

200838014 A.B

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

平成 20 年度 研究報告書
平成 18-20 年度 総合研究報告書

平成 21 年 3 月

研究代表者：船田正彦

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

平成 20 年度 研究報告書
平成 18-20 年度 総合研究報告書

平成 21 年 3 月

研究代表者：船田正彦

目次

平成 18 - 20 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. 平成 18-20 年度 総合研究報告書 [3 年間のまとめ]	
松田正彦 (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. 平成 18-20 年度 分担研究報告書 [3 年間のまとめ]	
研究-1：違法ドラッグの行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価 松田正彦 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	10
研究-2：オペラント行動解析による違法ドラッグ依存性評価の可能性 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)	16
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)	21
研究-4：違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の乱用実態把握に関する研究 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)	33
III. 3 年間の研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 平成 20 年度 総括研究報告書	
松田正彦 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	44
V. 平成 20 年度 分担研究報告書	
研究-1：MDMA 類似化合物およびピペラジン系化合物の薬物依存性の評価 松田正彦 (国立精神・神経センター 精神保健研究所 薬物依存研究部)	54
研究-2：MDMA 弁別獲得動物におけるピペラジン系化合物の自覚効果 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)	68
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)	81
研究-4：民間リハビリテーション施設の薬物依存者における違法ドラッグ・ 大麻種子等の乱用実態に関する研究 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)	109
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表	131

平成 18 - 20 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

平成 20 年度 研究報告書

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

研究代表者 松田正彦
(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) の流通と、その乱用が問題となっている。本研究では、3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) と極めて構造が類似している *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA)、ピペラジン系化合物[1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP)、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP)、1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP)]の精神依存性と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: MDMA 類似化合物およびピペラジン系化合物の薬物依存性の評価】 [*N*-OH MDMA の評価] 1) 行動解析: *N*-OH MDMA 投与により、著明な運動促進作用が発現した。この効果は、ドパミン DI 受容体拮抗薬である SCH23390 の前処置によって抑制された。*N*-OH MDMA の精神依存形成能は、conditioned place preference 法により評価した。*N*-OH MDMA の条件付けにより、有意な place preference の発現が確認された。この効果は、SCH23390 の前処置によって抑制された。*N*-OH MDMA の条件付けによって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: *N*-OH MDMA 投与後、側坐核を含有する limbic forebrain を分画し、HPLC 法に従ってドパミンおよび代謝産物の含量を測定した。*N*-OH MDMA の投与により、ドパミン含量および 3-MT 含量は有意な増加が認められた。3) モノアミン酸化酵素(MAO)活性: *N*-OH MDMA 処置により、MAO 活性は抑制された。*N*-OH MDMA 作用発現に MAO 阻害作用が重要な役割を果たしていると考えられる。【ピペラジン系化合物の評価】 1) 行動解析: 1-PP、2-CPP、4-CPP 投与により、運動促進作用が発現した。Conditioned place preference 法により、2-CPP の条件付けを行ったところ、報酬効果の発現が確認された。2-CPP は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: 4-MPP の投与により、ドパミン含量の増加が認められた。本研究より、*N*-OH MDMA は中枢興奮作用と精神依存形成能を有することが明らかになった。これらの作用発現には、ドパミン神経系 (DI 受容体) が関与しており、MAO 活性阻害作用が関与する可能性が示唆された。MDMA の類似構造を有する違法ドラッグについて、薬物による中枢興奮作用の発現用量を参考に conditioned place preference 法により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。MDMA 類似化合物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドパミン含量の増加が利用できると考えられる。一方、ピペラジン系化合物では、中枢興奮作用、精神依存形成能および脳内アミン変動が必ずしも相関性を持たない可能性が示唆された。ピペラジン系化合物の評価システムに関しては、更なる条件検討が必要であると考えられる。【研究-2: MDMA 弁別獲得動物におけるピペラジン系化合物の自覚効果】 薬物弁別実験: MDMA と生理食塩液の薬物弁別を獲得した動物において、*N*-OH MDMA およびピペラジン系化合物(1-PP、2-CPP、

4-CPP および 4-MPP)の般化試験を行なった。すべての薬物において、MDMA と般化が認められたことから、MDMA 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。MDMA を標準薬（訓練薬）とした薬物弁別試験は、違法ドラッグの乱用危険性の評価に有効である。[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：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 細胞にピペラジン系化合物を添加して、24 時間後の細胞毒性および形態学的変化を検討した。また、蛍光指示薬を用いて、ミトコンドリアならびに細胞質における活性酸素種生成についても検討した。さらに、抗酸化機能を有し、神経保護において重要なアストロサイトへの影響を検討するため、アストロサイト細胞株 C6 細胞への添加実験も行った。2-CPP、4-CPP、4-MPP の暴露ではいずれの細胞においても、著明な細胞死が惹起された。一方、暴露 3 時間後の早期においても、2-CPP、4-CPP 暴露では形態変化がみられ、形態変化が認められない低濃度においてもミトコンドリアでの活性酸素種の生成亢進が認められた。また、いずれの薬物も C6 細胞に対して神経細胞に対する毒性と同程度の細胞毒性を発揮していた。ピペラジン系化合物は、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、ミトコンドリアでの活性酸素種の生成を伴う神経障害および細胞死を惹起することを明らかにした。また、神経保護において重要であるアストロサイトに対しても同程度の細胞毒性を引き起こすことを明らかにした。これらの結果から、ピペラジン系化合物は、神経細胞にとって極めて毒性の強い薬物と考えられる。本研究で用いた蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出方法は、迅速かつ感度良く、しかも定量的に細胞毒性を評価できる評価法であり、乱用薬物の神経障害性の評価に有用であると考えられる。[研究-4：民間リハビリテーション施設の薬物依存者における違法ドラッグ・大麻種子等の乱用実態に関する研究] 違法ドラッグおよび大麻種子等の乱用実態を把握する目的で、全国 42 施設の民間リハビリテーション施設における薬物依存者 408 名を対象に、自記式質問紙調査を実施した。既に麻薬指定されているマジックマッシュルームの乱用経験者は 99 名 (24.3%)、5-MeO-DIPT の乱用経験者は 21 名 (5.1%)、ケタミンの乱用経験者は 36 名 (8.8%) であった。主たる依存薬物を違法ドラッグ（麻薬指定となった薬物を含む）とする「違法ドラッグ依存者」とみられる症例が 16 名 (3.9%) 確認された。大麻種子の入手経験を持つ者は 159 名 (全体の 39.0%) であった。このうち約 60%は「栽培目的」で種子を入手しており、「観賞目的」での入手はほとんどみられなかった。したがって、「観賞目的」や「植物標本」と称して大麻種子を販売している業者と、実際の薬物乱用者の行動との間には大きな矛盾があることが明らかとなった。こうした実態を踏まえ、大麻種子を取り扱う業者への対策をさらに強化する必要があると考えられる。

MDMA 類似化合物の評価は、conditioned place preference 法および薬物弁別試験を行うことにより、効率良く化学物質の精神依存性および自覚効果（中枢作用）を評価できることが確認された。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。また、実態調査の結果から、違法ドラッグおよび大麻種子に関する積極的な情報発信、収集の重要性が示された。今後は、違法ドラッグに依存している当事者に対する治療やケアについての議論も進めていくべきである。

研究分担者：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

研究分担者：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 准教授

研究分担者：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
リサーチレジデント

研究分担者：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-methylenedioxyamphetamine (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。国内では、違法ドラッグとして、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、覚せい剤および MDMA と類似化学構造

を有する化合物の流通が確認されている。

MDMA と極めて構造が類似している *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (*N*-OH MDMA) およびピペラジン系化合物 [1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP)、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP)、1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP)] は、違法ドラッグとして国内における流通が確認されており、その乱用拡大が懸念される化学物質である (Fig. 1)。

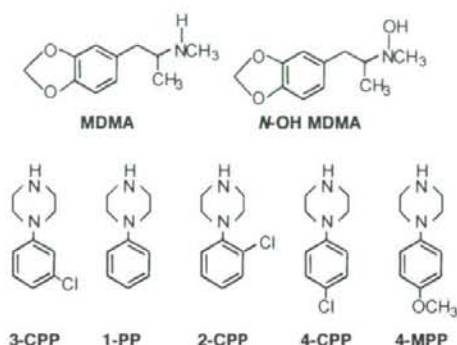


Fig. 1. Chemical structures of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA), *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (*N*-OH MDMA), 1-(3-chlorophenyl)piperazine (3-CPP), 1-phenylpiperazine (1-PP), 1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP), 1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP) and 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP).

MDMA およびピペラジン系化合物の 3-CPP は、既に麻薬として規制されている。*N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP について、麻薬と極めて構造が類似していることから、麻薬同様の中枢作用および精神依存形成能を有する可能性が考えられる。また、これらの違法ドラッグは、単独もしくは他の違法ドラッグの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。本研究では、薬物依存性の解析法として、報酬効果を評価する conditioned place preference 法の有用性を検討する。また、多くの類似構造化合物の中樞作用を、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。以上の研究を通じて、MDMA 類似構造を有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の構築について検証することは非常に重要である。

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「指定薬物」、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、MDMA 類似化合物の精神依存性、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、民間リハビリテーション施設における薬物依存者を対象に、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: MDMA 類似化合物およびピペラジン系化合物の薬物依存性の評価]

研究分担者: 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

MDMA と極めて構造が類似している *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (*N*-OH MDMA)、ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の精神依存性ならびに運動活性に対する影響を検討した。[*N*-OH MDMA の評価] 1) 行動解析: *N*-OH MDMA 投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。この効果は、ドパミン D1 受容体拮抗薬である SCH23390 の前処置によって抑制され、ドパミン D1 受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。*N*-OH MDMA の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference 法により評価した。*N*-OH MDMA の条件付けにより、有意な place preference の発現が確認された。この効果は、SCH23390 の前処置によって抑制された。*N*-OH MDMA の条件付けによって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: *N*-OH MDMA 投与後、側坐核を含有する limbic forebrain を分画し、HPLC 法に従ってドパミンおよび代謝産物の含量を測定した。*N*-OH MDMA の投与により、ドパミン含量および 3-MT 含量は有意な増加が認められた。3) モノアミン酸化酵素(MAO)活性: *N*-OH MDMA 処置により、MAO 活性は抑制された。*N*-OH MDMA 作用発現に MAO 阻害作用が重要な役割を果たしていると考えられる。[ピペラジン系化合物の評価] 1) 行動解析: 1-PP、2-CPP、4-CPP 投与により、運動促進作用が発現した。Conditioned place preference 法により、2-CPP の条件付けを行

ったところ、報酬効果の発現が確認された。2-CPP は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：4-MPP の投与により、ドパミン含量の増加が認められた。

[研究-2：MDMA 弁別獲得動物におけるピペラジン系化合物の自覚効果]

研究分担者：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

外来研究員、リサーチレジデント

違法ドラッグの依存性評価法確立の一環として、麻薬である MDMA を標準薬とする薬物弁別実験の有効性を検討した。MDMA に類似した骨格を有する *N*-OH MDMA およびピペラジン系化合物、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP を評価対象とした。1) MDMA を用いた薬物弁別実験の確立：MDMA (3.0 mg/kg)の FR10 スケジュールによる訓練で用量依存的に弁別刺激効果が認められたことから、MDMA を標準薬とした薬物弁別実験を行う際の訓練条件が明らかになった。2) MDMA 弁別獲得動物における *N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の般化試験：MDMA (3.0 mg/kg)および溶媒である生理食塩液の薬物弁別獲得動物を用いて、違法ドラッグである *N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の般化試験を行った結果、*N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は般化が認められた。このことから、*N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は MDMA と類似した自覚効果を有することが明らかになった。

本研究では、MDMA を標準薬とした薬物弁別実験を行う際の訓練条件が明らかになった。また、違法ドラッグである *N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は MDMA と類似した自覚効果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]

研究分担者：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 准教授

ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の神経毒性の有無を明らかにする目的で、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 細胞へ薬物を添加し、神経細胞毒性ならびに形態学的変化を評価した。また、活性酸素種に対する蛍光指示薬を用いて、ミトコンドリアならびに細胞質における活性酸素種生成についても検討した。さらに、抗酸化機構として重要なアストロサイトへの作用の有無を評価するために、アストロサイト細胞株 C6 細胞へのこれら薬剤の添加実験も行った。1-PP の 24 時間暴露では CATH.a 細胞ならびに B65 細胞のいずれの細胞においても 2 mM 以上ではじめて細胞死が惹起された。2-CPP、4-CPP、4-MPP の 24 時間暴露ではいずれの細胞においても 250 μ M-500 μ M において著明な細胞死が惹起された。細胞障害性は 4-CPP (IC₅₀: 250-500 μ M) > 2-CPP (IC₅₀: 500 μ M) > 4-MPP の順に強かった。暴露 3 時間後の早期においても、2-CPP、4-CPP 暴露では形態変化がみられ、さらに形態変化が認められない低濃度においても細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種の生成亢進が認められた。いずれの薬物もアストロサイト細胞株 C6 細胞に対して神経細胞に対する毒性と同程度の細胞毒性を発揮していた。

[研究-4：民間リハビリテーション施設の薬物依存者における違法ドラッグ・大麻種子等の乱用実態に関する研究]

研究分担者：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

違法ドラッグおよび大麻種子等の乱用実態

を把握する目的で、全国 42 施設の民間リハビリテーション施設における薬物依存者 408 名を対象に、自記式質問紙調査を実施した。既に麻薬指定されているマジックマッシュルームの乱用経験者は 99 名 (24.3%)、5-MeO-DIPT の乱用経験者は 21 名 (5.1%)、ケタミンの乱用経験者は 36 名 (8.8%) であった。その他、乱用されている薬物として、既に麻薬指定 (平成 21 年 3 月現在) されている 2C-B、GHB、BZP、AMT、メチロン、2C-T-2、2C-T-4、2C-I の計 8 種類が挙げられた。また、平成 19 年 4 月に指定薬物に定められた 4FMP、5MeO-AMT、サルビア、ラッシュの計 4 種類が挙げられた。主たる依存薬物を違法ドラッグ (麻薬指定となった薬物を含む) とする「違法ドラッグ依存者」とみられる症例が 16 名 (3.9%) いることが確認された。大麻種子の入手経験を持つ者は 159 名 (全体の 39.0%) であった。このうち約 60% は「栽培目的」で種子を入手しており、「観賞目的」での入手はほとんどみられなかった。したがって「観賞目的」、「植物標本」などと称して販売を行う業者と、実際の薬物乱用者の行動との間には大きな矛盾があることが明らかとなった。

C. 考察

1. 精神依存性評価

本研究より、*N*-OH MDMA は中枢興奮作用と精神依存形成能を有することが明らかになった。これらの作用発現には、ドパミン神経系 (D1 受容体) が関与しており、MAO 活性阻害作用が関与する可能性が示唆された。MDMA の類似構造を有する違法ドラッグについて、薬物による中枢興奮作用の発現用量を参考に conditioned place preference 法による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。MDMA 類似化合物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドパミン含量の増加が利用できると考えられる。一方、ピペラ

ジン系化合物では、中枢興奮作用、精神依存形成能および脳内アミン変動が必ずしも相関性を持たない可能性が示唆された。ピペラジン系化合物の評価システムに関しては、更なる条件検討が必要であると考えられる。

2. 薬物弁別試験法

薬物弁別試験法では、MDMA と *N*-OH MDMA およびピペラジン系化合物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。

3. 神経細胞毒性発現に関する研究

本研究において、ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は、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、細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種の生成を伴う神経障害および細胞死を惹起することを明らかにした。また、神経保護において重要であるアストロサイトに対しても同程度の細胞毒性を引き起こすことを明らかにした。これらの結果から、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は、神経細胞にとって極めて毒性の強い薬物と考えられる。さらに、本研究で用いた蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、迅速かつ感度良く、しかも定量的に細胞毒性を評価できる評価法であり、乱用薬物の神経障害性の評価に有用であると考えられる。

4. 違法ドラッグ・大麻種子等の乱用実態に関する実態調査

民間薬物依存リハビリ施設の入寮者を対象として、質問紙調査を実施した。主たる依存薬物を違法ドラッグ (麻薬指定となった薬物

を含む)とする「違法ドラッグ依存者」とみられる症例が確認された。違法ドラッグに依存している当事者に対する治療やケアについての議論を進める必要があると考えられる。乱用されている薬物のうち、4-AcO-MIPT は、5-MeO-MIPT あるいは、4-AcO-DIPT (いずれも指定薬物)に極めて類似した化学構造式を有しており、急性薬物中毒の症例報告もあることから、規制対象として検討する必要があると考えられる。また、今回の調査を通じて、大麻種子を観賞目的で入手するというケースは極めて稀であり、多くの場合、大麻を栽培することを目的としている実態が明らかになった。「観賞目的」や「植物標本」と称して大麻種子を販売している業者と、実際の薬物乱用者の行動との間には大きな矛盾があることが明らかとなった。こうした実態を踏まえ、大麻種子を取り扱う業者への対策をさらに強化する必要があると考えられる。

D. 結論

MDMA の類似構造を有する違法ドラッグについて、conditioned place preference 法による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。また、MDMA 類似化合物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドバミン含量の増加が利用できると考えられる。また、MDMA を標準薬とした薬物弁別試験法では、MDMA 類似化合物およびピペラジン系化合物において、中枢作用の類似性の評価が可能であった。

薬物弁別試験法は、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、主たる依存薬物を違法ドラッグ(大麻指定となった薬物を含む)とする「違法ドラッグ依存者」と推察される症例が確認され、今後さらに増えることが危惧される。また、大麻種子を観賞目的で入手するというケースは極めて稀であり、多くの場合、大麻を栽培することを目的としている実態が明らかになった。こうした実態を踏まえ、大麻種子を取り扱う業者への対策をさらに強化する必要があると考えられる。

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 MDMA 類似化合物、ピペラジン系化合物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, 秋武義治, 青尾直也: Conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価:揮発性有機化合物および違法ドラッグの特性. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. 43: 691-696, 2008.
- 2) 船田正彦, 青尾直也, 和田清:有機溶剤による精神依存形成メカニズム. 日本神経精神薬理学雑誌. 28: 7-10, 2008.

- 3) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J., Miyoshi, K., Ogawa, N. and Murata, M.: Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci. Res.*, 60: 106-113, 2008.
- 4) Narimatsu, S., Yonemoto, R., Masuda, K., Katsu, T., Asanuma, M., Kamata, T., Katagi, M., Tsuchihashi, H., Kumamoto, T., Ishikawa, T., Naito, S., Yamano, S. and Hanioka, N.: Oxidation of 5-methoxy-N, N-diisopropyltryptamine in rat liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes. *Biochem. Pharmacol.*, 75: 752-760, 2008.
- 5) Hozumi, H., Asanuma, M., Miyazaki, I., Fukuoka, S., Kikkawa, Y., Kimoto, N., Kitamura, Y., Sendo, T., Kita, T. and Gomita, Y.: Protective effects of interferon-gamma against methamphetamine-induced neurotoxicity. *Toxicol. Lett.*, 177: 123-129, 2008.
- 6) Narimatsu, S., Kiryu, K., Yonemoto, R., Yoshino, M., Kobatake, M., Kazamori, D., Hagino, S., Masuda, K., Katsu, T., Asanuma, M., Kumamoto, T., Ishikawa, T., Funae, Y., Yamano, S., Hanioka, N. and Naito, S.: The roles of amino acid residues at positions 216 and 219 in the structural stability and metabolic functions of rat cytochrome P450 2D1 and 2D2. *Chem.-Biol. Interact.*, 172: 11-21, 2008.
- 7) Shimizu, M., Miyazaki, I., Higashi, Y., Eslava-Alva, M.J., Diaz-Corrales, F.J., Asanuma, M. and Ogawa, N.: Specific induction of PAG608 in cranial and spinal motor neurons of L-DOPA-treated parkinsonian rats. *Neurosci. Res.*, 60: 355-363, 2008.
- 8) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself. *Acta Med. Okayama*, 62: 141-150, 2008.
- 9) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental parkinsonian models and Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 14: 1428-1434, 2008.
- 10) Diaz-Corrales, F.J., Asanuma, M., Miyazaki, I., Miyoshi, K., Hattori, N. and Ogawa, N.: Dopamine induces supernumerary centrosomes and subsequent cell death through Cdk2 up-regulation in dopaminergic neuronal cells. *Neurotox. Res.*, 14: 295-305, 2008.
- 11) Tsuji, T., Asanuma, M., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Reduction of nuclear peroxisome proliferator-activated receptor α expression in methamphetamine-induced neurotoxicity and neuroprotective effects of ibuprofen. *Neurochem. Res.*, in press.
- 12) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Approaches to prevent dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem. Res.*, in press.
- 13) 嶋根卓也, 和田清: 定時制高校生における薬物乱用と問題行動との関連. *日本社会精神医学会雑誌*. 17(3): 233-244, 2009.
- 14) 嶋根卓也: 薬物依存症治療の新しい挑戦. *龍谷大学矯正・保護研究センター研究年報*. 5: 41-53, 2008.

2. 学会発表
- 1) 船田正彦：「トルエン及び大麻による薬物依存形成メカニズムの解明」第 36 回有機溶剤中毒研究会年会，東京，2008，10，25.
 - 2) 田中健一，八木崇夫，吉田和代，定金浩嗣，浅沼幹人：クリフアポイダンステストを用いた不安関連行動の評価に関する研究，第 81 回日本薬理学会年会，横浜，2008，3，17.
 - 3) 竹島美香，田中弓子，染矢 恵，村田麻衣子，宮崎育子，浅沼幹人，喜多大三：フラボン配糖体バイカリンの培養ドパミン神経系への作用，第 81 回日本薬理学会年会，横浜，2008，3，18.
 - 4) 穂積宏彰，浅沼幹人，宮崎育子，福岡早紀，吉川友理，木本直孝，北村佳久，千堂年昭，喜多大三，五味田 裕：メタンフェタミン急性神経毒性に対する IFN-g の保護効果，第 81 回日本薬理学会年会，横浜，2008，3，18.
 - 5) 長町智子，宮崎育子，江本清香，土居真穂，川崎博巳，浅沼幹人，北村佳久，千堂年昭，五味田 裕：ラット海馬神経細胞及びアストロサイトの形態学的変化に対する ACTH 反復投与の影響，第 81 回日本薬理学会年会，横浜，2008，3，18.
 - 6) 浅沼幹人：グルタチオン：新しいパーキンソン病治療戦略。ランチョンセミナー18，第 49 回日本神経学会総会，横浜，2008，5，16.
 - 7) 浅沼幹人：脳における酸化ストレス評価の落とし穴。シンポジウム 2「酸化ストレス評価の現状と問題点」，第 61 回日本酸化ストレス学会学術集会，京都，2008，6，19.
 - 8) 三好 耕，笠原恭輔，宮崎育子，浅沼幹人：Pericentrin 変異マウスを用いた神経細胞繊毛の機能解析，第 31 回日本神経科学大会，東京，2008，7，10.
 - 9) 浅沼幹人，福岡早紀，穂積宏彰，宮崎育子，北村佳久，千堂年昭，喜多大三：メタンフェタミン神経毒性に対するインターフェロン γ の保護効果における PPAR γ の関与，第 51 回日本神経化学学会大会，富山，2008，9，12.
 - 10) 宮崎育子，吉川友理，木本直孝，三好 耕，浅沼幹人：L-DOPA 投与に特異的な活性化アストロサイトにおけるメタロチオネインの発現誘導，第 51 回日本神経化学学会大会，富山，2008，9，13.
 - 11) 三好 耕，笠原恭輔，宮崎育子，浅沼幹人：神経細胞 1 次繊毛の精神疾患への関与，第 51 回日本神経化学学会大会，富山，2008，9，13.
 - 12) 三好 耕，笠原恭輔，宮崎育子，浅沼幹人：神経細胞 1 次繊毛は情動や摂食に関与する，第 2 回アジア・太平洋生物学的精神医学会，第 30 回日本生物学的精神医学会，富山，2008，9，13.
 - 13) 笠原恭輔，三好 耕，宮崎育子，浅沼幹人：マウス脳の神経細胞 1 次繊毛に対する向精神薬の作用，第 2 回アジア・太平洋生物学的精神医学会，第 30 回日本生物学的精神医学会，富山，2008，9，13.
 - 14) 浅沼幹人：ドパミン神経保護に関するトランスレーショナルリサーチ，神経化学の若手研究者育成セミナー 9。「神

経伝達機構の基礎研究と病態研究それぞれの魅力」, 第 51 回日本神経化学学会大会, 富山, 2008, 9, 12-13.

- 15) 宮崎育子, 吉川友理, 木本直孝, 三好 耕, 浅沼幹人: グリアでのメタロチオネイン発現誘導によるドパミン神経保護効果. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同大会, 品川, 2008, 10, 1.
- 16) 染矢 恵, 村田麻衣子, 竹島美香, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: テアニンの培養モノアミン神経およびグリア細胞系への作用. 第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会合同大会, 品川, 2008, 10, 2.
- 17) Kitamura, Y., Kitagawa, K., Miyazaki, T., Nagamachi, T., Doi, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T., Kawasaki, H., Gomita, Y.: Development of animal model of treatment-resistant-depression in rats - Effects of antidepressants on the duration of immobility of ACTH-treated rats in the forced swim test. 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington D.C., 2008, 11.16.
- 18) 嶋根卓也, 和田清, 三島健一, 藤原道弘: 大学新入生における薬物乱用リスクと危険飲酒行動との関連, 日本アルコール・薬物医学会雑誌. 第 43 回日本アルコール・薬物医学会総会, 横浜, 2008. 9. 18-19.
- 19) 嶋根卓也, 鈴木雅子: 高校生における薬物乱用のハイリスクグループの特徴-反社会行動との関連から. 第 67 回日本公衆衛生学会総会, 福岡, 2008.11.5-7.

- 20) 鈴木雅子, 嶋根卓也: 高校生における薬物乱用のハイリスクグループの特徴-食行動異常との関連から-. 第 67 回日本公衆衛生学会総会, 福岡, 2008. 11.5-7.

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

分担研究報告書

MDMA 類似化合物およびピペラジン系化合物の薬物依存性の評価

研究分担者： 松田正彦 (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】

覚せい剤や 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 等と構造が類似した違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)が流通しており、その乱用が問題となっている。本研究では、MDMA と極めて構造が類似している *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA)、ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の精神依存性ならびに運動活性に対する影響を検討した。[*N*-OH MDMA の評価] 1) 行動解析：*N*-OH MDMA 投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。この効果は、ドパミン DI 受容体拮抗薬である SCH23390 の前処置によって抑制され、ドパミン DI 受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。*N*-OH MDMA の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference 法により評価した。*N*-OH MDMA の条件付けにより、有意な place preference の発現が確認された。この効果は、SCH23390 の前処置によって抑制された。*N*-OH MDMA の条件付けによって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：*N*-OH MDMA 投与後、側坐核を含有する limbic forebrain を分画し、HPLC 法に従ってドパミンおよび代謝産物の含量を測定した。*N*-OH MDMA の投与により、ドパミン含量および 3-MT 含量は有意な増加が認められた。3) モノアミン酸化酵素(MAO)活性：*N*-OH MDMA 処置により、MAO 活性は抑制された。*N*-OH MDMA 作用発現に MAO 阻害作用が重要な役割を果たしていると考えられる。本研究より、*N*-OH MDMA は中枢興奮作用と精神依存形成能を有することが明らかになった。これらの作用発現には、ドパミン神経系が関与しており、MAO 活性阻害作用が関与する可能性が示唆された。MDMA の類似構造を有する違法ドラッグについて、薬物による中枢興奮作用の発現用量を参考に conditioned place preference 法による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。MDMA 類似化合物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、ドパミン含量の増加が利用できると考えられる。[ピペラジン系化合物の評価] 1) 行動解析：2-CPP 投与により、運動促進作用が発現した。また、2-CPP の条件付けを行ったところ、報酬効果の発現が確認された。2-CPP は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：2-CPP の投与では、ドパミン含量への影響は認められなかった。ピペラジン系化合物では、中枢興奮作用、精神依存形成能および脳内アミン変動が必ずしも相関性を持たない可能性が示唆された。ピペラジン系化合物の行動薬理学特性は、MDMA 類似化合物とは異なることが明らかとなった。本研究での運動促進作用および報酬効果に着目した用量、条件設定では、ピペラジン系化合物のうち、2-CPP が精神依存形成能を有する可能性が示された。ピペラジン系化合物の評価システムに関しては、更なる条件検討が必要であると考えられる。

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)の乱用などは、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に比べてその拡大は深刻である。同様に、覚せい剤においても静注以外の摂取法により乱用されており、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および2Cファミリーと称される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)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)などの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。

近年、違法ドラッグとして*N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA)とピペラジン系化合物(Fig. 1)の流通が確認されている。*N*-OH MDMAは、麻薬であるMDMAに極めて構造が類似しているため、その乱用の拡大が懸念される。一方、ピペラジン系化合物である1-(3-chlorophenyl)piperazine (3-CPP)³⁾は、既に麻薬として規制されているが、類似構造を有する化合物、1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP)、1-(4-

chlorophenyl)piperazine (4-CPP)および1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP) (Fig. 1)の流通が確認されている。違法ドラッグの構造に着目すると、*N*-OH MDMAおよびピペラジン系化合物である1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPPは麻薬と類似の効果を示す可能性があるため、その中枢神経作用および薬物依存性について、迅速な評価が必要である。

氾濫が確認されている違法ドラッグの中でも、MDMAと類似構造を有する化学物質に関してはその危険性が予測され、これらの薬物に着目して、精神依存性を評価するシステム構築に関する基礎検討が必要である。一方、ピペラジン系化合物については、数多くの類縁体が存在するため、精神依存性、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、*N*-OH MDMA、ピペラジン系化合物である1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP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。また、薬物乱用危険性を予測し得る生化学的マーカー検索の一環として、薬物投与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、違法ドラッグの行動薬理学的特性と生化学的マーカー変動を解析し、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試みた。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3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)、違法ドラッグとしては*N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA)、国立医薬品食品研究所、合田先生および花尻先生

より提供)、1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP)、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP) および 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP) を使用した (構造式: Fig. 1)。

1. 運動活性への影響

薬物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。4 時間の環境適応後、薬物投与から 120 分間にわたって運動量を測定した。また、*N*-OH MDMA により誘発される行動変化に対するドパミン D1 受容体拮抗薬 SCH23390 前処置の効果を検討した。

2. 精神依存性評価

精神依存形成の評価には、conditioned place preference 法を用いた。白黒 2 区画の conditioned place preference 用装置 (ENS-CPP, Neuroscience 社) を用いて、薬物もしくは溶媒を 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水を投与し、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。

3. 脳内モノアミンに対する影響

N-OH MDMA (10 mg/kg, i.p.)、ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP (3 mg/kg, i.p.) 投与 30 分後に、マウス全脳

を摘出し、中脳辺縁ドパミン神経系の主要投射先である側坐核を含む limbic forebrain を分画⁴⁾した。高速液体クロマトグラフ (HPLC-ECD) 法に従い、内標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)、セロトニンの代謝産物としては 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) を測定した。

4. *N*-OH MDMA によるモノアミン酸化酵素活性への影響

N-OH MDMA 処置によるモノアミン酸化酵素 (MAO) 活性への影響を検討した。基質としては *p*-tyramine (1 mM) を使用し、Amplex-Red 試薬により産生される蛍光物質の発現強度を測定した。

C. 研究結果

1. *N*-OH MDMA の運動活性への影響

N-OH MDMA (5-15 mg/kg, i.p.) によって、用量依存的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)。*N*-OH MDMA の 10、15 mg/kg において、有意な運動促進作用が確認された。*N*-OH MDMA の 10 mg/kg によって誘発される運動促進作用はドパミン D1 受容体拮抗薬 SCH23390 の前処置により有意に抑制された (Fig. 2B)。

2. *N*-OH MDMA の報酬効果評価

マウスを使用し conditioned place preference 法による報酬効果発現の評価を行った。*N*-OH MDMA および MDMA の条件付けによって place preference の発現、すなわち報酬効果の発現が認められた (Fig. 3A)。*N*-OH MDMA の 10 mg/kg によって誘発される報酬効果はドパミン D1 受容体拮抗薬 SCH23390 の前処置により有意に抑制された (Fig. 3B)。

3. *N*-OH MDMA の脳内モノアミンに対する影響

N-OH MDMA および MDMA (10 mg/kg, i.p.) 投与 30 分後に、limbic forebrain 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. 4)。*N*-OH MDMA および MDMA 投与後、limbic forebrain においてドパミン含量は有意な増加を示した。また、代謝産物である DOPAC および HVA 含量は有意な低下が認められた。3MT は著明な増加が認められた。さらに、セロトニン代謝産物である 5-HIAA の減少が認められた。

4. *N*-OH MDMAによるモノアミン酸化酵素活性への影響

N-OH MDMA(0.03 - 1 mM)の処置によるモノアミン酸化酵素(MAO)活性への影響を検討した(Table 2)。薬物の添加濃度が 0.03 mM以上で MAO活性の抑制作用を示した。

5. ピペラジン系化合物の運動活性への影響

ピペラジン系化合物である 1-PP (3 mg/kg, i.p.)、2-CPP (3 mg/kg, i.p.)、4-CPP (10 mg/kg, i.p.)によって、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. 5)。一方、4-MPP (3 - 30 mg/kg, i.p.)では、有意な運動促進作用は発現しなかった。

6. ピペラジン系化合物の報酬効果評価

マウスを使用し conditioned place preference 法による報酬効果発現の評価を行った。ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP (3 mg/kg, i.p.)の条件付けを行った結果、2-CPP において place preference の発現、すなわち報酬効果の発現が認められた(Fig. 6)。

7. ピペラジン系化合物の脳内モノアミンに対する影響

ピペラジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP (3 mg/kg, i.p.)投与 30 分

後に、limbic forebrain 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。4-MPP 投与により、ドパミン含量は有意な増加を示した(Fig. 7)。また、代謝産物である DOPAC および HVA 含量は有意な低下が認められた。一方、セロトニン含量も増加し、セロトニン代謝産物である 5-HIAA は有意な減少が認められた。

D. 考察

N-OH MDMA の特性

違法ドラッグとして流通が確認されている *N*-OH MDMA の行動薬理学特性を解析した。*N*-OH MDMA の投与により、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。また、*N*-OH MDMA の運動促進作用はドパミン D1 受容体拮抗薬で抑制された。これらの結果から、*N*-OH MDMA の中枢興奮作用の発現において、ドパミン D1 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。

次に、*N*-OH MDMA の精神依存形成能を、マウス conditioned place preference 法により評価した。*N*-OH MDMA 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、*N*-OH MDMA は精神依存形成能を有する可能性が示唆された。*N*-OH MDMA の報酬効果はドパミン D1 受容体拮抗薬で抑制されたことから、ドパミン D1 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。

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^{5,6)}。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。*N*-OH MDMA の投与により、DA 含量および代謝産物である 3MT の著明な増加が確認された。したがって、*N*-OH MDMA 投与による中枢興奮作用の発現および精神依存形成には、脳内ドパミン神経系の

活性化が関与していると考えられる。

本研究において、*N*-OH MDMA のモノアミン酸化酵素(MAO)活性に対する影響を検討したところ、MAO 活性抑制作用を有することが確認された。したがって、*N*-OH MDMA による脳内ドパミン、セロトニンおよび代謝産物含量の変動には、MAO 抑制作用が関与すると考えられる。

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^{7,8)}。本研究において、MDMA 類似化合物においても、中枢興奮作用が発現する用量より、低用量側で報酬効果の発現が認められた。MDMA 類似化合物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 conditioned place preference 法による試験を行うことにより、報酬効果を効率良く解析できると考えられる。

MDMA 類似化合物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。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 において、*N*-OH MDMA および MDMA 投与により、DA および 3MT 含量の著明な増加が確認された。したがって、MDMA 類似化合物投与による脳内(limbic forebrain)のドパミン含量の増加は、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。

ピペラジン系化合物の特性

ピペラジン系化合物の行動薬理学特性を解析した。1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の投与により、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。発現強度は、1-PP>2-CPP>4-CPP であった。一方、4-MPP においては 30 mg/kg まで有意な効果は認められなかった。

次に、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の精神依存形成能を、マウス conditioned place

preference 法により評価した。2-CPP の条件付けにより、有意な報酬効果の発現が確認され、精神依存形成能を有する可能性が示唆された。

薬物の条件付けを行った薬物濃度で、limbic forebrain におけるモノアミン量を測定した。4-MPP 投与により、ドパミン含量は有意な増加を示した。一方、1-PP、2-CPP、4-CPP では有意な効果が認められなかった。

本研究より、ピペラジン系化合物の中枢興奮作用と精神依存形成能が必ずしも相関性を持たない可能性が示唆された。ピペラジン系化合物の行動薬理学特性は、覚せい剤および MDMA 類似化合物とは異なることが明らかとなった。さらに、4-MPP においては、著明な中枢興奮作用と精神依存形成は確認できなかったが、脳内の DA 含量は増加しており、行動解析の結果と、脳内アミン変動においても相関を認めることができなかった。本研究での運動促進作用および報酬効果に着目した用量、条件設定では、ピペラジン系化合物のうち、2-CPP が精神依存形成能を有する可能性が示された。ピペラジン系化合物の評価システムに関しては、更なる条件検討が必要である。

E. 結論

MDMA 類似化合物である *N*-OH MDMA は強力な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、*N*-OH MDMA の中枢興奮作用の発現および精神依存形成には、ドパミン D1 受容体が関与していることが示された。MDMA 類似化合物は、中枢興奮作用の発現用量を参考に conditioned place preference 法による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。MDMA 類似化合物においては、乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内のドパミン含量の増加とその代謝産物の変動が利用できると考えられる。

一方、ピペラジン系化合物の依存性評価に

については、覚せい剤および MDMA 類似化合物とは異なる可能性が示唆され、他の類似誘導体の解析も加え、更なる検討が必要である。

本研究から、*N*-OH MDMA は MDMA と類似した作用を発現する可能性があり、乱用される危険性が極めて高く、麻薬などの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.
- 1) Yarosh H.L., Katz E.B., Coop A., Fantegrossi W.E.: MDMA-like behavioral effects of N-substituted piperazines in the mouse. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 88: 18-27, 2007.
- 4) Franklin K.B.J., Paxinos G.: *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, San Diego 1997.
- 5) 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.
- 6) White F.J., Kalivas P.W.: Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend*, 51: 141-

153, 1998.

- 7) 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.
- 8) 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 船田正彦, 秋武義治, 青尾直也: Conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価:揮発性有機化合物および違法ドラッグの特性日本アルコール・薬物医学会雑誌 43: 691-696, 2008.
- 2) 船田正彦, 青尾直也, 和田清: 有機溶剤による精神依存形成メカニズム. *日本神経精神薬理学雑誌* 28: 7-10, 2008.

2. 学会発表

- 0) 船田正彦 「トルエン及び大麻による薬物依存形成メカニズムの解明」第 36 回有機溶剤中毒研究会年会. 東京. 10 月 25 日, 2008.

1. 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。