検討した。2C-T-4、2C-T-7 (10 mg/kg)により、運動促進作用が発現した。また、2C-T-4、2C-T-2、2C-I を前処置した動物では、methamphetamine (MAP、1 mg/kg) による運動促進作用が有意に増強されていた。2C は覚せい剤の作用を増強することから、いわゆる gateway drug となり得る危険性があると考えられる。2C の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP)法により評価した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I の条件付け (1日1回6日間、3: 溶媒、3: 薬物) により、有意な CPP の発現が確認された。2C-T-4、2C-T-2、2C-I により報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。2) 脳内モノアミンに対する影響: 2C-T-4、2C-T-2、2C-I (10 mg/kg) 投与後に、側坐核を含有する limbic forebrain および striatum を分画し HPLC 法に従ってドパミン、セロトニンおよび代謝産物の含量を測定した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与により、limbic forebrain においてドパミン代謝産物である 3-MT は、著明かつ有意な増加が認められた。一方、セロトニン含量は増加し、代謝産物である 5-HIAA は有意に減少しており、セロトニン代謝回転の低下が認められた。規制薬物である 2C-T-7 の構造類縁体である 2C-T-4、2C-T-2、2C-I の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドパミンおよびその代謝産物の変動が利用できると考えられる。[研究-2: オペラント行動実験を利用した違法ドラッグ依存性評価法の確立] 薬物弁別実験: 2C-T-7 と生理食塩液の薬物弁別を獲得した動物において、2C-T-2、2C-T-4、2C-I の般化試験を行なった。2C-T-2、2C-T-4、2C-I は般化が認められ、2C-T-7 と類似した薬物弁別特性、すなわち自覚効果(感覚効果)を有していることが示唆された。[研究-3: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究] 細胞毒性の評価: 2C によるドパミン系神経あるいはセロトニン系神経に対する細胞毒性の発現について検討した。ドパミン系培養神経細胞 CATH.a 細胞とモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞に薬物を添加して、24 時間後の細胞毒性 (LDH 放出量測定) および形態学的変化を検討した。2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2C-I 添加により CATH.a 細胞、B65 細胞のいずれの細胞においても用量依存的な LDH 放出量の著明な増

加が認められた。規制薬物の MDMA に比べ高度であった。また、比較的低濃度 (50-100 μM 以上) より核の凝縮、分葉化などのアポトーシス様形態変化がみられ、100-250 μM 以上で著明な細胞死が惹起された。2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2C-I の MDMA あるいは MAP との併用暴露では、B65 細胞において、単独では障害性の低い濃度の MDMA および MAP は、2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2C-I による LDH 放出量の増加ならびにアポトーシス様の形態変化をさらに増強させ、相乗効果がみられたが、CATH.a 細胞では軽度であった。2C は、単独でドパミン系神経細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して、非常に強い神経毒性を有しており、特に MDMA もしくは MAP との同時乱用は強いセロトニン神経毒性をもたらす危険性があると考えられる。[研究-4: 大学生における違法ドラッグを含む薬物乱用の実態に関する研究] 青少年の違法ドラッグを含めた薬物乱用に関する実態把握のために、大学生 474 名 (約 9 割が新入生) を対象に無記名自記式による質問紙調査を実施した。薬物乱用の生涯経験率は 1.9% であった。これは、先行研究と比較すると妥当性の高い結果であった。その内訳は、精神安定剤/睡眠薬 0.8%、大麻 0.4%、有機溶剤 0.4% などであった。また、対象者の 4.0% は薬物乱用に誘われた経験を有し、7.8% は身近に薬物乱用者がおり、対象者が薬物乱用に接する機会は比較的高いということが明らかになった。違法ドラッグに関しては、規制薬物を違法ドラッグと誤解している情報が多かった。飲酒によるブラックアウト経験があること、喫煙、薬物乱用に誘われた経験や身近な乱用者が多いことなどが、薬物乱用のリスクファクターとなる可能性が示唆された。[研究-5: 定時制高校生における違法ドラッグを含む薬物乱用の実態に関する研究] 青少年の違法ドラッグを含めた薬物乱用に関する実態把握のために、公立高校 3 校における定時制課程の高校生 247 名を対象に無記名自記式による質問紙調査を実施した。薬物乱用の生涯経験率は 8.6% であった。これは先行研究におけるどの集団よりも高い結果であった。その内訳は、大麻 (6.4%) および有機溶剤 (6.3%) が最も多く、ガス (4.5%)、ラッシュ (3.2%)、覚せい剤 (1.8%)、マジックマッシュルーム (1.8%) と続いた。違法ドラッグに関しては、規制薬物の俗称を違法ドラッグと誤解している情報が多かった。薬物乱用のリスクファクターとしては、深夜時間帯に仕事をしていること、睡眠時間が短いこと、飲酒・喫煙と関わる年齢が早いことなどが挙げられた。

フェネチルアミン誘導体である 2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I の行動薬理学特性を検討した。2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I は精神依存形成能および強力な細胞毒性を有することが明らかになった。規制薬物である 2C-T-7 の 4 位の化学構造において、この部分の構造修飾に希少差異があっても、類似した効果を発現する危険性が示唆された。今後は、依存性薬物の化学構造および構造修飾に着目し、多くの化合物について、その薬物依存性と毒性発現の関連性についての検討が不可欠である。薬物による中枢興奮作用と精神依存形成能の相関性から、中枢興奮作用の発現用量を参考に CPP 試験を行うことにより、効率良く化学物質の精神依存性を評価できると考えられる。物質の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内のドパミンおよびその代謝産物の変動が利用できると考えられる。脳内のドパミン含量の増加およびドパミン代謝回転の増加は危険因子である。また、薬物弁別試験法では、規制薬物が示す自覚効果と他の薬物の自覚効果の類似性を評価できることから、多くの類縁誘導体が存在する違法ドラッグの中枢作用の解析に有用であることが示唆された。培養細胞を利用した細胞毒性の評価は、薬物単独および規制薬物との併用実験などの様々な環境設定が可能であり、迅速かつ正確な毒性評価法として有用である。こうした一連の評価システムにより、国内で流通が確認されている違法ドラッグの精神依存性および神経毒性の検討を行い、危険化合物の迅速な発見に活用できると考えられる。将来的に乱用拡大につながる化学物質を特定し、規制薬物指定への早期の対策に有用であると考えられる。実態調査の結果から、違法ドラッグに関する積極的な情報発信の重要性が示された。

分担研究者：船田正彦

国立精神・神経センター
精神保健研究所薬物依存研究部
依存性薬物研究室長

分担研究者：浅沼幹人

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 助教授

分担研究者：青尾直也

国立精神・神経センター
精神保健研究所薬物依存研究部
流動研究員

分担研究者：和田 清

国立精神・神経センター
精神保健研究所薬物依存研究部
部長

A. 研究目的

わが国は、第三次覚せい剤乱用期にあり、種々の規制薬物の乱用の拡大は、大きな社会問題である。若年層では、麻薬として規制されている 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)に代表される“クラブ・ドラッグ”の乱用が浸透しており、深刻な状況である。一方、インターネット等の通信手段の普及により、薬物等の化学物質に関する情報伝播は非常に高速化している。それに伴い、様々な化学物質の取引は容易かつ迅速になり、その入手可能性が高まっている。

近年、法的規制を受けない化学物質で、乱用を目的として売買されている違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の氾濫は、きわめて重大な社会問題となっている。国内で流通が確認されている違法ドラッグとしては、既に麻薬として規制されている 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT)に類似したトリプタミン誘導体および覚せい剤と類似化学構造を有するフェネチル

アミン誘導体等が知られている。

フェネチルアミン誘導体の中でも、既に麻薬に指定されている 2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) と類似の化学構造を有する類縁誘導体は、2C ファミリー(2C)と称され、最も多くの種類の存在が確認されている。2C のうち、2,5-dimethoxy-4-(*i*)-propylthiophenethylamine (2C-T-4) 、 2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)および 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)は、国内における流通と乱用が懸念される化学物質である(Fig. 1)。この 2C は、主として催幻覚作用を有する特性を有することから、ヒトでの乱用が懸念される。

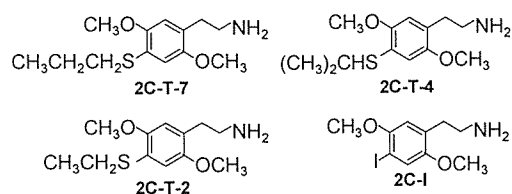


Fig. 1 Chemical structures of 2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7), 2,5-dimethoxy-4-(*i*)-propylthiophenethylamine (2C-T-4), 2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) and 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I).

2C のなかでも 2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I は 2C-T-7 と非常に構造が似ているため、同様の依存形成能を有する可能性が考えられる。また、2C 単独もしくは混入物質の有無などにより、さらに強力な精神依存性や未知の毒性などが発現する危険性が存在する。したがって、薬物の精神依存性および神経毒性発現の有無を評価する基礎的な検討が必要である。覚せい剤および MDMA などの依存性薬物との比較を通じ、違法ドラッグの依存形成の強度と神経毒性について明確にするのは緊急課題である。

違法ドラッグには、数多くの類似構造体が存在するため、迅速に乱用危険性および毒性発現を検出する評価システムの構築がきわめ

て重要である。2C に関する研究を通じて、薬物依存性の解析では、報酬効果を評価する conditioned place preference (CPP)法の有用性を検討する。類似構造体の中枢作用を、効率良く比較検討するためには、自覚効果の類似性を解析できる薬物弁別実験による評価が必要である。そこで、薬物弁別試験法の有用性を検証する。細胞毒性の評価では、培養細胞を利用する解析を行う。2C のように催幻覚作用を有し、多くの類縁誘導体が存在する違法ドラッグに関して、その乱用危険性および毒性発現を検出する評価システムを構築することは急務である。

一方、違法ドラッグの取締りは強化されている。厚生労働省では「未認可医薬品」、東京都では「知事指定薬」として規制されるケースもあり、乱用防止に貢献している。しかしながら、取締りの強化により、違法ドラッグの流通はアンダーグラウンド化していく傾向があり、その乱用の実態把握はきわめて重要になっている。違法ドラッグに関する乱用実態を把握することは、流通している薬物の情報が収集できるとともに、薬物乱用防止対策の立案、遂行の基礎資料として重要である。

本研究では、催幻覚作用を有する 2C と称される 2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I の精神依存性、自覚効果および神経細胞毒性の発現を評価し、その発現メカニズムに関する基盤研究を行なった。また、違法ドラッグの研究および評価の際の基礎資料を提供する目的で、青少年を対象に、違法ドラッグを含む薬物乱用実態に関する疫学調査を実施した。

B. 各分担研究の目的、方法、結果

[研究-1: フェネチルアミン誘導体の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価]

分担研究者: 船田正彦

国立精神・神経センター

精神保健研究所 薬物依存研究部

依存性薬物研究室長

幻覚作用を示す 2C ファミリー(2C)と称される 2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I の精神依存性ならびに運動活性に対する影響を解析した。既に麻薬に指定されている 2C-T-7 を対照薬として比較検討した。1) 2C の行動解析: 2C-T-4、2C-T-2、2C-I および 2C-T-7 による運動活性に対する影響を検討した。2C-T-4、2C-T-7 (10 mg/kg)により、運動促進作用が発現した。この効果は、セロトニン受容体拮抗薬であるケタンセリンの前処置によって有意に抑制され、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体を介する作用であることが示唆された。また、2C-T-4、2C-T-2、2C-I を前処置した動物では、methamphetamine (MAP、1 mg/kg) による運動促進作用が有意に増強されていた。2C は覚せい剤の作用を増強することから、いわゆる gateway drug となり得る危険性があると考えられる。2C の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP) 法により評価した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I の条件付け (1日1回6日間、3:溶媒、3:薬物)により、有意な CPP の発現が確認された。2C-T-4、2C-T-2、2C-I により報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。2) 脳内モノアミンに対する影響: 2C-T-4、2C-T-2、2C-I (10 mg/kg) 投与後に、側坐核を含有する limbic forebrain および striatum を分画し HPLC 法に従ってドパミン、セロトニンおよび代謝産物の含量を測定した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与により、limbic forebrain においてドパミン代謝産物である 3-MT は、著明かつ有意な増加が認められた。一方、セロトニン含量は増加し、代謝産物である 5-HIAA は有意に減少しており、セロトニン代謝回転の低下が認められた。規制薬物である 2C-T-7 の構造類縁体である 2C-T-4、2C-T-2、2C-I の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドパミンおよびその代謝産物の変動が利用できると考えられる。本研究より、2C-T-4、2C-T-2、2C-I は精神依存形成能を有することが明らかになった。フェネチルアミン誘導体の 2C において、薬

物による中枢興奮作用の発現用量を参考に CPP 試験を行うことにより、効率良く化学物質の精神依存性を評価できることが確認された。

[研究-2: オペラント行動実験を利用した違法ドラッグ依存性評価法の確立]

分担研究者：青尾直也

国立精神・神経センター

精神保健研究所 薬物依存研究部

流動研究員

規制薬物と違法ドラッグの自覚効果の類似性を評価する目的で、薬物弁別実験法の確立を試みた。1) 2C-T-7 を用いた薬物弁別実験の確立：2C-T-7 の弁別刺激効果は、2C-T-7(1.0 mg/kg)の FR10 スケジュールによるトレーニングで用量依存的に弁別刺激効果が認められた。2C-T-7 を基準とした薬物弁別実験を行う際のトレーニング条件を確立した。2) 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-2、2C-T-4、2C-I の般化試験：2C-T-7(1.0 mg/kg)および溶媒である生理食塩液で薬物弁別トレーニングを行った動物を用いて、2C-T-2、2C-T-4、2C-I の般化試験を行った結果、2C-T-2、2C-T-4、2C-I は般化が認められた。このことから、2C-T-2、2C-T-4、2C-I は 2C-T-7 と類似した弁別刺激特性を有していることが明らかになった。

[研究-3: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究]

分担研究者：浅沼幹人

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 助教授

2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I のドパミン系神経あるいはセロトニン系神経への細胞毒性を検討した。ドパミン系培養神経細胞 CATH.a 細胞とモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞へ添加し、24 時間後の細胞毒性 (LDH 放出量測定)、形態学的変化

を検討した。また、MDMA あるいは MAP との同時添加を行い、併用時の毒性発現についても検討した。1) 2C の毒性：2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I の単独暴露により CATH.a 細胞、B65 細胞のいずれの細胞においても用量依存的な LDH 放出量の著明な増加が認められた。IC₅₀ で細胞毒性を比較すると、CATH.a 細胞では 2C-T-7 > 2C-T-2、2C-T-4 > 2C-I および B65 細胞では 2C-T-7、2C-I > 2C-T-2 > 2C-T-4 であり、規制薬物の MDMA やメチロンの毒性に比べ高度であった。また、比較的低濃度(50-100 μM 以上)より核の凝縮、分葉化などのアポトーシス様形態変化がみられ、100-250 μM 以上で著明な細胞死が惹起された。2) 2C の併用：2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I の MDMA あるいは MAP との併用暴露では、B65 細胞において、単独では障害性の低い濃度の MDMA および MAP は、2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I による LDH 放出量の増加ならびにアポトーシス様の形態変化をさらに増強させ、相乗効果がみられたが、CATH.a 細胞では軽度であった。

[研究-4: 大学生における違法ドラッグを含む薬物乱用の実態に関する研究]

分担研究者：和田清

国立精神・神経センター

精神保健研究所 薬物依存研究部長

青少年の違法ドラッグを含めた薬物乱用に関する実態把握のために、大学生 474 名 (約 9 割が新入生) を対象に無記名自記式による質問紙調査を実施した。薬物乱用の生涯経験率は 1.9% であった。これは、先行研究と比較すると妥当性の高い結果であった。その内訳は、精神安定剤/睡眠薬 0.8%、大麻 0.4%、有機溶剤 0.4% などであった。また、対象者の 4.0% は薬物乱用に誘われた経験を有し、7.8% は身近に薬物乱用者がおり、対象者が薬物乱用に接する機会は比較的高いということが明らかになった。違法ドラッグに関しては、規制薬物を違法ドラッグと誤解している情報が

多かった。飲酒によるブラックアウト経験があること、喫煙、薬物乱用に誘われた経験や身近な乱用者が多いことなどが、薬物乱用のリスクファクターとなる可能性が示唆された。

[研究-5: 定時制高校生における違法ドラッグを含む薬物乱用の実態に関する研究]

分担研究者：和田清

国立精神・神経センター

精神保健研究所 薬物依存研究部長

青少年の違法ドラッグを含めた薬物乱用に関する実態把握のために、公立高校3校における定時制課程の高校生247名を対象に無記名自記式による質問紙調査を実施した。薬物乱用の生涯経験率は8.6%であった。これは先行研究におけるどの集団よりも高い結果であった。その内訳は、大麻(6.4%)および有機溶剤(6.3%)が最も多く、ガス(4.5%)、ラッシュ(3.2%)、覚せい剤(1.8%)、マジックマッシュルーム(1.8%)と続いた。違法ドラッグに関しては、規制薬物の俗称を違法ドラッグと誤解している情報が多かった。薬物乱用のリスクファクターとしては、深夜時間帯に仕事をしていること、睡眠時間が短いこと、飲酒および喫煙と関わる年齢が早いことなどが挙げられた。

C. 考察

1. 2Cの精神依存性評価

フェネチルアミン誘導体である2Cの精神依存性を評価するシステム構築を試みた。行動解析から、2C-T-4、2C-T-7は中枢興奮作用を示し、この作用はセロトニン5-HT_{2A}受容体を介して発現することが明らかになった。2C-T-4、2C-T-2、および2C-Iの精神依存形成能を、マウスを使用しCPP法により評価した。条件付けで報酬効果の発現が確認され、精神依存形成能を有することが確認された。薬物による中枢興奮作用と精神依存形成能の相関性に着目すると、中枢興奮作用が発現する用

量付近から低用量側で報酬効果が発現することが示唆された。したがって、中枢興奮作用の発現用量を参考にCPP試験を行うことにより、効率良く化学物質の精神依存性を評価できると考えられる。また、薬物弁別試験法では、麻薬である2C-T-7と2C-T-4、2C-T-2、および2C-Iの弁別刺激特性が類似していることが明らかになった。したがって、類似した自覚効果(中枢作用)を有する可能性が示唆された。薬物弁別試験法では、規制薬物が示す自覚効果と他の薬物の自覚効果の類似性を評価できることから、多くの類縁誘導体が存在する違法ドラッグの中枢作用の解析に有用であることが明らかになった。

物質の乱用危険度を推測するために、脳内の生化学的マーカー同定を試みた。側坐核を含有するlimbic forebrainを標的部位として、脳内モノアミンに対する影響を検討した。2C-T-4、2C-T-2 および2C-I投与で、limbic forebrainにおいてドパミンおよび3-MT含量の著明な増加が確認された。化学物質投与による脳内ドパミン含量および代謝産物3-MTの増加もしくは減少は、中枢作用を反映しており、その化学物質の乱用危険性を予測するための生化学的マーカーの一つとして有用であることが示唆された。脳組織内のモノアミン量の測定は簡便かつ高感度であり、違法ドラッグ(脱法ドラッグ)の特性を判断する生化学的マーカーとして有用である。

2. 神経細胞毒性発現に関する研究

2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2C-Iが、単独でドパミン系神経細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞において、規制薬物のMDMAよりもはるかに強い神経毒性を示すことを明らかにした。2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2C-Iは、ドパミン系およびセロトニン系神経に対して強い毒性を有しており、特にMDMAもしくはMAPとの同時乱用は強いセロトニン神経毒性をもたらす危険性があると考えられる。さらに、規制薬物、違法ドラッグの構造修飾による神経毒性の変化ならびに作用点

の解析を行い、特定の構造と神経毒性の相関と神経毒性の発現メカニズムを明らかにすることにより、薬物乱用の危険性および神経毒性を予測することが可能になると考えられる。

3. 青少年における実態調査に関する研究

青少年の薬物乱用の実態を把握するために、無記名自記式による質問紙調査を実施した。大学生の薬物乱用の生涯経験率は、1.9%であった。これは、先行研究と比較すると概ね妥当と判断できる経験率である。一方、定時制課程の高校生においては、薬物乱用の生涯経験率は、8.6%であった。これは、先行研究におけるどの集団と比較しても、抜き出て高い数字である。経験薬物としては、大麻(6.4%)および有機溶剤(6.3%)が最も多く、ガス(4.5%)、ラッシュ(3.2%)、覚せい剤(1.8%)、マジックマッシュルーム(1.8%)と続いた。有機溶剤の経験率が抜き出て高かった先行研究を踏まえると、大麻乱用が青少年の間で定着してきている可能性が指摘できる。違法ドラッグに関しては、提供された情報は限られており、規制薬物を違法ドラッグと誤解している情報が多く、違法ドラッグという概念の周知の難しさが明らかになった。薬物乱用のリスクファクターとしては、飲酒、喫煙、薬物乱用に誘われた経験、身近に乱用者が多いことが挙げられた。

D. 結論

フェネチルアミン誘導体である 2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I の行動薬理学特性を検討した。2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I は精神依存形成能、自覚効果および強力な細胞毒性を有することが明らかになった。規制薬物である 2C-T-7 の 4 位の化学構造において、この部分の構造修飾に希少差異があっても、類似した効果を発現する危険性が示唆された。2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I は 2C-T-7 と同様、規制薬物として指定する必要がある。

薬物弁別試験法では、規制薬物が示す自覚

効果と他の薬物の自覚効果の類似性を評価できることから、多くの類縁誘導体が存在する違法ドラッグの中核作用の解析に有用であることが示唆された。培養細胞を利用した細胞毒性の評価は、薬物単独および規制薬物との併用実験などの様々な環境設定が可能であり、迅速かつ正確な毒性評価法として有用である。

こうした動物実験と培養細胞を利用する一連の薬物評価システムにより、違法ドラッグの精神依存性および神経毒性の検討を迅速に行うことが可能である。将来的に乱用拡大につながる化学物質を特定し、規制薬物指定への早期の対策に有用であると考えられる規制薬物の構造修飾による薬物依存性および神経毒性発現の差異を検討することにより、特定の構造毒性相関を明らかにし、薬物乱用の危険性および神経毒性を予測することが可能になると考えられる。

実態調査の結果から、定時制高校生は、薬物乱用へのリスクが極めて高い集団である可能性が示唆された。こうした集団に対する薬物乱用防止対策は、1 次予防的な健康教育に加え、早期発見・早期治療といった 2 次予防的なメッセージを含む健康教育が重要であろう。違法ドラッグに関しては、提供された情報は限られており、規制薬物を違法ドラッグと誤解している情報が多く、違法ドラッグという概念の周知の難しさが明らかになった。

E. 健康危険情報

本研究は、規制薬物と違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)であるフェネチルアミン誘導体の精神依存性および細胞毒性に関する研究であり、結果はすべて、健康危険情報に該当する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 船田正彦、佐藤美緒、青尾直也、和田清。トルエン精神依存形成における脳内モ

- ノアミン神経系の役割. 日本アルコール・薬物医学学会雑誌 41(1): 31-38, 2006.
- 2) Narimatsu, S., Yonemoto, R., Saito, K., Takaya, K., Kumamoto, T., Ishikawa, T., Asanuma, M., Funada, M., Kiryu, K., Naito, S., Yoshida, Y., Yamamoto, S. and Hanioka, N.: Oxidative metabolism of 5-methoxy-*N,N*-diisopropyltryptamine (Foxy) by human liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 71: 1377-1385, 2006.
 - 3) Sogawa C, Sogawa N, Tagawa J, Fujino A, Ohyama K, Asanuma M, Funada M., Kitayama S. 5-Methoxy-*N,N*-diisopropyltryptamine (Foxy), a selective and high affinity inhibitor of serotonin transporter. *Toxicology Letters* (in press).
 - 4) Diaz-Corrales, F.J., Asanuma, M., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Centrosome overduplication induced by rotenone treatment affects the cellular distribution of p53 tumor suppressor protein in the neuroblastoma B65 cell line. *Psychiat. Clin. Neurosci.*, 60: S26-34, 2006.
 - 5) Miyazaki, I., Asanuma, M., Diaz-Corrales, F.J., Fukuda, M., Kitaichi, K., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity is regulated by quinone formation-related molecules. *FASEB J.*, 20: 571-573, 2006 (published online January 10, 2006).
 - 6) Miyoshi, K., Onishi, K., Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: Embryonic expression of pericentrin suggests universal roles in ciliogenesis. *Dev. Genes Evol.*, 216: 537-542, 2006 (published online March 14, 2006).
 - 7) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Parkinson's disease: possible involvement of quinone formation. *Expert Rev. Neurother.*, 6: 1313-1325, 2006.
 - 8) 宮崎育子, 浅沼幹人: カテコールアミン神経特異的酸化ストレスとしてのキノン体毒性とその防御. 吉川敏一編, 酸化ストレス—フリーラジカル医学生物学の最前線 Ver.2, 医歯薬出版, 東京, 2006, pp241-244.
 - 9) Tanaka, K., Ogawa, N. and Asanuma, M.: Molecular basis of 6-hydroxydopamine-induced caspase activations due to increases in oxidative stress in the mouse striatum. *Neurosci. Lett.*, 410: 85-89, 2006.
 - 10) Miyoshi, K., Asanuma, M., Miyazaki, I., Matsuzaki, S., Tohyama, M. and Ogawa, N.: Characterization of pericentrin isoforms in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 351: 745-749, 2006.
 - 11) Asanuma, M., Miyazaki, I., Higashi, Y., Diaz-Corrales, F.J., Shimizu, M., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Suppression of p53-activated gene, PAG608, attenuates methamphetamine-induced neurotoxicity. *Neurosci. Lett.*, in press.
2. 学会発表
- 1) 船田正彦, 青尾直也, 和田清. メチロンの行動変化におけるドパミン神経系の役割. 第 36 回日本神経精神薬理学会. 名古屋 9月 14-16 日, 2006.

- 2) 青尾直也、和田清、船田正彦. 新規デザイナードラッグ“メチロン”の行動変化と神経毒性に関する研究. 日本薬学会. 生体機能と創薬シンポジウム. 福岡 9月 8-9 日, 2006.
- 3) 青尾直也、和田清、船田正彦. メタンフェタミン運動増加作用に対するトルエン吸入の影響. 第 80 回日本薬理学会. 名古屋 3月 14-16 日, 2006.
- 4) 船田正彦、青尾直也. 薬物依存性の評価法—条件付け場所嗜好性試験を中心に—. 第 80 回日本薬理学会年会サテライト「日本薬理学会テクニカルセミナー 2007 : 行動薬理学入門—行動評価の ABC—」名古屋 3月 17 日, 2006.
- 5) 浅沼幹人, 宮崎育子, 小川紀雄: シナプス小胞外遊離ドパミンからのドパミンキノン障害性とその消去による神経保護効果. 第 33 回日本脳科学学会, 旭川, 6月 2 日, 2006.
- 6) 宮崎育子, 浅沼幹人, 小川紀雄: ドパミン神経特異的酸化ストレスとしてのドパミンキノンに対するドパミンアゴニストの作用. 第 33 回日本脳科学学会, 旭川, 6月 2 日, 2006.
- 7) 宮崎育子, 清水雅子, Francisco J. Diaz-Corrales, Maria F. Esraba-Alba, 浅沼幹人: アポトーシス促進因子 PAG608 の L-DOPA 投与パーキンソン病モデル脊髄運動ニューロンでの特異的発現. 第 29 回日本神経科学大会, 京都, 7月 20 日, 2006.
- 8) 三好 耕, 宮崎育子, 浅沼幹人: Pericentrin は発達期大脳皮質の神経一次繊毛の基部に局在する. 第 29 回日本神経科学大会, 京都, 7月 21 日, 2006.
- 9) Miyoshi K., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Involvement of pericentrin in the formation of neuronal primary cilia. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9月 14 日, 2006.
- 10) 宮崎育子, 浅沼幹人, 小川紀雄: Dopamine quinone-related neurotoxicity and potential neuroprotective agents. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会大会合同年会, 名古屋, 9月 15 日, 2006.
- 11) 浅沼幹人, 喜多大三, 日名俊行, 宮崎育子, 小川紀雄, 北村佳久, 千堂年昭, 五味田裕: Effect of methylphenidate on excess extra-vesicular dopamine-induced dopaminergic neurotoxicity. 第 28 回日本生物学的精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学学会合同年会, 名古屋, 9月 16 日, 2006.
- 12) 浅沼幹人, 宮崎育子, 北市清幸: メタンフェタミン急性神経毒性におけるドパミンキノン体生成の関与とキノン消去による阻止. シンポジウム II 覚せい剤による神経傷害の生化学, 臨床画像, そして修復・治療, 第 18 回日本アルコール精神医学会・第 9 回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成 18 年度合同学術総会, 千葉, 9月 29 日, 2006.
- 13) Miyazaki, I., Asanuma, M., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: Protective effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone-related neurotoxicity. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto,

10, 31, 2006.

- 14) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: A novel anti-parkinsonian agent zonisamide increases glutathione levels in the basal ganglia. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, 10, 31, 2006.
- 15) 嶋根 卓也, 江頭 伸昭, 藤原 道弘, 和田 清. 大学生における薬物乱用の実態に関する研究. 第 17 回日本疫学会学術総会. 広島, 1 月 26-27 日, 2007.
- 16) 嶋根 卓也, 和田 清 : 定時制高校生における薬物乱用の実態に関する研究. 第 26 回日本社会精神医学会. 横浜, 3 月 22-23 日, 2007.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし

分担研究報告書

フェネチルアミン誘導体の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価

分担研究者：船田正彦（国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

研究協力者：青尾直也（国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

【研究要旨】

違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)として、多くのフェネチルアミン誘導体の流通が確認されている。本研究では、幻覚作用を示す 2C ファミリー (2C) と称される 2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) および 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) の精神依存性ならびに運動活性に対する影響を解析した。既に麻薬に指定されている 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) を対照薬として比較検討した。1) 2C の行動解析: 2C-T-4、2C-T-2、2C-I および 2C-T-7 による運動活性に対する影響を検討した。2C-T-4、2C-T-7 (10 mg/kg) により、運動促進作用が発現した。この効果は、セロトニン受容体拮抗薬であるケタンセリンの前処置によって有意に抑制され、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体を介する作用であることが示唆された。また、2C-T-4、2C-T-2、2C-I を前処置した動物では、methamphetamine (MAP、1 mg/kg) による運動促進作用が有意に増強されていた。2C は覚せい剤の作用を増強することから、いわゆる gateway drug となり得る危険性があると考えられる。2C の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP) 法により評価した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I の条件付け (1 日 1 回 6 日間、3 : 溶媒、3 : 薬物) により、有意な CPP の発現が確認された。2C-T-4、2C-T-2、2C-I により報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。2) 脳内モノアミンに対する影響: 2C-T-4、2C-T-2、2C-I (10 mg/kg) 投与後に、側坐核を含有する limbic forebrain および striatum を分画し HPLC 法に従ってドパミン、セロトニンおよび代謝産物の含量を測定した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与により、limbic forebrain においてドパミン代謝産物である 3-MT は、著明かつ有意な増加が認められた。一方、セロトニン含量は増加し、代謝産物である 5-HIAA は有意に減少しており、セロトニン代謝回転の低下が認められた。規制薬物である 2C-T-7 の構造類縁体である 2C-T-4、2C-T-2、2C-I の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドパミンおよびその代謝産物の変動が利用できると考えられる。本研究より、2C-T-4、2C-T-2、2C-I は麻薬として規制されている 2C-T-7 と同様に精神依存形成能を有することが明らかになった。フェネチルアミン誘導体の 2C において、薬物による中枢興奮作用の発現用量を参考に CPP 試験を行うことにより、効率良く化学物質の精神依存性を評価できることが確認された。

A. 研究目的

薬物乱用は若年層を中心に浸透しているの

が現状であり、麻薬として規制されている 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) の乱用は、依然大きな社会問題である。特に、

MDMA は錠剤型で流通しており、経口摂取で十分な効果が発現するため従来の静注による乱用などに比べてその拡大は深刻である。一方、インターネット等の通信手段の普及により、薬物等の化学物質に関する情報伝播は非常に高速化している。それに伴い様々な化学物質の取引は容易かつ迅速になっている。近年、乱用を目的として売買されている法的規制を受けない違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の氾濫は重大な社会問題となっている。国内で流通が確認されている違法ドラッグとしては、既に麻薬指定されている 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT)¹⁾に類似したトリプタミン誘導体と覚せい剤類似骨格を有するフェネチルアミン誘導体²⁾が知られている。

フェネチルアミン誘導体うち、幻覚作用を有することが知られている 2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) が既に麻薬に指定されている（平成 18 年 4 月より）。多くのフェネチルアミン誘導体の流通が確認されているが、特に、2C-T-7 の類似構造を有する化学物質が、少なくとも 20 種類以上確認されており、これらは 2C ファミリー (2C) と称されている²⁾。したがって、2C-T-7 の類似構造を有する化学物質に着目して、精神依存性を評価するためのシステム整備に関する基礎的な検討が必要である。2C のように、数多くの類縁体が存在する違法ドラッグの精神依存性と、中枢神経作用について明確にするのは緊急課題である。

本研究では、流通が確認されている催幻覚物質で、2C と称される 2,5-dimethoxy-4-(*i*)-propylthiophenethylamine (2C-T-4) 、 2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) および 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) の精神依存性ならびに運動活性に対する影響を解析した。既に麻薬に指定されている 2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) を対照薬として比較検討した。また、薬物乱用危険性を予測しうる生化学的マ

ーカー候補の基礎的な検索を行った。今回の研究では、2C-T-7 類縁誘導体による脳内モノアミンの変動に関する解析を行った。

本研究では、違法ドラッグとして流通している 2C-T-7 類似誘導体の、行動薬理的解析と生化学的マーカーの同定により、化学構造の差異に基づいた乱用危険度を推測する評価系の構築を目指す。本研究で得られる 2C-T-7 類縁誘導体の科学的証拠を検討し、規制薬物とすべき化学物質を同定する。本評価システムにより、違法ドラッグの危険性を迅速に評価し、規制薬物とすべき化学物質の同定に役立つと考えられる。

B. 研究方法

使用動物：すべての行動薬理実験には、ICR 系雄性マウス (Jcl, 20 - 25g、日本クレア) を使用した。

使用薬物：規制薬物としては methamphetamine (MAP)、2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) および 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)、違法ドラッグとしては 2C-T-7 類縁誘導体 (2C ファミリー：2C) である 2,5-dimethoxy-4-(*i*)-propylthiophenethylamine (2C-T-4) 、 2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) および 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) を使用した (構造式 Fig. 1)。

1. 2C による運動活性への影響

2C-T-4、2C-T-2、2C-I、2C-T-7 (10 mg/kg, i.p.) により誘発される運動活性を、自発運動量測定装置 (ACTIMO-100, バイオリサーチセンター社) を用いて測定した。5 時間の環境適応後、薬物投与から 60 分間にわたって運動量を測定した。また、2C により誘発される行動変化に対するセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬ケタンセリン (0.3 mg/kg, i.p.) 前処置の効果を検討した。

2. 2C 慢性投与動物における覚せい剤の効果

2C-T-4、2C-T-2、2C-I (1 mg/kg, i.p., 1日1回3日間投与) 処置後、methamphetamine (MAP, 1 mg/kg, i.p.)により誘発される運動活性を、自発運動量測定装置 (ACTIMO-100, バイオリサーチセンター社)を用いて測定した。5時間の環境適応後、MAP投与から60分間にわたって運動量を測定した。

3. 2C の精神依存性評価

精神依存形成の評価には、conditioned place preference (CPP) 法を用いた。白黒2区画のCPP装置 (ENS-CPP, Neuroscience社)を用いて、2C-T-4、2C-T-2、2C-I (1 mg/kg, i.p.)を1日おきに投与し、40分間装置内に閉じ込め、6日間にわたって条件付けを行った。対照群は溶媒である生理食塩液を投与し、薬物および溶媒投与の組み合わせはカウンターバランスの実験デザインとした (Table 1)。

Table 1. 薬物条件付けスケジュール

DAY	1	2	3	4	5	6	7
白 or 黒	◎	○	◎	○	◎	○	T
白 or 黒	○	◎	○	◎	○	◎	T

◎：薬物、○：溶媒、T：テスト (薬物、溶媒ともに処置せず)

テストセッションは、7日目に薬物および溶媒ともに投与せず、15分間の白区画および黒区画の滞在時間を測定した。

4. 2C による脳内モノアミンに対する影響

2C-T-4、2C-T-2、2C-I (10 mg/kg, i.p.) 投与30分後にマウス全脳を摘出し、中脳辺縁系ドパミン神経系の主要投射先である側坐核を含む limbic forebrain および黒質からの主要投射先にあたる線条体 (striatum) を分画³⁾した。高速液体クロマトグラフ (HPLC-ECD)法に従い、内標準物質としてイソプレテレノールを使用し、ドパミン、セロトニンおよび関連代謝産物の測定を行った。ドパミン代謝産物としては、3,4-dihydroxyphenylacetic acid

(DOPAC)、homovanilic acid (HVA)、3-methoxytyramine (3-MT)、セロトニンの代謝産物としては 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)を測定した。

C. 研究結果

1. 2C による運動活性への影響

2C-T-7、2C-T-4 (10 mg/kg, i.p.) により有意な運動促進作用が発現し、中枢興奮作用を有することが示された (Fig. 2A)。一方、2C-T-2、2C-I では運動活性に有意な影響は認められなかった。MDMA (5 mg/kg, i.p.) によって運動促進作用が誘発され 645.8 ± 156.5 counts/60min (n=10) であった。また、2C-T-7、2C-T-4 による運動促進作用は、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬ケタンセリン前処置により有意に抑制された (Fig. 2B)。

2. 2C 慢性投与動物における覚せい剤の効果

2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I 慢性処置群において、MAP により誘発される運動活性を測定したところ、有意な増強作用が確認された (Fig. 3)。

3. 2C の精神依存性評価

マウスを使用し conditioned place preference (CPP) 法による精神依存性の評価を行った。2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I の条件付けによって CPP の発現、すなわち報酬効果の発現が認められた (Fig. 4)。

4. 2C による脳内モノアミンに対する影響

2C-T-4、2C-T-2、2C-I、2C-T-7 (10 mg/kg, i.p.) 投与30分後に、limbic forebrain および striatum を分画し HPLC-ECD 法に従って、モノアミン関連物質の含量を測定した (Fig. 5A,B)。2C-T-4、2C-T-2、2C-I、2C-T-7 (10 mg/kg, i.p.) 投与後、limbic forebrain においてドパミン含量は増加傾向を示したが、代謝産物である DOPAC および HVA 含量は有意な影響が認められな

った。2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与群において、ドパミン代謝産物である 3-MT は著明かつ有意な増加が認められた。一方、セロトニン含量は増加（増加傾向）を示し、代謝産物である 5-HIAA は有意に減少していた (Fig. 5A)。したがって、セロトニン代謝回転は有意に低下していた。

2C-T-2 および 2C-I (1 mg/kg, i.p.)投与後、striatum においてドパミン含量は有意に増加した。同様に、2C-T-2 および 2C-I 投与群においてドパミン代謝産物である 3-MT は著明かつ有意な増加が認められた。代謝産物である DOPAC および HVA 含量は有意な影響が認められなかった。2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与群において、セロトニン含量は増加（増加傾向）を示し、代謝産物である 5-HIAA は変化が認められなかった (Fig. 5B)。2C-I 群のみセロトニン代謝回転は有意に低下していた。

D. 考察

違法ドラッグとして流通が確認されているフェネチルアミン誘導体である 2C ファミリーの行動薬理学特性を解析した。2C-T-7、2C-T-4 投与により、運動促進作用が発現し、中枢興奮作用を有することが明らかになった。この効果は、MDMA>>2C-T-7=2C-T-4 であった。また、2C-T-7、2C-T-4 の運動促進作用はセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬で抑制された。これらの結果から、2C-T-7、2C-T-4 の中枢興奮作用は MDMA と比較して弱い作用であるが、脳内セロトニン神経系を介して発現し、特に 5-HT_{2A} 受容体が重要な役割を果たしていることが明らかになった。一方、2C-T-4、2C-T-2、2C-I 処置群では、MAP の運動促進作用が増強されることが明らかになった。したがって、フェネチルアミン誘導体である 2C は覚せい剤の作用を増強することから、いわゆる gateway drug となり得る危険性があると考えられる。

次に、2C の精神依存形成能を、マウス conditioned place preference(CPP)法により評価

した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I (1 mg/kg)の条件付けにより、有意な報酬効果の発現が確認された。したがって、2C-T-4、2C-T-2、2C-I とともに精神依存形成能を有する可能性が示唆された。

薬物による中枢興奮作用と精神依存形成能の相関性から、中枢興奮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判明している^{4,5)}。本研究において 2C-T-4、2C-T-2、2C-I の運動活性および報酬効果の検討より、2C-T-7 類縁誘導体においても、2C-T-4 において中枢興奮作用が発現する用量で報酬効果の発現が認められた。一方、2C-T-2、2C-I においては、中枢興奮作用が発現しない用量で報酬効果の発現が認められた。これは、2C-T-2、2C-I は高用量で運動促進作用が発現する可能性があり、すなわち、中枢興奮作用が発現するより低用量側で、報酬効果が発現しているものと推察された。この点は、更なる検討が必要である。2C-T-7 類縁誘導体の精神依存性を評価する場合も、中枢興奮作用の発現用量を参考に CPP 試験を行うことにより、効率良く解析できると考えられる。

物質の乱用危険度を推測する実験バッテリー構築の一環として、脳内の生化学的マーカー同定を試みた。現在までに、依存性薬物による精神依存形成および中枢興奮作用の発現には中脳辺縁系ドパミン神経系の関与が示唆されている^{6,7)}。そこで、中脳辺縁系ドパミン神経系の主要投射先である側坐核を含有する limbic forebrain を標的部位として、脳内モノアミンに対する影響を検討した。2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与により、limbic forebrain において 3-MT 含量の著明な増加が確認された。黒質からの主要投射先である striatum においては、2C-T-2、2C-I 投与により 3-MT 含量の著明な増加が確認された。2C-T-4 では、影響が認められなかった。

3-MT	2C-T-4	2C-T-2	2C-I
Limbic forebrain	◎	◎	◎
Striatum	—	◎	◎

3-MT はドパミン遊離の指標になると考えられており⁸⁾、2C-T-4、2C-T-2、2C-I 投与による limbic forebrain と striatum におけるドパミン遊離が中枢興奮作用および精神依存形成に関与していると考えられる。特に、2C-T-7 類縁誘導体のうち、limbic forebrain においてドパミン遊離を引き起こす薬物は、精神依存形成能を有する危険性が高いと考えられる。

したがって、化学物質投与による脳内 (limbic forebrain および striatum) のドパミン含量および 3-MT などの代謝産物の増加もしくは減少は、中枢作用を反映⁵⁾しており、その化学物質の乱用危険性を予測するための生化学的マーカーの一つとして有用であることが示唆された。

一方、2C-T-4、2C-T-2、2C-I により共通して limbic forebrain のセロトニン代謝回転の低下を引き起こされることから、2C により脳内のセロトニン神経系機能が抑制的に調節される可能性が示唆された。興味深いことに、striatum では 2C-I のみが、セロトニン代謝回転の低下を引き起こすことから、脳部位により感受性に差が生じることが示された。

2C-T-4 および 2C-T-2 の 4 位の化学構造が、2C-I では I 基に置換されており、この部分がモノアミン神経系の制御において、重要な役割を果たす可能性が示唆された。構造特性に関しては、他の 2C 類縁誘導体の解析も加え、更なる検討が必要である。

脳組織内のモノアミンおよび関連代謝産物量の測定は簡便かつ高感度であり、違法ドラッグ (脱法ドラッグ) の特性を判断する生化学的マーカーとして有用である。

E. 結論

フェネチルアミン誘導体である 2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I の行動薬理学特性を検討した。2C-T-4、2C-T-2、および 2C-I は中枢興奮作用および精神依存形成能を有することが明らかになった。また、2C-T-4 および 2C-T-7

の中枢興奮作用の発現には、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体が関与していることが示された。薬物による中枢興奮作用と精神依存形成能の相関性から、中枢興奮作用の発現用量を参考に CPP 試験を行うことにより、効率良く化学物質の精神依存性を評価できると考えられる。物質の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内のドパミンおよびその代謝産物の変動が利用できると考えられる。脳内のドパミン含量の増加およびドパミン代謝回転の増加は危険因子である。

こうした一連の評価システムにより、国内で流通が確認されている違法ドラッグの精神依存性および神経毒性の検討を行い、危険化合物の迅速な発見に活用できると考えられる。また、将来的に乱用拡大につながる化学物質を特定し規制薬物指定への早期の対策に有用であると考えられる。

人において、2C-T-4、2C-T-2、2C-I は 2C-T-7 と非常に類似した作用を発現する可能性が高く、規制薬物として指定する必要がある。

F. 参考文献

- 1) Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: temporary placement of alpha-methyltryptamine and 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine into Schedule I. Final rule. Fed Regist. 68: 16427-1630, 2003.
- 2) De Boer, D., Bosman, I.: A new trend in drugs-of-abuse; the 2C-series of phenethylamine designer drugs. Pharmacy World and Science. 26: 110-113, 2004.
- 3) Franklin K.B.J., Paxinos G.: The mouse brain in stereotaxic coordinates, Academic Press, San Diego 1997.
- 4) 船田 正彦: 条件付け場所嗜好性試験によ

る薬物報酬効果の評価:基礎と応用. 日本薬理学雑誌 126: 10-16, 2005.

- 5) 船田正彦: MDMA および 5-MeO-DIPT 精神依存性評価とその形成メカニズムの解明. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「MDMA 及び脱法ドラッグの神経毒性ならびに精神依存発現メカニズムの解明」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P4-14, 2004
- 6) Pierce R.C., Kalivas P.W.: A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Res Brain Res Rev*, 25: 192-216, 1997.
- 7) White F.J., Kalivas P.W.: Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend*, 51: 141-153, 1998.
- 8) Ponzio F., Achilli G., Perego C., Algeri S.: Differential effects of certain dopaminergic drugs on the striatal concentration of dopamine metabolites, with special reference to 3-methoxytyramine. *Neurosci. Lett.* 27: 61-67, 1981.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 船田正彦、佐藤美緒、青尾直也、和田清. トルエン精神依存形成における脳内モノアミン神経系の役割. *日本アルコール・薬物医学学会雑誌* 41(1): 31-38, 2006.
- 2) Narimatsu S, Yonemoto R, Saito K, Takaya K, Kumamoto T, Ishikawa T, Asanuma M, Funada M, Kiryu K, Naito S, Yoshida Y, Yamamoto S, Hanioka N. Oxidative metabolism of

5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (Foxy) by human liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes. *Biochem Pharmacol.* 71(9): 1377-1385, 2006.

- 3) Sogawa C, Sogawa N, Tagawa J, Fujino A, Ohyama K, Asanuma M, Funada M, Kitayama S. 5-Methoxy-N, N-diisopropyltryptamine (Foxy), a selective and high affinity inhibitor of serotonin transporter. *Toxicology Letters* (in press).

2. 学会発表

- 1) 船田正彦、青尾直也、和田清. メチロンの行動変化におけるドパミン神経系の役割. 第 36 回日本神経精神薬理学会. 名古屋 9 月 14-16 日, 2006.
- 2) 青尾直也、和田清、船田正彦. 新規デザイナーナードラッグ“メチロン”の行動変化と神経毒性に関する研究. 日本薬学会. 生体機能と創薬シンポジウム. 福岡 9 月 8-9 日, 2006.
- 3) 青尾直也、和田清、船田正彦. メタンフェタミン運動増加作用に対するトルエン吸入の影響. 第 80 回日本薬理学会. 名古屋 3 月 14-16 日, 2006.

- 4) 船田正彦、青尾直也. 薬物依存性の評価法—条件付け場所嗜好性試験を中心に—. 第 80 回日本薬理学会年会サテライト「日本薬理学会テクニカルセミナー 2007: 行動薬理学入門—行動評価の ABC—」名古屋 3 月 17 日, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし

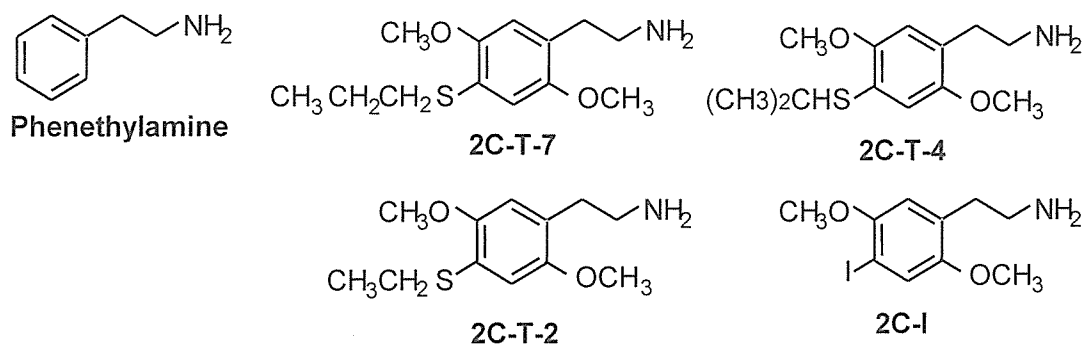


Fig. 1. Chemical structures of phenethylamine, 2,5-dimethoxy-4-(*n*)-propylthiophenethylamine (2C-T-7), 2,5-dimethoxy-4-(*i*)-propylthiophenethylamine (2C-T-4), 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2) and 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I).

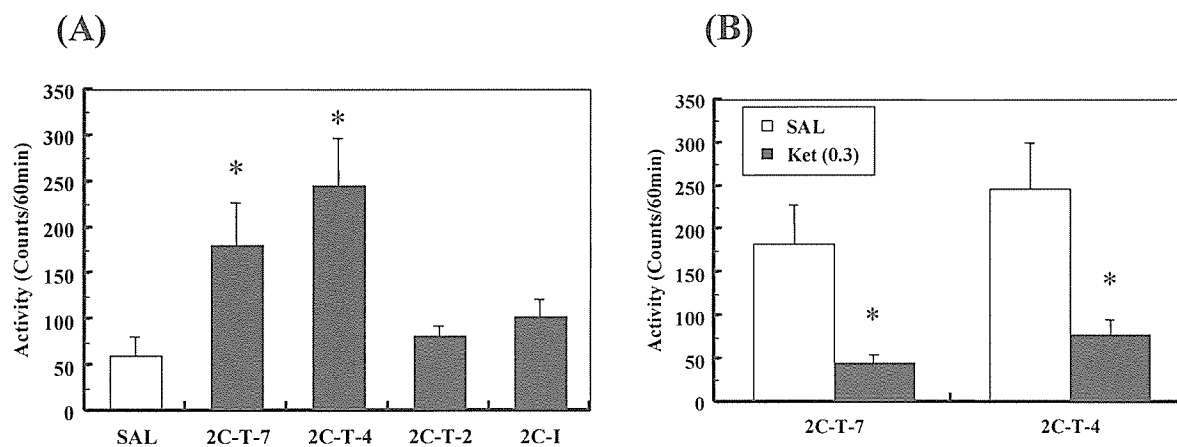


Fig. 2. (A) Effect of acute treatment with 2C compounds on the locomotor activity in mice. Total locomotor activity changes after acute administration of 2C-T-7, 2C-T-4, 2C-T-2 or 2C-I (10 mg/kg, i.p.) in mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. of 12-14 animals for 60 min after drug treatment. (B) Effect of pretreatment with a serotonin receptor antagonist ketanserin on the 2C-T-7 or 2C-T-4-induced hyperlocomotion in mice. For antagonist study, ketanserin (Ket, 0.3 mg/kg) was administered 10 min before treatment of 2C-T-7 or 2C-T-4 (10 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 - 12 animals.

(A) * $P < 0.05$ vs. saline (SAL)-treated group. (B) * $P < 0.05$ vs. saline (SAL)- 2C treated group.

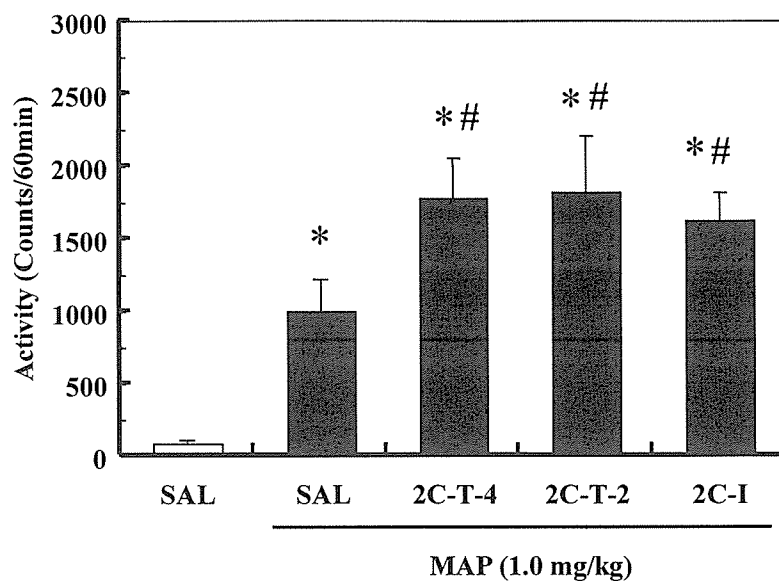


Fig.3. Effect of MAP-induced hyperlocomotion in the 2C compound-pretreated mice. Animals were administered with 2C-T-7, 2C-T-4, 2C-T-2 or 2C-I (1 mg/kg, i.p.) three times (on day1,3,5). On the day 8, effect of MAP (1 mg/kg., i.p.) on the locomotor activity was examined in the 2C compound-pretreated mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. of 12-14 animals for 60 min after drug treatment.

*P<0.05 vs. saline (SAL)-treated group. #P<0.05 vs. saline-pretreated MAP-group.