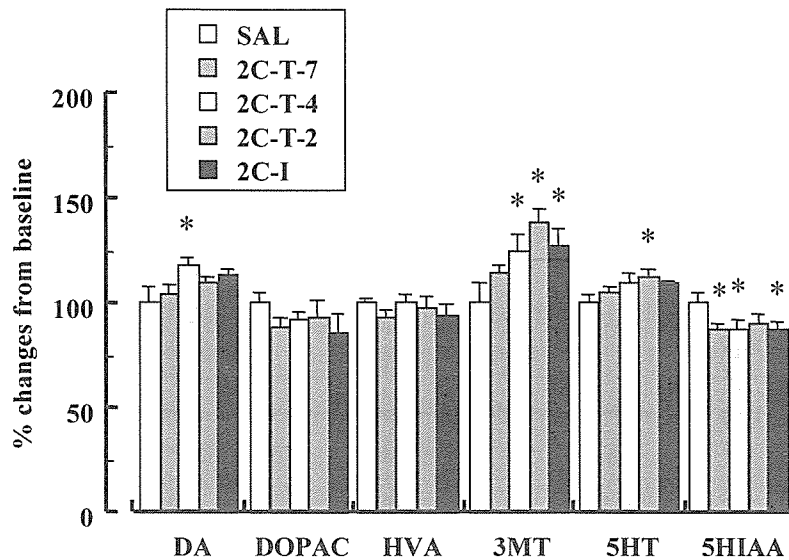


Fig. 4. Effects of 2C compounds on place conditioning in mice. Place conditioning produced by 2C-T-4, 2C-T-2 or 2C-I. Conditioning sessions (3 for drug; 3 for saline) were conducted. On day 7, test of conditioning was performed. Conditioning scores (CPP score) represent the time spent in the drug-paired place minus the time spent in the saline-paired place. Each column represents the mean with S.E.M. of 11 - 16 animals.

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

(A) Limbic forebrain



(B) Striatum

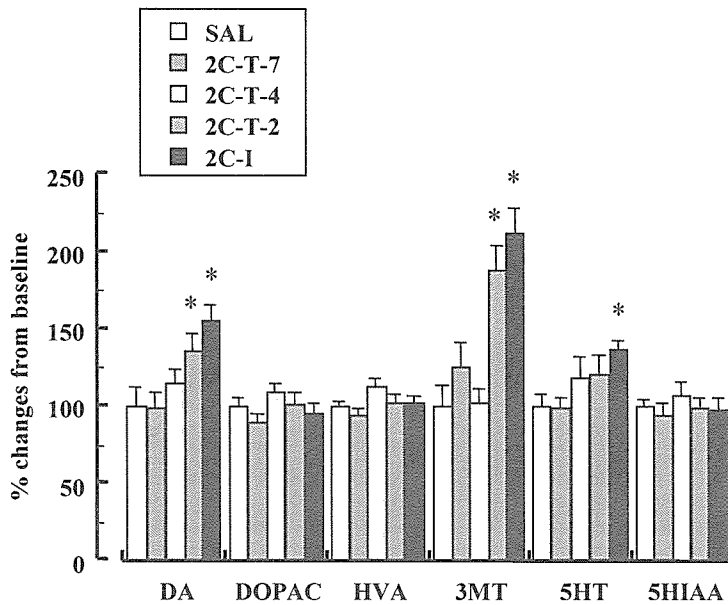


Fig. 5. Effects of 2C compounds on monoamine levels in the mouse limbic forebrain and striatum. Mice were sacrificed 30 min after each 2C compound (10 mg/kg, i.p.) injection. The concentration of monoamines (dopamine (DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanilic acid (HVA), 3-methoxytyramine (3-MT), serotonin (5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)) were analyzed using a HPLC system. Each column represents the mean with S.E.M. of 6 animals.

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

分担研究報告書

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）

研究協力者：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）

【研究要旨】

既に麻薬指定されている 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) に類似した違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ） 2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) の流通が確認されている。本研究では、薬物弁別実験を用いた違法ドラッグの依存性評価法の確立、および 2C-T-7 と違法ドラッグである 2C-T-4、2C-T-2、2C-I の自覚効果（薬理効果）の類似性を評価した。

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ことから、麻薬指定されている 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が明らかになった。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 と同じ自覚効果（薬理効果）を有していると考えられる。

本研究は、既に麻薬指定されている 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が明らかにした。さらに、違法ドラッグである 2C-T-2、2C-T-4、2C-I は 2C-T-7 と同じ自覚効果（薬理効果）を有していることを明らかにした。

A. 研究目的

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¹⁾。国内では既に麻薬指定されている 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7) に類似した違法ドラッグ 2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) の流通が確認されてい

る。

依存性薬物の評価は条件付け場所嗜好性試験法²⁾、自己投与試験法³⁾など、様々な行動薬理学的研究により検討されている。薬物弁別試験法は、薬物特有の自覚効果を用いた手法である⁴⁾。現在まで、マウスを用いた薬物弁別試験法の報告は少なく、また違法ドラッグに関する評価は行われていない。この手法を用いて、既に規制されている薬物の自覚効果（薬理効果）と違法ドラッグの自覚効果（薬理効果）の類似性を評価することが可能である。この薬物弁別試験法は簡易かつ迅速に薬

物の自覚効果を評価できるため、数多い違法ドラッグの特性を解析するために有用な方法である。

本研究では、規制薬物である 2C-T-7 を用いた薬物弁別実験の確立を行い、2C-T-7 と違法ドラッグである 2C-T-4、2C-T-2 および 2C-I の自覚効果(薬理効果)の類似性を評価した。

B. 研究方法

使用動物：すべての行動薬理実験には、C57/BL6J マウス (Jcl, 20-25g、日本クレア) を使用した。

使用薬物：規制薬物は 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7)、違法ドラッグとしては、2C-T-7 類似の誘導体である 2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) を使用した。

1. 2C-T-7 を用いた薬物弁別実験の確立

C57/BL6J マウスは正常発育体重の 80% になるように摂食抑制を行った。既存のマウス用 Five Hole Poke operant chamber (MED-NP5M-D1, ニューロサイエンス社) を用い、FR10 スケジュールで薬物弁別のトレーニングを行った(Fig.1)。チャンパーは等間隔に位置する 2 カ所を反応 Hole とした。トレーニングは 2C-T-7(1.0 mg/kg) および溶媒である生理食塩液をトレーニングの 15 分前に腹腔内投与した⁴⁾。また、トレーニング時間は 15 分間とした。

2. 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-7 の弁別刺激効果

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-7 の般化試験を行った。試験は 2C-T-7(0.125, 0.5, 1.0 mg/kg) および生理食塩

液を試験の 15 分前に腹腔内投与した。また、試験時間は 15 分間とした。

3. 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-2 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 の般化試験を行った。試験は 2C-T-2(1.0 mg/kg) を試験の 15 分前に腹腔内投与した。また、試験時間は 15 分間とした。

4. 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-4 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-4 の般化試験を行った。試験は 2C-T-4(1.0 mg/kg) を試験の 15 分前に腹腔内投与した。また、試験時間は 15 分間とした。

5. 2C-T-7 トレーニング動物における 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-I の般化試験を行った。試験は 2C-I(1.0 mg/kg) を試験の 15 分前に腹腔内投与した。また、試験時間は 15 分間とした。

C. 研究結果

1. 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-7 の弁別刺激効果

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-7(0.125, 0.5, 1.0 mg/kg) および生理食塩液の弁別刺激効果について検討した。その結果、2C-T-7 は用量依存的に弁別刺激効果が認められた。また、15 分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.2)。

2. 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-2 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(1.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、2C-T-2による般化が認められた。また、15分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.3)。

3. 2C-T-7 トレーニング動物における 2C-T-4 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-4(1.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、2C-T-4による般化が認められた。また、15分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.4)。

4. 2C-T-7 トレーニング動物における 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-I(1.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、2C-Iによる般化が認められた。また、15分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.5)。

D. 考察

違法ドラッグとして流通が確認されている2C-T-2、2C-T-4、2C-Iは麻薬指定されている2C-T-7の類似物質である。本研究では、2C-T-7の弁別刺激効果および2C-T-7の類似物質である2C-T-2、2C-T-4、2C-Iの自覚効果(般化試験)について検討を行った。

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。さらに、各用量の平均反応数に変化は認められなかったことから、運動機能や一般活動性に影響を及ぼさない用量範囲と考えられる。これらのことから、麻薬指定されている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が明らかになった。

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(各1.0 mg/kg)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。また、それぞれの平均反応数に変化は認められなかったことから、運動機能や一般活動性に影響を及ぼさないと考えられる。さらに、規制薬物である3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA: 3.0 mg/kg)の般化試験を行った結果、MDMAは般化が認められなかった(% 2C-T-7-Appropriate Responding: 0.6 ± 0.4)。これらのことから、2C-T-2、2C-T-4、2C-Iは2C-T-7と同じ自覚効果(薬理効果)を有していると考えられる。

E. 結論

既に麻薬指定されている2C-T-7を基準として薬物弁別実験を行う際のトレーニング条件を確立した。さらに、違法ドラッグである2C-T-2、2C-T-4、2C-Iは2C-T-7と同じ自覚効果(薬理効果)を有していることを明らかにした。これらの結果から、薬物弁別試験法は規制されている薬物の薬理効果を標準とすることで、規制薬物と違法ドラッグの薬理効果の類似性を評価することが可能であることを示した。さらに、薬物弁別試験法は、数多い違法ドラッグの自覚効果を迅速に評価できるため、規制のための科学的データの収集に適していると考えられる。

人において、2C-T-2、2C-T-4、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) 船田正彦, 青尾直也: MDMA 類似誘導体の薬物依存性評価システム構築に関する研究. 平成 17 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)「脱法ドラッグの構造修飾特性とその依存性および神経毒性発現の関連性」研

究報告書(主任研究者:船田正彦). P9-21, 2005

- 2) 船田正彦, 佐藤美緒, 青尾直也, 和田清: 依存性薬物による脳内遺伝子群の発現調節. 生体の科学. 56: 323-327, 2005. 26, 110-113, 2004.
- 3) Deneau G., Ynagita T., Seevera MH.: Self-administration of psychoactive substances by the monkey. Psychopharmacologia, 16(1): 30-48, 1969.
- 4) William EF., Andrew WH., Justin RE., Sadia A., Richard AR., Jerrold CW., Andrew C., Kenner CR., Lames HW.: Hallucinogen-like action of 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenthylamine (2C-T-7) in mice and rats. Psychopharmacology, 181: 496-503, 2005.

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

- 1) 青尾直也, 和田清, 船田正彦: 新規デザインードラッグ“メチロン”の行動変化と神経毒性に関する研究, 生体機能と創薬シンポジウム 2006, 福岡, 2006, 9, 8-9.
- 2) 船田正彦, 青尾直也, 和田清: Role of dopaminergic system in the expression of methylone-induced behavioral effect in mice. 第36回日本神経精神薬理学会(シンポジウム), 名古屋, 2006, 9, 14-16.
- 3) 青尾直也, 和田清, 船田正彦: Role of dopaminergic system in the expression of

methylone-induced behavioral effect in mice. 第36回日本神経精神薬理学会(一般演題), 名古屋, 2006, 9, 14-16.

- 4) 青尾直也, 和田清, 船田正彦: Effect of repeated inhalation of toluene on methamphetamine-induced hyperlocomotion in mice. 第80回日本薬理学会年会, 名古屋, 2007, 3, 14-16.

H. 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

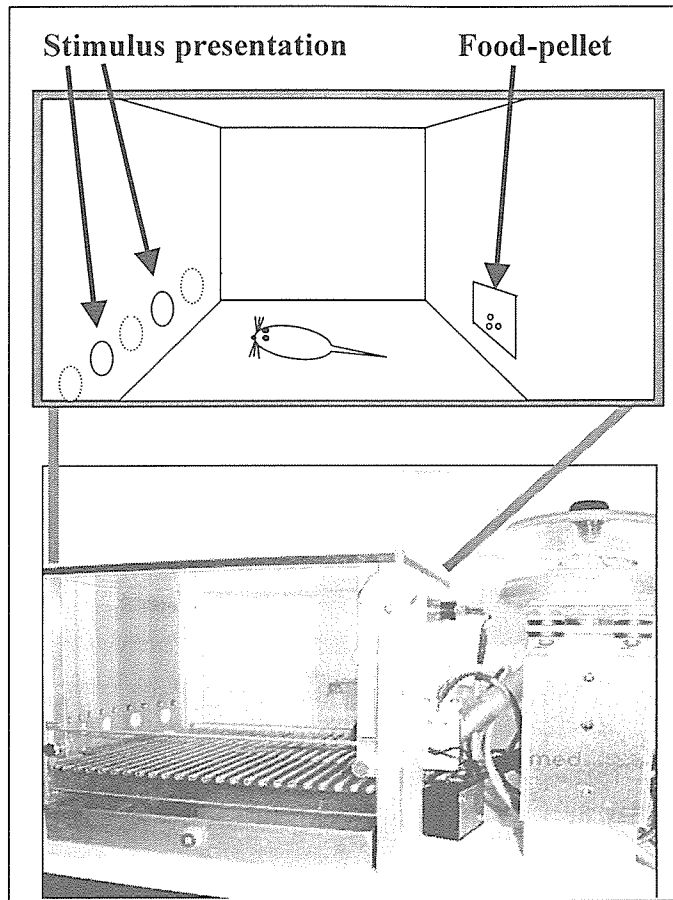


Fig. 1. Schematic diagram showing the hole configuration of five-hole box.

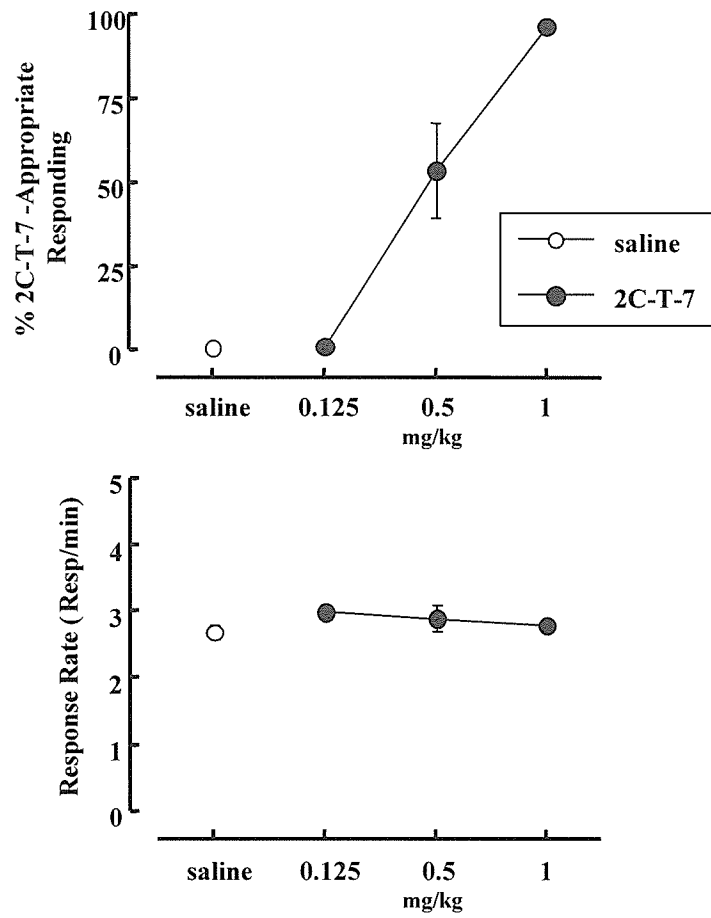


Fig. 2. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate 2C-T-7 (1.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses 2C-T-7. The animals' response rates are shown in the lower panel.

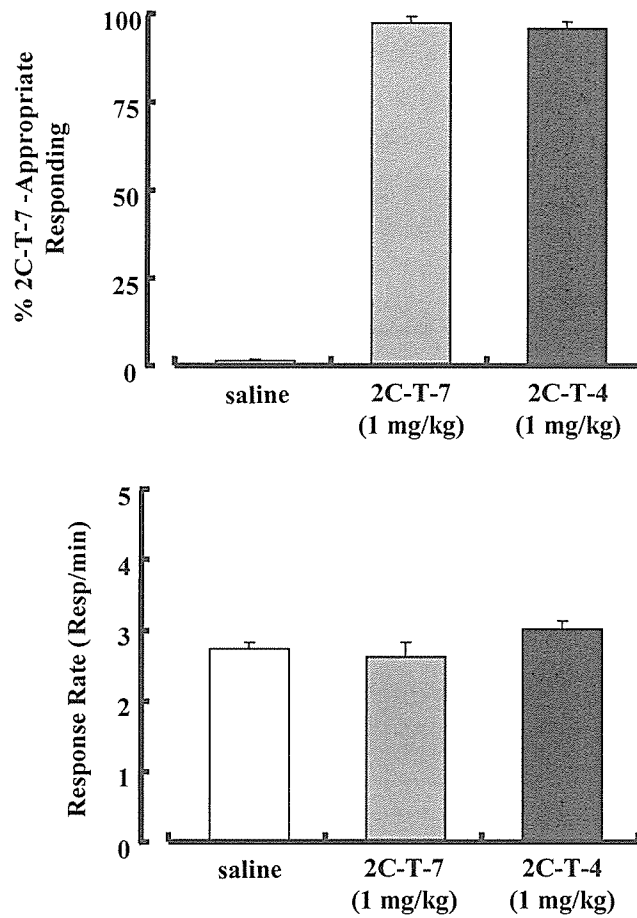


Fig. 3. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate 2C-T-7 (1.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of 2C-T-2 (1.0 mg/kg). The animals' response rates are shown in the lower panel.

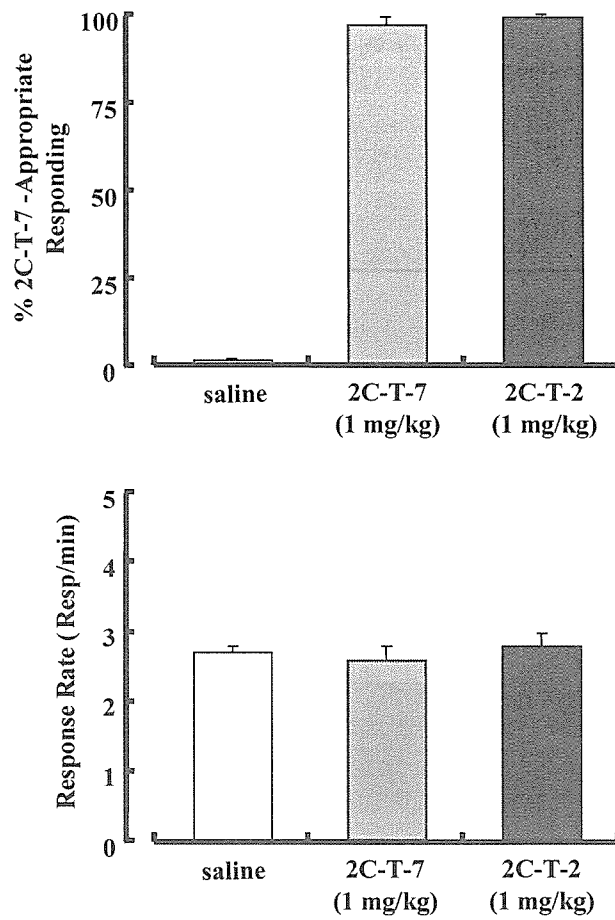


Fig.4. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate 2C-T-7 (1.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of 2C-T-4 (1.0 mg/kg). The animals' response rates are shown in the lower panel.

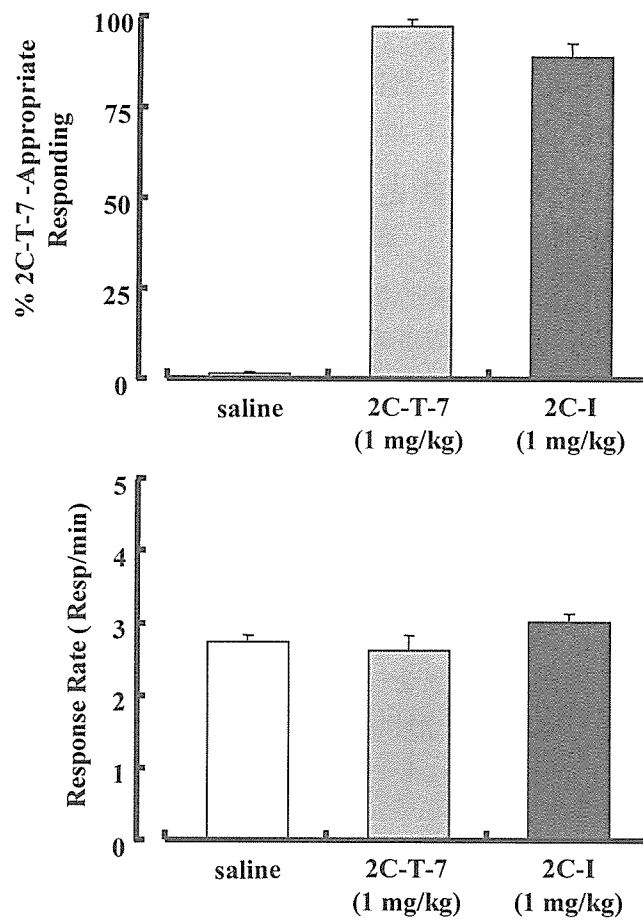


Fig. 5. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate 2C-T-7 (1.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of 2C-I (1.0 mg/kg). The animals' response rates are shown in the lower panel.

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 (H18-医薬一般-018)

分担研究報告書

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）

研究協力者：宮崎育子（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 助手）

【研究要旨】

研究目的：「2CT シリーズ」と称される 2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI は、フェニールアルキルアミン骨格を有するフェネチルアミン系の脱法ドラッグ（違法ドラッグ）であり、最近広く流通し、乱用されている。2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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ならびに MDMA あるいはメタンフェタミン(METH)との併用による神経細胞毒性ならびに形態学的変化を明らかにするために、これらの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 細胞への添加ならびに MDMA あるいは METH との同時添加を行い、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、5MeO-DIPT の類似体として乱用されている N-isopropyl-5-methoxy-N-methyltryptamine (5MeO-MIPT)のこれらの神経細胞に対する細胞毒性についても評価した。結果：「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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 2CT-7 (100 μM) > 2CT-2 (150 μM), 2CT-4 (200 μM) > 2CI (250 μM)、B65 細胞では 2CT-7 (150 μM)、2CI (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM) であり、規制薬物の MDMA やメチロンの毒性(IC₅₀: 2 mM 以上)に比べ高度であった。また、比較的 low 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。2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI の MDMA あるいは METH 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 (50 μM-1 mM)および METH (250 μM-1 mM)は、2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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。一方、5MeO-MIPT 単独暴露では、いずれの細胞においても 1-2 mM 以上ではじめて細胞死が惹起された(IC₅₀: 1 mM 以上)。結論：2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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、メチロンや METH 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。また、セロトニン系神経細胞においては、非障害性の低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI の細胞毒性ならびにアポトーシス様の細胞死が相乗的に増強されることが判明した。これらの結果から、「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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 METH 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。

A. 研究目的

これまでに、脱法ドラッグ（違法ドラッグ）として乱用が社会問題となっている 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5MeO-DIPT) および植物由来の脱法ドラッグ（ハルマラ）の催幻覚成分である harmaline および harmine のモノアミン（ドパミン、セロトニン）神経毒性について検討し、これらの薬剤が比較的低濃度でアポトーシス様細胞死を惹起しうること、さらに合成麻薬 MDMA および覚醒剤メタンフェタミン(METH)との同時併用により細胞毒性ならびにアポトーシスが相乗的に増強されることを明らかにしたり^{1), 2)}。さらに、MDMA の構造類似体のメチロン（平成 19 年 2 月麻薬指定）が単独暴露では強い毒性は示さないものの、MDMA もしくは METH との同時乱用では強いセロトニン神経毒性をもたらすことを明らかにした³⁾。

脱法ドラッグ（違法ドラッグ）はその構造が規制薬物に類似しており、規制薬物に指定されても次々に別の類似構造をもつ化学物質が乱用されていることから、脱法ドラッグ（違法ドラッグ）および規制薬物の構造修飾による神経毒性変化を検討することにより、特定の構造と神経毒性の相関を明らかにし、薬物乱用の危険性および神経毒性を予測することが急務となっている。

「2CT シリーズ」と称される脱法ドラッグ（違法ドラッグ）は、フェニールアルキルアミン骨格を有するフェネチルアミン系薬剤であり、最近広く流通し、乱用されている。この中には、規制薬物の 2CB や平成 18 年 3 月に麻薬指定された 2CT-7 をはじめとして、側鎖の構造だけが異なる類似体の 2CT-4, 2CT-2, 2CT-1 などがある。乱用脱法ドラッグ（違法ドラッグ）の神経毒性を評価するスクリーニング法を確立し、特定の構造と神経毒性の相関を明らかにする目的で、本年度はまず、フェニールアルキルアミン・フェネチルアミン系脱法ドラッグ（違法ドラッグ）の「2CT シリーズ」 2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CT-1 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ならびに MDMA あるいは METH との併用による神経細胞毒性ならびに形態学的変化について、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 細胞を用いて評価した。

また、5MeO-DIPT の麻薬指定後、類似体として乱用されている N-isopropyl-5-methoxy-N-methyltryptamine (5MeO-MIPT) のこれらの神経細胞に対する細胞毒性についても、5MeO-DIPT のそれと比較して評価した。

B. 研究方法

1. モノアミン系培養神経細胞への違法ドラッグ暴露

マウス由来ドパミン含有細胞 CATH.a 細胞 (1.0×10^5 cells/cm²) およびラットモノアミン系セロトニン含有神経細胞株 B65 細胞 (3.1×10^4 cells/cm²) を用いて、継代 24 時間後に、「2CT シリーズ」 2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CT-1 および 5MeO-DIPT, 5MeO-MIPT (最終濃度 50 μM ~ 2 mM) を添加し、24 時間培養し、形態学的変化を観察し、細胞毒性を培地中への LDH 放出量を測定した。

2. 違法ドラッグの神経細胞毒性への MDMA 同時添加の効果

CATH.a 細胞 (1.0×10^5 cells/cm²) および B65 細胞 (3.1×10^4 cells/cm²) をそれぞれ 24 時間培養した。「2CT シリーズ」 2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CT-1 (最終濃度 50 ~ 250 μM) を MDMA (最終濃度 50 μM ~ 2 mM) と同時に添加し、24 時間培養し、形態学的変化を観察し、細胞毒性を LDH 放出量の測定により評価した。また、4% paraformaldehyde による固定の後、Hoechst33342 による核染色を行い、アポトーシス様の形態学的変化を観察した。

3. 違法ドラッグの神経細胞毒性への METH 同時添加の効果

CATH.a 細胞 (1.0×10^5 cells/cm²) および B65

細胞(3.1×10^4 cells/cm²)を継代 24 時間後に、「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI (最終濃度 50~250 μ M) を METH (最終濃度 250 μ M~4 mM)と同時に添加した。添加後 24 時間培養し、形態学的変化を観察し、LDH 放出量を測定し細胞毒性を評価し、Hoechst33342 による核染色を行い、アポトーシス様の形態学的変化を観察した。

C. 研究結果

1. ドパミン系培養神経細胞への 2CT-7 暴露と MDMA、METH 同時添加の効果

ドパミン含有培養神経細胞 CATH.a 細胞に 2CT-7 を添加したところ、50 μ M 以上で細胞障害性の指標となる LDH 放出量の用量依存的な増加が認められた。IC₅₀ は約 100 μ M であった(Fig. 1A)。また形態学的には、50 μ M から障害がみられ、100 μ M 以上で著明な細胞死が惹起された。CATH.a 細胞に 2CT-7 (0, 50 or 75 μ M)+MDMA (0-2 mM)、2CT-7 (0, 50 or 75 μ M)+METH (0-4 mM)を 24 時間暴露し、LDH 放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 未満では LDH 放出量は不変で、1 mM 以上で有意に増加した(Fig. 1B)。METH 単独暴露では、MDMA 単独添加の場合と同様に、1 mM 未満では LDH 放出量は不変で、1 mM 以上で有意に増加した(Fig. 1C)。しかし、2CT-7+MDMA あるいは 2CT-7+METH の同時暴露では、MDMA あるいは METH による 2CT-7 の神経毒性に対する相乗効果は認められなかった(Fig. 1B & 1C)。

2. モノアミン系セロトニン含有神経細胞への 2CT-7 暴露と MDMA、METH 同時添加の効果

セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞に 2CT-7 を添加したところ、100 μ M 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められ、IC₅₀ は 150 μ M であった(Fig. 2A)。B65 細胞に 2CT-7 (0, 75 or 100 μ M)+MDMA (0-2 mM)、2CT-7 (0, 75 or 100 μ M)+METH (0-4 mM)を 24

時間暴露し、LDH 放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 以下では LDH 放出量は不変で、2 mM で有意に増加した(Fig. 2B)。2CT-7+MDMA の同時暴露では、単独では障害性の低い MDMA (50 μ M-1 mM)は 2CT-7 (75, 100 μ M)でみられる LDH 放出量の増加(細胞障害)を著明に増強した(Fig. 2B)。METH 単独暴露では、MDMA 単独添加の場合と同様に、2 mM 以下では LDH 放出量は不変で、4 mM 以上で増加した(Fig. 2C)。2CT-7+METH の同時暴露では、単独では障害性のない METH (250 μ M-2 mM)は 2CT-7 (75, 100 μ M)でみられる LDH 放出をさらに増強した(Fig. 2C)。

また形態学的には、2CT-7 単独では 50 μ M から障害がみられ、75 μ M 以上で著明な細胞死が惹起された(Fig. 3 & 5)。MDMA 単独では、1 mM 以上の高濃度の暴露で細胞死がみられた。2CT-7+MDMA の同時添加では、単独では障害性のみられない MDMA (100, 500 μ M)を 2CT-7 (75, 100 μ M)と併用すると、2CT-7 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 3)。アポトーシスに特徴的な核の形態変化を見るために B65 細胞で Hoechst 染色(核蛍光染色)を行った(Fig. 4)。2CT-7 単独添加では、50 μ M 以上から核の凝縮、分葉化といったアポトーシス様の形態変化が認められた。MDMA 単独暴露での細胞死についても、高濃度(1 mM)添加の場合の一部で同様のアポトーシス様の核の形態変化がみられた。単独ではアポトーシス様変化のみられない MDMA (100, 500 μ M)を 2CT-7 (75, 100 μ M)と同時暴露すると、2CT-7 単独でみられるアポトーシス様変化がさらに増強された(Fig. 4)。METH 単独添加での形態学的変化では、1 mM より細胞死が見えはじめ、2 mM 以上の高濃度の暴露ではじめて明らかな細胞死が認められた(Fig. 5)。単独では障害性のみられない METH (250, 500 μ M)を 2CT-7 (75, 100 μ M)と併用すると、2CT-7 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 5)。B65 細胞への 2CT-7 と METH 添加後の Hoechst

染色での核の形態学的変化についても検討した(Fig. 6)。METH 単独暴露では高濃度(1 mM)で一部に核の凝縮などのアポトーシス様の形態変化がみられた。単独では障害性のみられない METH (250, 500 μ M)を 2CT-7 (75, 100 μ M)と併用すると、2CT-7 単独でみられるアポトーシス様変化が増強された(Fig. 6)。

3. ドパミン系培養神経細胞への 2CT-4 暴露と MDMA、METH 同時添加の効果

CATH.a 細胞への 2CT-4 添加では、50 μ M 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められた(IC₅₀:約 200 μ M)(Fig. 7A)。また形態学的には、50 μ M から障害がみられ、100 μ M 以上で著明な細胞死が惹起された。CATH.a 細胞に 2CT-4 (0, 50 or 100 μ M)+MDMA (0-2 mM)、2CT-4 (0, 50 or 100 μ M)+METH (0-4 mM)を 24 時間暴露し、LDH 放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 未満では LDH 放出量は不変で、1 mM 以上で有意に増加した(Fig. 7B)。METH 単独暴露では、MDMA 単独添加の場合と同様に、1 mM 以下では LDH 放出量は不変で、2 mM 以上で有意に増加した(Fig. 7C)。2CT-4+MDMA では、単独では障害性の低い MDMA (1 mM)が 2CT-4 (100 μ M)でみられる神経毒性に対してわずかに相乗効果を示したが、METH による 2CT-4 の神経毒性に対する相乗効果は認められなかった(Fig. 7B & 7C)。

4. モノアミン系セロトニン含有神経細胞への 2CT-4 暴露と MDMA、METH 同時添加の効果

B65 細胞に 2CT-4 を添加したところ、250 μ M 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められた(IC₅₀:約 300 μ M)(Fig. 8A)。B65 細胞に 2CT-4 (0, 100 or 250 μ M)+MDMA (0-2 mM)、2CT-4 (0, 100 or 250 μ M)+METH (0-4 mM)を 24 時間暴露し、LDH 放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 以下では LDH 放出量は不変で、2 mM で有意に増加した(Fig. 8B)。2CT-4+MDMA の同時暴露では、

単独では障害性の低い MDMA (500 μ M-1 mM)は 2CT-4 (250 μ M)でみられる LDH 放出量の増加をさらに増強した(Fig. 8B)。一方、METH 単独暴露では、2 mM 以下では LDH 放出量は不変で、4 mM 以上で増加した(Fig. 8C)。2CT-4+METH の同時暴露では、単独では障害性のない METH (250 μ M-1 mM)は 2CT-4 (100, 250 μ M)でみられる LDH 放出を著明に増強した(Fig. 8C)。

B65 細胞の形態学的変化については、2CT-4 単独では 100 μ M から障害がみられ、250 μ M 以上で著明な細胞死が惹起された(Fig. 9 & 11)。2CT-4+MDMA の同時添加では、単独では障害性のみられない MDMA (100, 500 μ M)を 2CT-4 (250 μ M)と併用すると、2CT-4 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 9)。Hoechst 染色では、2CT-4 単独添加の 100 μ M 以上から核の凝縮、分葉化といったアポトーシス様の形態変化が認められた。単独ではアポトーシス様変化のみられない MDMA (100, 500 μ M)を 2CT-4 (250 μ M)と同時暴露すると、2CT-4 単独でみられるアポトーシス様変化がさらに増強された(Fig. 10)。2CT-4+METH 同時添加での形態学的変化では、単独では障害性のみられない METH (250, 500 μ M)を 2CT-4 (100, 250 μ M)と併用すると、2CT-4 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 11)。核の形態学的変化については、単独では障害性のみられない METH (250, 500 μ M)を 2CT-4 (100, 250 μ M)と併用すると、2CT-4 単独でみられるアポトーシス様変化が著明に増強された(Fig. 12)。

5. ドパミン系培養神経細胞への 2CT-2 暴露と MDMA、METH 同時添加の効果

CATH.a 細胞への 2CT-2 添加では、100 μ M 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められた。IC₅₀は 150 μ M であった(Fig. 13A)。また形態学的には、50 μ M から障害がみられ、100 μ M 以上で著明な細胞死が惹起された。CATH.a 細胞に 2CT-2 (0, 50 or 100 μ M)+MDMA (0-2 mM)、2CT-2 (0, 50 or 100

μM)+METH (0-4 mM)を24時間暴露し、LDH放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 未満ではLDH放出量は不変で、1 mM 以上で有意に増加した(Fig. 13B)。METH 単独暴露では、MDMA 単独添加の場合と同様に、1 mM 以下ではLDH放出量は不変で、2 mM 以上で有意に増加した(Fig. 13C)。2CT-2+MDMA では、単独では障害性の低いMDMA (1 mM)が2CT-2 (50 μM)でみられる神経毒性に対してわずかに相乗効果を示した(Fig. 13B)。また、2CT-2+METH の同時暴露では、単独では障害性のないMETH (500 μM , 1 mM)は2CT-2 (50 μM)でみられるLDH放出を増強した(Fig. 13C)。

6. モノアミン系セロトニン含有神経細胞への2CT-2暴露とMDMA、METH同時添加の効果

B65細胞に2CT-2を添加したところ、250 μM 以上でLDH放出量の用量依存的な増加が認められた(IC_{50} :約250 μM)(Fig. 14A)。B65細胞に2CT-2 (0, 100 or 250 μM)+MDMA (0-2 mM)、2CT-2 (0, 100 or 250 μM)+METH (0-4 mM)を24時間暴露し、LDH放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 未満ではLDH放出量は不変で、1 mM で有意に増加した(Fig. 14B)。2CT-2+MDMA の同時暴露では、単独では障害性の低いMDMA (50 μM -1 mM)は2CT-2 (100, 250 μM)でみられるLDH放出量の増加を著明に増強した(Fig. 14B)。一方、METH 単独暴露では、1 mM 以下ではLDH放出量は不変で、2 mM 以上で増加した(Fig. 14C)。2CT-2+METH の同時暴露では、単独では障害性のないMETH (250 μM -1 mM)は2CT-2 (250 μM)でみられるLDH放出を増強した(Fig. 14C)。

B65細胞の形態学的変化については、2CT-2 単独では50 μM から障害がみられ、250 μM 以上で著明な細胞死が惹起された(Fig. 15 & 17)。2CT-2+MDMA の同時添加では、単独では障害性のみられないMDMA (100, 500 μM)を2CT-2 (100, 250 μM)と併用すると、2CT-2

単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 15)。Hoechst染色では、2CT-2 単独添加の50 μM 以上から核の凝縮、分葉化といったアポトーシス様の形態変化が認められた。単独ではアポトーシス様変化のみられないMDMA (100, 500 μM)を2CT-2 (100, 250 μM)と同時暴露すると、2CT-2 単独でみられるアポトーシス様変化が著明に増強された(Fig. 16)。2CT-2+METH 同時添加での形態学的変化では、単独では障害性のみられないMETH (250, 500 μM)を2CT-2 (250 μM)と併用すると、2CT-2 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 17)。核の形態学的変化については、単独では障害性のみられないMETH (250, 500 μM)を2CT-2 (250 μM)と併用すると、2CT-2 単独でみられるアポトーシス様変化が著明に増強された(Fig. 18)。

7. ドパミン系培養神経細胞への2CI暴露とMDMA、METH同時添加の効果

CATH.a細胞への2CI添加では、250 μM 以上でLDH放出量の用量依存的な増加が認められた(IC_{50} :約250 μM)(Fig. 19A)。また形態学的には、100 μM から障害がみられ、250 μM 以上で著明な細胞死が惹起された。CATH.a細胞に2CI (0, 100 or 250 μM)+MDMA (0-2 mM)、2CI (0, 100 or 250 μM)+METH (0-4 mM)を24時間暴露し、LDH放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 未満ではLDH放出量は不変で、1 mM 以上で有意に増加した(Fig. 19B)。METH 単独暴露では、MDMA 単独添加の場合と同様に、1 mM 以下ではLDH放出量は不変で、2 mM 以上で有意に増加した(Fig. 19C)。2CI+MDMA では、単独では障害性の低いMDMA (500 μM)が2CI (100 μM)でみられる神経毒性に対してわずかに相乗効果を示したが、METHによる2CT-4の神経毒性に対する相乗効果は認められなかった(Fig. 19B & 19C)。

8. モノアミン系セロトニン含有神経細胞への2CI暴露とMDMA、METH同時添加の効

果

B65 細胞に 2CI を添加したところ、100 μM 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められ、 IC_{50} は約 150 μM であった(Fig. 20A)。B65 細胞に 2CI (0, 50 or 100 μM)+MDMA (0-2 mM)、2CI (0, 50 or 100 μM)+METH (0-4 mM) を 24 時間暴露し、LDH 放出量を測定した。MDMA 単独添加の場合、1 mM 未満では LDH 放出量は不変で、1 mM で有意に増加した(Fig. 20B)。2CI+MDMA の同時暴露では、単独では障害性の低い MDMA (50 μM -500 μM)は 2CI (50, 100 μM)でみられる LDH 放出量の増加を著明に増強した(Fig. 20B)。一方、METH 単独暴露では、1 mM 以下では LDH 放出量は不変で、2 mM 以上で増加した(Fig. 20C)。2CI+METH の同時暴露では、単独では障害性のない METH (250 μM -1 mM)は 2CI (50, 100 μM)でみられる LDH 放出を増強した(Fig. 20C)。

B65 細胞の形態学的変化については、2CI 単独では 50 μM から障害がみられ、100 μM 以上で著明な細胞死が惹起された(Fig. 21 & 23)。2CI+MDMA の同時添加では、単独では障害性のみられない MDMA (100, 500 μM)を 2CI (50, 100 μM)と併用すると、2CI 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 21)。Hoechst 染色 (核蛍光染色) では、2CI 単独添加の 50 μM 以上から核の凝縮、分葉化といったアポトーシス様の形態変化が認められた。単独ではアポトーシス様変化のみられない MDMA (100, 500 μM)を 2CI (50, 100 μM)と同時暴露すると、2CI 単独でみられるアポトーシス様変化が著明に増強された(Fig. 22)。2CI+METH 同時添加での形態学的変化では、単独では障害性のみられない METH (250, 500 μM)を 2CI (50, 100 μM)と併用すると、2CI 単独でみられる細胞障害がさらに増強された(Fig. 23)。核の形態学的変化については、単独では障害性のみられない METH (250, 500 μM)を 2CI (50, 100 μM)と併用すると、2CI 単独でみられるアポトーシス様変化が著明に増強された(Fig. 24)。

9. ドパミン系培養神経細胞への 5MeO-DIPT および 5MeO-MIPT 暴露の効果

ドパミン含有培養神経細胞 CATH.a 細胞への 5MeO-DIPT 添加では、100-250 μM 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められた(IC_{50} :約 500 μM)(Fig. 25A)。また、形態学的には、100 μM から障害がみられ、500 μM 以上で著明な細胞死が惹起された。しかし、CATH.a 細胞に 5MeO-MIPT を添加したところ、1 mM まで LDH 放出量は不変で、2 mM においてはじめて有意な増加が認められた(Fig. 25B)。形態学的にも、2 mM ではじめて細胞死が惹起された。

10. モノアミン系セロトニン含有神経細胞への 5MeO-DIPT および 5MeO-MIPT 暴露の効果

セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞に 5MeO-DIPT を添加したところ、250 μM 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められた(IC_{50} :約 500 μM)(Fig. 25C)。形態学的には、100 μM から障害がみられ、500 μM 以上で著明な細胞死が惹起された。ところが、5MeO-MIPT を B65 細胞に添加したところ、1 mM 未満まで LDH 放出量は不変で、1 mM ではじめて LDH 放出量の有意な増加が認められた(Fig. 25D)。形態学的には、5MeO-MIPT の 1 mM から障害がみられ、2 mM ではじめて細胞死が惹起された。

D. 考察

フェニールアルキルアミン骨格を有するフェネチルアミン系脱法ドラッグ (違法ドラッグ)の「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI の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への添加ならびに MDMA あるいは METH との同時添加を行い、細胞毒性ならびに形態学的変化について検討した(表 1-1)。

ドパミン系培養神経細胞 CATH.a 細胞にお

いて、規制薬剤である MDMA および METH が高濃度(IC₅₀: 1 mM 以上)の暴露により細胞毒性ならびに細胞死を惹起し得るのに対して、フェネチルアミン系脱法ドラッグ (違法ドラッグ) の「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI はいずれもはるかに低濃度(50 μM 以上)(IC₅₀: 100-250 μM)で細胞毒性ならびに細胞死を惹起しうることを明らかにした。LDH 放出量の IC₅₀ で細胞毒性を比較すると、2CT-7 (100 μM) > 2CT-2 (150 μM)、2CT-4 (200 μM) > 2CI (250 μM)であった。同様の骨格を有し、MDMA の構造類似体で benzylic position がケトン基に修飾されているメチロンの神経細胞毒性について昨年検討したが、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞では比較的高濃度まで細胞毒性は見られず、1 mM まで LDH 放出量は不変で、2 mM においてはじめて有意な増加が認められ、MDMA とほぼ同程度であった³⁾(表 1-1)。これらの結果より、今回検討した フェネチルアミン系違法ドラッグの「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI は、ドパミン系神経に対して、規制薬物の MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い毒性を発揮すると考えられる。

さらに、これら「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI の MDMA あるいは METH との CATH.a 細胞への併用暴露では、MDMA あるいは METH による 2CT-7 の神経毒性に対する相乗効果は認められなかったが、単独では障害性のみられない濃度の MDMA は 2CT-4, 2CT-2, 2CI による細胞障害 (LDH の放出量) ならびにアポトーシス様の細胞死を軽度増強し、さらに低濃度の METH による 2CT-2 の神経毒性の軽度増強効果も認められた。

一方、モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞への添加実験では、規制薬剤である MDMA および METH が高濃度(IC₅₀: 1 mM 以上)の暴露によりはじめて細胞毒性ならびに細胞死を惹起したのに対して、これら「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI はいずれも低濃度(50 μM 以上)(IC₅₀: 150-300 μM)で細胞毒性ならびに細胞死を惹起した。

これらの LDH 放出量の IC₅₀ を比較すると、2CT-7 (150 μM)、2CI (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM)であり、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞への毒性よりは軽度なものの、MDMA やメチロンの B65 細胞への毒性(IC₅₀: 2 mM 以上)³⁾に比べ高度であった(表 1-1)。また、核染色などの形態学的観察から、これら「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI は、いずれも核の凝縮、分葉化などのアポトーシス様形態変化を伴う細胞死を比較的 low 濃度(50-100 μM 以上)より惹起することがわかった。これらより、「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI は単独でモノアミン系セロトニン含有神経に対しても、規制薬物 (MDMA、メチロン) や METH よりも強い毒性を発揮すると考えられる。

さらに、これら「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI の MDMA あるいは METH との B65 細胞への併用暴露を行ったところ、単独では障害性のみられない濃度の MDMA は 2CT-7, 2CT-2, 2CI > 2CT-4 による細胞障害 (LDH の放出量) ならびにアポトーシス様の細胞死を相乗的に増強することが判明した。また、単独では障害性のみられない濃度の METH も 2CT-7, 2CT-4 > 2CT-4, 2CI による細胞障害ならびにアポトーシス様の細胞死を相乗的に増強した(表 1-1)。このような非障害性の低濃度の MDMA あるいは METH による 「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI のモノアミン系セロトニン含有神経細胞毒性に対する増強効果は、メチロンでのそれに比べより強いものであった。

これらの結果から、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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強い細胞毒性を示し、MDMA あるいは METH との同時乱用はセロトニン系神経細胞に強い神経毒性をもたらす危険性があると考えられる。

さらに本検討では、インドールアルカロイド・トリプタミン系脱法ドラッグ (違法ドラ

ッグ) で 5MeO-DIPT の類似体として乱用されている 5MeO-MIPT の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する細胞毒性ならびに形態学的変化についても評価した。

ドパミン含有培養神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞への 5MeO-DIPT 添加では、100-250 μM 以上で LDH 放出量の用量依存的な増加が認められ(IC_{50} :約 500 μM)、形態学的にも 100 μM から障害がみられ、500 μM 以上で著明な細胞死が惹起されたのに対して、5MeO-MIPT 添加では、いずれの細胞においても 1-2 mM の高濃度ではじめて有意な細胞毒性ならびに細胞死が認められた。

これまでに、5MeO-DIPT を含めインドールアルカロイド・トリプタミン系脱法ドラッグ(違法ドラッグ)の細胞毒性について検討してきた(表 1-2)。5MeO-DIPT および植物由来の脱法ドラッグ(ハルマラ)の催幻覚成分である harmaline および harmine は、単独でドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞 B65 細胞に対して強い細胞毒性を示し、MDMA もしくは METH との同時併用により、細胞毒性ならびにアポトーシスが相乗的に増強される^{1), 2)}。しかし、同様の骨格を有する 5MeO-MIPT ならびに 5MeO-DMT は、単独添加ではこれらの細胞に対する細胞毒性は弱かった。今後、5MeO-MIPT ならびに 5MeO-DMT と MDMA あるいは METH との併用による神経細胞毒性ならびに形態学的変化について検討する必要があると考えられ、さらに、同様の骨格を有し、側鎖の構造を修飾した多種の類似体を用いて神経毒性について同様の検討を行うことにより、特定の構造毒性相関を明らかにすることができると思われる。

E. 結論

フェネチルアミン系違法ドラッグの「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI 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、メチロンや METH よりもはるかに強い毒性を示すことを明らかにした。また、セロトニン系神経細胞においては、非障害性の低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用によりこれら「2CT シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI の細胞毒性ならびにアポトーシス様の細胞死が相乗的に増強されることが判明した。これらの結果から、2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2CI は、モノアミ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 METH 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。

F. 参考文献

- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: MDMA および 5-MeO-DIPT の神経毒性発現に関する研究. 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). P15-24, 2004.
- 2) 浅沼幹人, 宮崎育子: 植物由来催幻覚成分の神経細胞毒性発現に関する研究. 平成 16 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)「植物由来催幻覚成分の薬物依存性および細胞毒性の評価」研究報告書(主任研究者: 船田正彦). P21-42, 2005.
- 3) 浅沼幹人, 宮崎育子: 脱法ドラッグ(違法ドラッグ)の構造修飾に基づく神経毒性発現の研究. 平成 17 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)「脱法ドラッグの構造修飾特性とその依存性および神経毒性発現の関連性」研究報告書(主任研究者: 船田正彦). P22-33, 2006.

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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.
- ② 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).
- ③ 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.
- ④ 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).
- ⑤ 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.

- ⑥ 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.
- ⑦ 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.
- ⑧ 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.
- ⑨ 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. 学会等発表

- ① 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回日本脳科学会, 旭川, 2006, 6, 2.
- ② 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回日本脳科学会, 旭川, 2006, 6, 2.
- ③ 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, 2006, 7, 20.