

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).

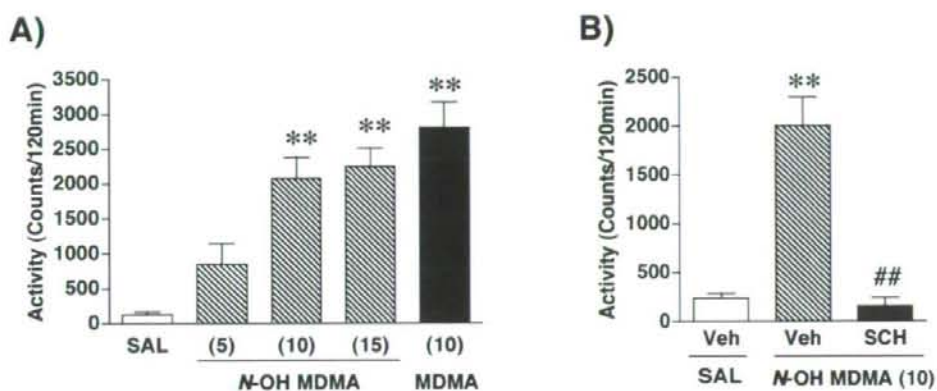


Fig. 2. (A) Effect of acute treatment with *N*-OH MDMA or MDMA on the locomotor activity in mice. Total locomotor activity changes after acute administration of *N*-OH MDMA (5-15 mg/kg, i.p.) or MDMA (10 mg/kg) in mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. of 12-14 animals for 120 min after drug treatment. (B) Effect of pretreatment with a dopamine D1 receptor antagonists SCH23390 (SCH) on the *N*-OH MDMA-induced hyperlocomotion in mice. For antagonist study, SCH (0.03 mg/kg) was administered 10 min before treatment of *N*-OH MDMA (10 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 - 12 animals. (A) ** $P < 0.01$ vs. saline (SAL)-treated group. (B) ** $P < 0.01$ vs. vehicle (Veh)-saline (SAL) treated group. ## $P < 0.01$ vs. Veh- *N*-OH MDMA-treated group.

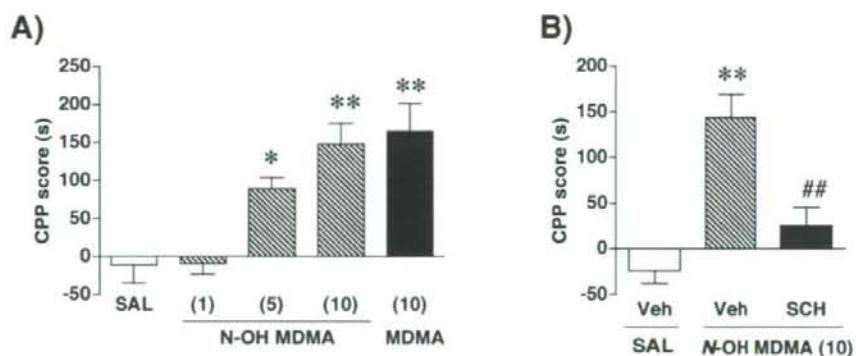


Fig. 3. (A) Effects of *N*-OH MDMA or MDMA on place conditioning in mice. Place conditioning produced by *N*-OH MDMA or MDMA. Conditioning sessions (3 for drug; 3 for saline) were conducted. On day 7, test of conditioning was performed. Conditioning scores (CPP score) represent the time spent in the 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. (B) Effect of pretreatment with a dopamine D1 receptor antagonists SCH23390 (SCH) on the *N*-OH MDMA-induced rewarding effect in mice. For antagonist study, SCH (0.03 mg/kg) was administered 10 min before treatment of *N*-OH MDMA (10 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 - 12 animals.

(A) * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. saline (SAL)-treated group. (B) ** $P < 0.01$ vs. vehicle (Veh)-saline (SAL) treated group. ## $P < 0.01$ vs. Veh- *N*-OH MDMA-treated group.

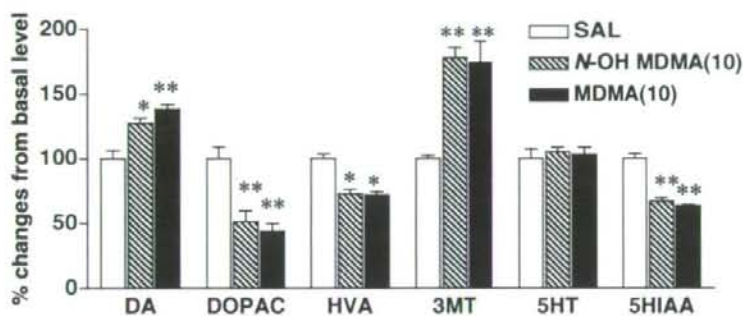


Fig. 4. Effect of *N*-OH MDMA or MDMA on monoamine levels in the mouse limbic forebrain. Mice were sacrificed 30 min after *N*-OH MDMA (10 mg/kg, i.p.) or MDMA (10 mg/kg, i.p.) injection. The concentration of monoamines ((dopamine (DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanilic acid (HVA), 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.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. saline (SAL)-treated group.

Table 2. Effect of *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA) on monoamine oxidase activity in the mouse limbic forebrain.

	MAO activity (%)
Veh	100.0 ± 1.4
<i>N</i> -OH MDMA (mM)	
0.03	88.8 ± 0.5*
0.1	77.2 ± 0.4*
0.3	67.5 ± 0.4*
1	64.3 ± 0.5*

Each reaction contained 1mM *p*-tyramine as the substrate and incubated for 60 min after *N*-OH MDMA treatment. Each column represents the mean with S.E.M. of 6 animals.

*P<0.05 vs. vehicle (Veh)-treated group

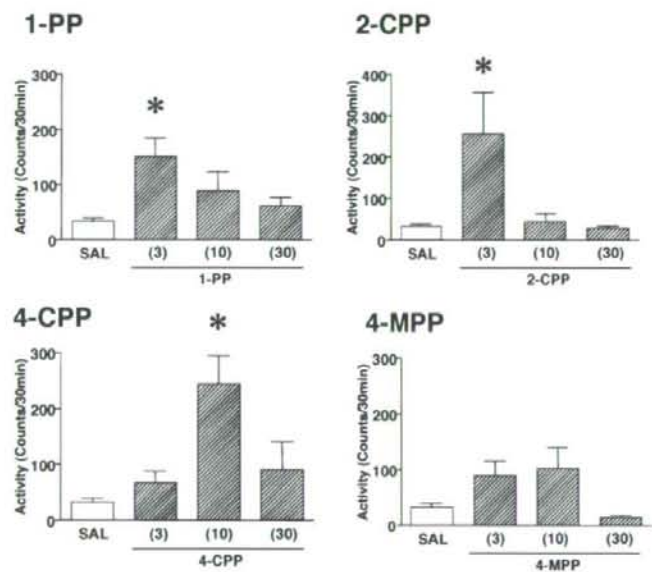


Fig. 5. Effects of acute treatment with piperazine compounds on the locomotor activity in mice. Total locomotor activity changes after acute administration of 1-PP, 2-CPP, 4-CPP or 4-MPP (3 - 30 mg/kg, i.p.) in mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. of 12-14 animals for 30 min after drug treatment.

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

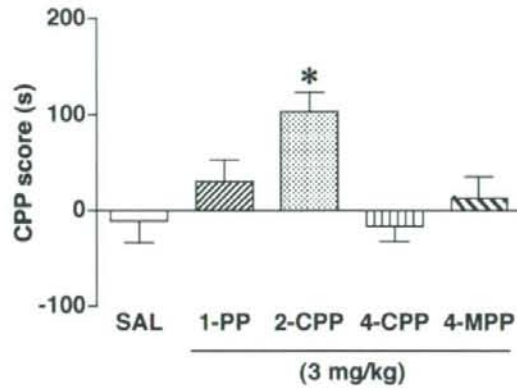


Fig. 6. Effects of piperazine compounds on place conditioning in mice. Place conditioning produced by 1-PP, 2-CPP, 4-CPP or 4-MPP (3 mg/kg, i.p.). Conditioning sessions (3 for drug; 3 for saline) were conducted. On day 7, test of conditioning was performed. Conditioning scores (CPP score) represent the 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.

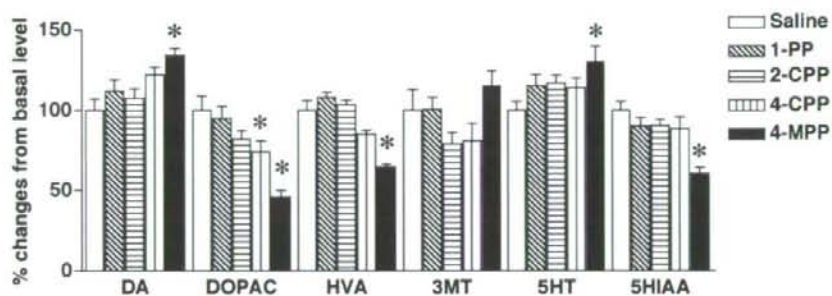


Fig. 7. Effect of piperazine compounds on monoamine levels in the mouse limbic forebrain. Mice were sacrificed 30 min after 1-PP, 2-CPP, 4-CPP or 4-MPP (3 mg/kg, i.p.) injection. The concentration of monoamines (dopamine (DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanilic acid (HVA), serotonin (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

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）

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】

本研究では、違法ドラッグの依存性評価法確立の一環として、合成麻薬である 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) を標準薬とする薬物弁別実験の有効性を検討した。また、MDMA 弁別獲得動物を利用して、MDMA 類似骨格を有し、すでに規制されている 2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxy-phenyl]propan-1-one (methylone：麻薬) および 4-methoxymethamphetamine (PMMA：指定薬物) を用い、MDMA と MDMA 類似骨格を有する化合物の自覚効果（薬理効果）を比較検討した。さらに、MDMA と違法ドラッグの自覚効果の類似性を比較検討した。違法ドラッグは、MDMA に類似した骨格を有する *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA) と昨今、乱用が確認されている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) および 1-(4-methoxyphenyl)-piperazine (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 methylone および PMMA 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、methylone および PMMA の般化試験を行った結果、methylone および PMMA は般化が認められた。このことから、methylone および PMMA のように MDMA 類似骨格を有する化合物は MDMA と類似した自覚効果を有する可能性が明らかになった。3) 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、合成麻薬である 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、規制薬物であり MDMA 類似骨格を有する methylone および PMMA が MDMA と類似した自覚効果を示すことことから、MDMA を標準薬として MDMA 類似骨格を有する化合物の自覚効果を評価する重要性が明らかになった。さらに、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を明らかにした。以上のことから、MDMA 類似骨格を有する違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の自覚効果（薬理効果）の類似性を評価するには MDMA を標準薬とする薬物弁別試験が有効であることが確認された。

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⁾。国内では合成麻薬である 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) に類似した違法ドラッグ *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine (*N*-OH MDMA)、1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chloro-phenyl)piperazine (2-CPP)、1-(4-chlorophenyl)-piperazine (4-CPP) および 1-(4-methoxyphenyl)-piperazine (4-MPP) 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、薬物が有する自覚効果（薬理効果）を評価する手法である⁴⁾。一方、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、遺伝子改変マウスなどモデル動物が多いことから、マウスを使用した薬物弁別試験法の確立は重要である。この手法を用いて、既に規制されている薬物の自覚効果と違法ドラッグの自覚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と考えられる^{5,6)}。

本研究では、合成麻薬である MDMA を訓練薬物として用いた薬物弁別実験の確立を行った。さらに、MDMA 弁別獲得動物を利用して、MDMA と規制薬物であり MDMA 類似骨格を有する 2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxy-phenyl]propan-1-one (methylo) および 4-methoxymethamphetamine (PMMA) の自覚効果を評価した。同様に、MDMA と違法ドラッグであり MDMA の類似骨格を有する *N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の自覚効果の類似性も評価した。

B. 研究方法

使用動物：すべての行動薬理実験には、C57BL/6J 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 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA: 麻薬)、2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxyphenyl]propan-1-one (methylo: 麻薬)、4-methoxymethamphetamine (PMMA: 指定薬物)、違法ドラッグは、*N*-hydroxy-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (*N*-OH MDMA)、1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP)、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP)、1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP) を使用した (Fig.1)。

1. MDMA を用いた薬物弁別実験の確立

C57BL/6J マウスは正常発育体重の 80% になるように摂餌制限を行った。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訓練を行った (Fig.2)。チャンパーは等間隔に位置する 2 カ所を反応 hole とした。訓練は MDMA (3.0 mg/kg) および溶媒である生理食塩液を訓練の 15 分前に腹腔内投与した⁴⁾。また、訓練時間は 15 分間とした。

2. MDMA 弁別獲得動物における MDMA の弁別刺激効果

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、MDMA の般化試験を行った。試験は MDMA (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 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. MDMA 弁別獲得動物における methylo 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、methylone の般化試験を行った。試験はmethylone (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 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。

4. MDMA 弁別獲得動物における PMMA 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、PMMA の般化試験を行った。試験はPMMA (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 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。

5. MDMA 弁別獲得動物における N-OH MDMA 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、N-OH MDMA の般化試験を行った。試験は N-OH MDMA (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 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。

6. MDMA 弁別獲得動物における 1-PP 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、1-PP の般化試験を行った。試験は1-PP (3.0 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。

7. MDMA 弁別獲得動物における 2-CPP 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、2-CPP の般化試験を行った。試験は 2-CPP (3.0 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。

8. MDMA 弁別獲得動物における 4-CPP 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、4-CPP の般化試験を行った。試験は 4-CPP (3.0 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。

9. MDMA 弁別獲得動物における 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、4-MPP の般化試験を行った。試験は 4-MPP (3.0 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。

C. 研究結果

1. MDMA 弁別獲得動物における MDMA の弁別刺激効果

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、MDMA (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 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、MDMA は用量依存的に弁別刺激効果が認められた(ED₅₀: 1.039 mg/kg, Table 1)。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)。

2. MDMA 弁別獲得動物における methylone 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、methylone (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、methylone は MDMA に用量依存的な般化が認められた(ED₅₀: 1.059 mg/kg, Table 1)。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)。

3. MDMA 弁別獲得動物における PMMA 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、PMMA (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、PMMA は MDMA に用量依存的な般化が認められた(ED₅₀: 1.117 mg/kg, Table 1)。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)。

4. MDMA 弁別獲得動物における N-OH MDMA 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、N-OH MDMA (0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、N-OH MDMA は MDMA に用量依存的な般化が認められた(ED₅₀: 1.244 mg/kg, Table 1)。また、15 分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.6)。

5. MDMA 弁別獲得動物における 1-PP 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、1-PP (3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、1-PP は MDMA に般化が認められた。また、15 分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.7)。

6. MDMA 弁別獲得動物における 2-CPP 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、2-CPP (3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、2-CPP は MDMA に般化が認められた。また、15 分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.7)。

7. MDMA 弁別獲得動物における 4-CPP 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、4-CPP (3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、

4-CPP は MDMA に般化が認められた。また、15 分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.7)。

8. MDMA 弁別獲得動物における 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、4-MPP (3.0 mg/kg)の般化試験を行った。その結果、4-MPP は MDMA に般化が認められた。また、15 分間の平均反応数に影響は認められなかった(Fig.7)。

Table 1. ED₅₀ of compounds test for substitution in mice trained to discriminate 3mg/kg MDMA.

Drug	ED ₅₀ (mg/kg)	95%CI
MDMA	1.039	0.913-1.164
Methylone	1.059	0.913-1.207
PMMA	1.117	1.007-1.227
OH-MDMA	1.244	1.114-1.375

D. 考察

違法ドラッグとして N-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の流通が確認されている。本研究では、methylone および PMMA を用い、MDMA を標準薬とする MDMA 類似骨格を有する化合物の自覚効果(薬理効果)の類似性を評価する重要性を検討した。さらに MDMA と違法ドラッグ N-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP の自覚効果について MDMA との比較検討を行った。

MDMA 弁別獲得は、MDMA (3.0 mg/kg)の FR10 スケジュールによる訓練を行った。また、MDMA 弁別獲得動物を用いて、MDMA の弁別刺激効果について検討した結果、用量依存的に弁別刺激効果が認められた。この時、各用量の 15 分間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、マウスを用いて、MDMA を標準薬として薬物弁別実験を行う際の訓練条件が明らかになった。

MDMA 弁別獲得動物を用いて、methyloone および PMMA の般化試験を行った結果、般化が認められた。また、methyloone および PMMA の ED₅₀値は MDMA とほぼ同等 (Table 1) であり、MDMA と同様に各用量の 15 分間の平均反応数に変化は認められなかったことから、規制薬物であり、MDMA 類似骨格を有する methyloone および PMMA は MDMA と同様の薬理効果を有すると考えられる。したがって、MDMA 類似骨格を有する化合物は MDMA と同様の薬理効果を示す可能性があることから、MDMA を標準薬として MDMA 類似骨格を有する化合物の自覚効果の類似性を比較検討することは非常に重要であると考えられる。

MDMA 弁別獲得動物を用いて、*N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP の般化試験を行った。その結果、*N*-OH MDMA は MDMA とほぼ同等 (Table 1) であり、MDMA と同様に各用量の 15 分間の平均反応数に変化は認められなかったことから、MDMA と同様の薬理効果を有すると考えられる。また、ピペリジン系化合物である 1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP も同様に MDMA に般化し、各薬物の 15 分間の平均反応数に変化は認められなかった。先行研究では、MDMA 弁別獲得マウスを利用した般化試験でピペラジン系化合物 1-(3-chlorophenyl)piperazine (3-CPP) の般化が認められている⁷⁾。この結果は、本研究におけるピペラジン系化合物の般化試験の結果と一致してしている。

以上の結果から、*N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は MDMA 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

合成麻薬である MDMA を標準薬として薬

物弁別実験を行う際の訓練条件を確立した。また、規制薬物であり、MDMA の類似構造を有する methyloone および PMMA が MDMA と類似の自覚効果 (薬理効果) を有していることを明らかにした。さらに、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、MDMA 類似骨格を有する化合物は MDMA と同様の薬理効果を示す可能性があり、MDMA を標準薬とする薬物弁別実験を利用した依存性評価法の有用性を見いだした。

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が明らかになった。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、*N*-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP は MDMA と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.
- 3) Deneau G., Ynagita T., Seeveva 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)-propylthiophentylamine (2C-T-7) in mice and rats. *Psychopharmacology*, 181: 496-503, 2005.
- 5) 青尾直也, 船田正彦: 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. 平成 18 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). P21-29, 2006.
- 6) 青尾直也, 船田正彦: 違法ドラッグによる薬物弁別刺激特性の評価依存性評価. 平成 19 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). P28-35, 2007.
- 7) 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.

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. 学会発表

特になし

J. 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

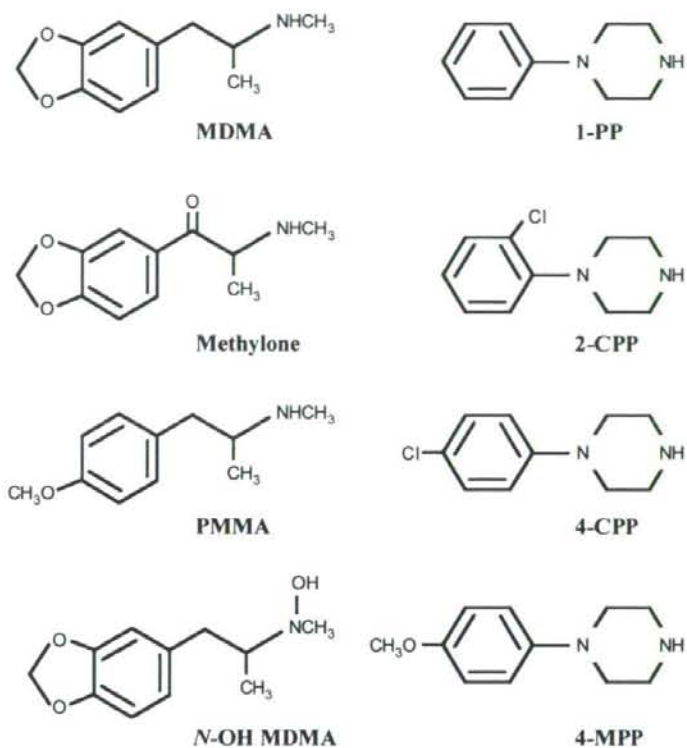


Fig. 1. Chemical structures of 3,4-methylenedioxy methamphetamine (MDMA), 2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxyphenyl]propan-1-one (methylone), 4-methoxymethamphetamine (PMMA), *N*-Hydroxy-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (*N*-OH MDMA), 1-phenylpiperazine (1-PP), 1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP), 1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP), 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP).

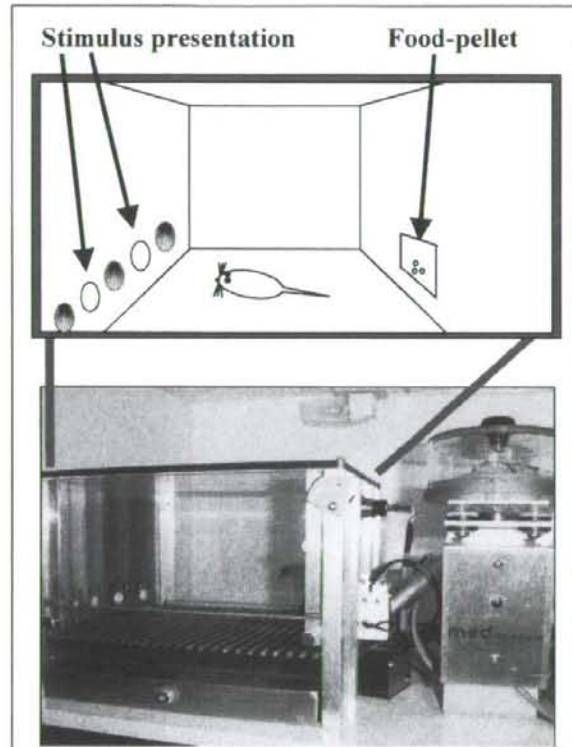


Fig. 2. Schematic diagram showing the hole configuration of five-hole box.

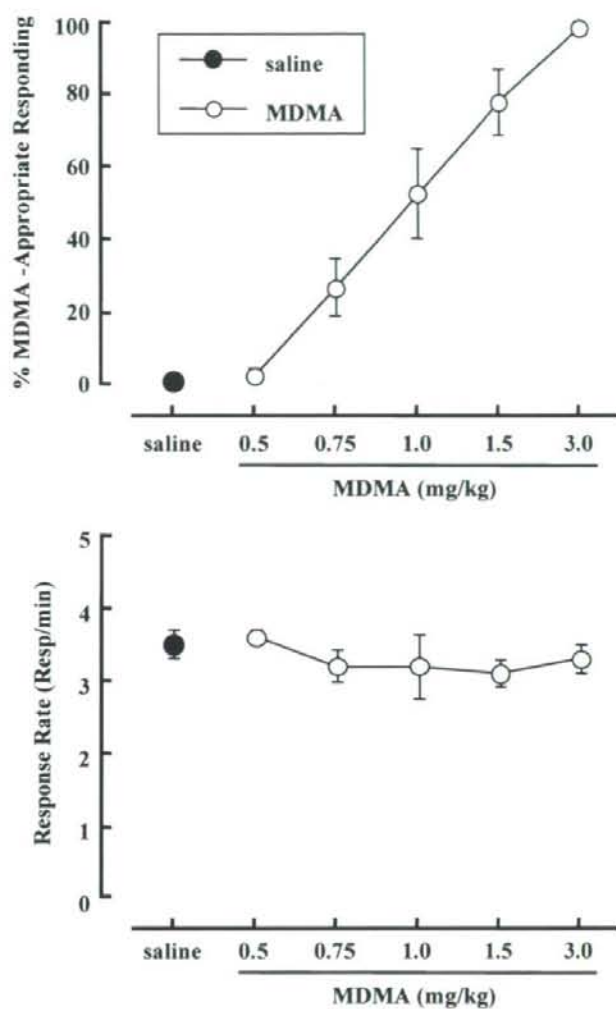


Fig. 3. Results of generalization test in mice ($n=12$) trained to discriminate MDMA (3.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses MDMA. The animal's response rates are shown in the lower panel.

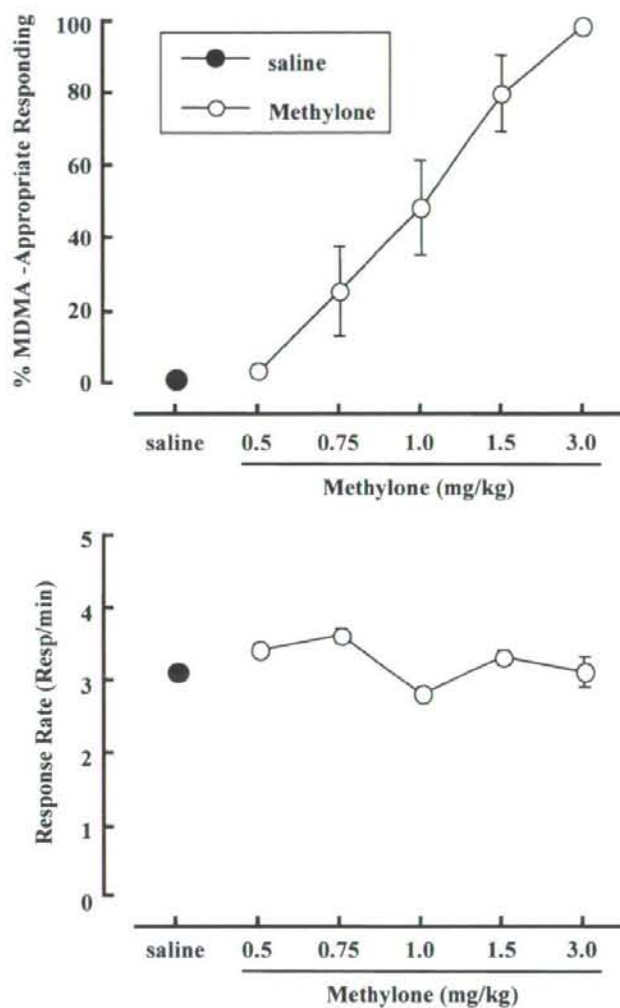


Fig. 4. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate MDMA (3.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses methylone. The animal's response rates are shown in the lower panel.

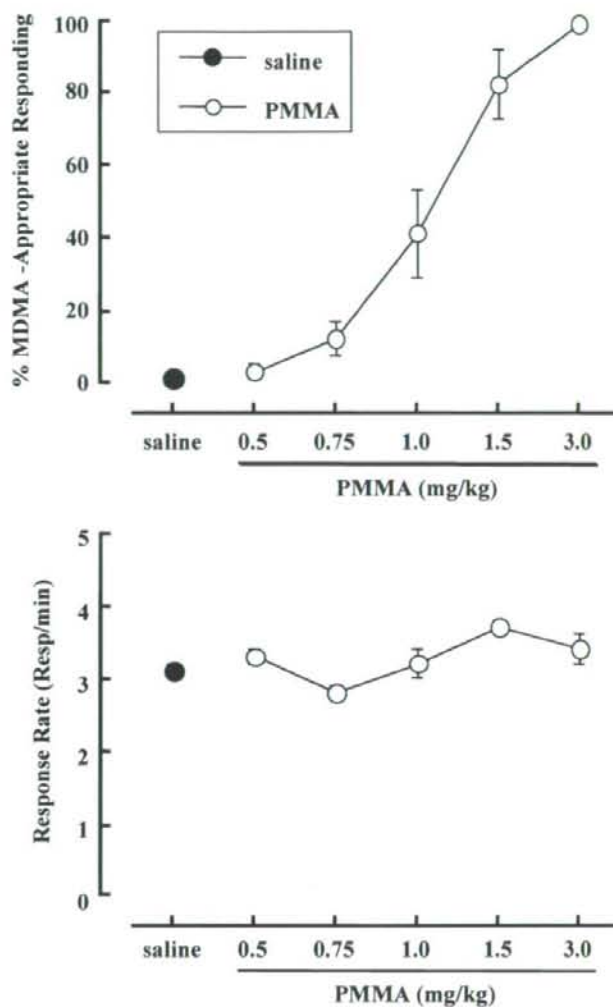


Fig. 5. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate MDMA (3.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses PMMA. The animal's response rates are shown in the lower panel.

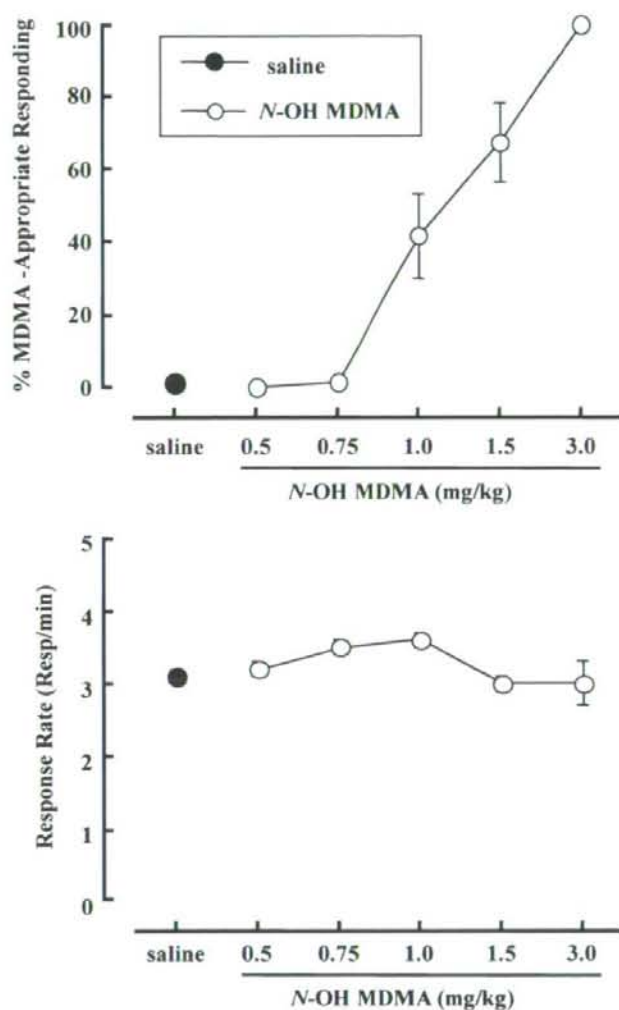


Fig. 6. Results of generalization test in mice ($n=12$) trained to discriminate MDMA (3.0 mg/kg) from saline vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses *N*-OH MDMA. The animal's response rates are shown in the lower panel.