

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 18-20 年度 研究報告書 [3 年間のまとめ]



## 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 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)

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(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)において、違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)の薬物精神依存性および細胞毒性の評価並びに、乱用実態の調査を実施した。10種の違法ドラッグ(評価薬物)について、薬物中枢作用、薬物依存性、弁別刺激効果、細胞毒性に関する基礎検討を行った(分担1、2、3)。また、違法ドラッグの乱用実態把握のために、青少年および民間リハビリテーション施設の薬物依存者における薬物使用等に関する調査を実施した(分担4)。

本研究成果をもとに、4種類の違法ドラッグ[2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)、N-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (N-OH MDMA)]が麻薬として規制された(官報 4728号、官報 4976号)。

### 評価薬物 (図1)

- 2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)
- 2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)
- 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)
- 4-fluoroamphetamine (4FMP)
- 4-methoxymethamphetamine (PMMA)
- N-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (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)

### 分担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（研究分担者：船田正彦）

本研究では、違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の中樞作用と報酬効果の解析を行い、薬物依存性評価システムの構築を試みた。フェネチルアミン誘導体である2Cシリーズ（2C-T-4、2C-T-2、2C-I）、覚せい剤類似化合物（4FMP、PMMA）、3,4-methylenedioxyamphetamine（MDMA）類似化合物（N-OH MDMA）において、中樞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予測できることが確認された。また、これらの薬物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内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。一方、ピペラジン系化合物（1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP）においては、本研究の評価システムで、明確な依存形成能が検出できたものは2-CPPのみであり、更なる条件検討が必要である。違法ドラッグの化学構造に着目し、その構造に応じた依存性評価システムを構築する必要があると考えられる。

### 分担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（研究分担者：青尾直也）

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、オペラント行動を利用した薬物弁別実験の有効性を検討した。2,5-dimethoxy-4(n)-propylthiophenethylamine（2C-T-7）、メタンフェタミンおよびMDMAを標準薬（訓練薬）として、薬物弁別を獲得させる条件を確立した。2C-T-7弁別獲得動物では、2Cシリーズにおいて般化が認められた。メタンフェタミン弁別獲得動物では、4FMPおよびPMMAにおいて般化が認められた。MDMA弁別獲得動物では、N-OH MDMA、PMMAおよびピペラジン系化合物において般化が認められた。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できることが明らかになった。薬物弁別試験法は、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、最も適している解析法であると考えられる。

### 分担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）

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、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、細胞毒性の発現と形態学的変化について検討した。2Cシリーズは単独で、ドパミン系神経細胞ならびにセロトニン含有神経細胞において、メタンフェタミンやMDMA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、2Cシリーズと非障害性の低濃度のメタンフェタミンもしくはMDMAとの同時併用により、セロトニン系神経細胞において、細胞毒性が発現した。4FMP、PMMAでは、単独では障害性は低かったが、非障害性の低濃度のメタンフェタミンもしくはMDMAとの同時併用により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を明らかにした。これらの結果から、2Cシリーズ、4FMP、PMMAは、特にメタンフェタミンもしくはMDMAとの同時乱用を行った場合に、強いドパミンおよびセロトニン神経毒性をもたらす危険性があるといえる。ピペラジン系化合物は、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し、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した。したがって、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。また、細胞内モノアミン含量の変化と細胞障害強度は相関せず、モノアミン酸化酵素阻害作用に代表されるモノアミン量の変動だけでは、これらの乱用薬物の神経毒性を予測できないことも明らかにした。これにより、違法ドラッグの構造修飾と神経毒性の相関の評価において培養神経細胞を用いた添加実験が有用であることを改めて確認できた。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障害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ことを示した。

分担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（研究分担者：和田 清）

青少年における違法ドラッグの周知状況に関する研究（平成 18-19 年度）と、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の乱用実態に関する研究（平成 19-20 年度）を実施した。青少年における調査では、違法ドラッグの認知度は低く、違法ドラッグ（あるいは指定薬物）という概念を周知させることの困難性が示唆された。青少年が違法ドラッグという新しい概念を理解し、それらの乱用を予防していくためには、教育現場で薬物乱用防止教育に携わる教員が、違法ドラッグに関する正しい知識を身につける必要があると考えられる。民間リハビリテーション施設における調査では、違法ドラッグ乱用経験者が数多く存在し、主たる依存薬物を違法ドラッグとする「違法ドラッグ依存者」とみられる症例が確認された。また、現時点で指定薬物に定められていない違法ドラッグの乱用例も確認された。こうした違法ドラッグに関して、依存性評価等を行い、指定薬物に組み込む等の対応が必要である。また、大麻種子の入手経験者の多くは、「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」と称して大麻種子の販売を行う業者と、実際の薬物乱用者の行動との間には大きな隔りがあることが明らかとなった。こうした実態を踏まえ、大麻種子の輸入や販売を行う業者への対策を強化する必要がある。大麻種子の適正な取り扱いのための対策が必要である。

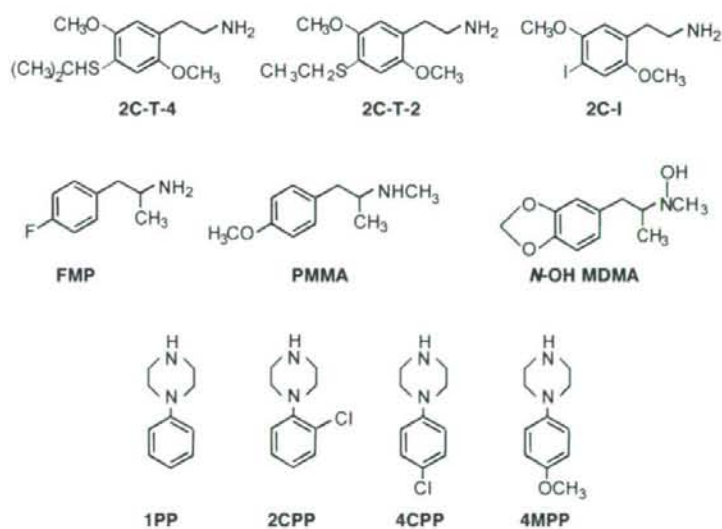


図1 評価薬物の化学構造



# 官報

編集・印刷  
独立行政法人国立印刷局

## 目次

<p>○ 農事法第二條第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六條の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令 (厚生労働一四六)</p> <p>(規則)</p> <p>○ 醫藥業の要件に関する規則等の一部を改正する規則（國家公安委三五） (告示)</p> <p>○ 政党助成法第六條第二項において準用する同法第五條第三項の規定による政党の届出事項の異動の届出があつたので公表する件 (総務六六五、六六六)</p> <p>○ 外国弁護士による法律事務の取扱いに関する特別措置法第七條の規定による承認をした件（法務五八三） (同五八四)</p>	<p>○ 國際連合安全保障理事会決議に基づき移動の制限及び資産凍結等の措置の対象となるコンゴ民主共和国に対する武器禁輸措置等に違反した者等を指定する件の一部を改正する件 (外務六七一)</p> <p>○ 保安林の指定をする件 (農林水産一五七九、一五八六)</p> <p>○ 地すべり防止区域を追加指定する件 (同、一五八七)</p> <p>○ 財団法人日本海事協会から登録事項の変更の届出があつた件 (国土交通一六三三、一六三九)</p> <p>○ 社団法人日本海事検定協会から登録事項の変更の届出があつた件 (同、一六四〇)</p> <p>○ 国土調査として指定する告示 (同、一六四一)</p> <p>○ 砂防法第二條の土地を指定する件 (同、一六四二)</p> <p>○ 平成十九年度から砂防設備工事を施行する件（同、一六四三）</p> <p>○ 鳥獣保護区を指定した件の一部を改正する件（環境一一一）</p> <p>○ 特別保護地区を指定した件の一部を改正する件（同、一一二）</p> <p>○ 暴力団員による不当な行為の防止等に関する法律第三條の規定に基づき暴力団を指定する件 (岡山県公安委一九五)</p> <p>○ 暴力団員による不当な行為の防止等に関する法律第三條の規定に基づき暴力団を指定する件 (香川県公安委一〇)</p> <p>○ 暴力団員による不当な行為の防止等に関する法律第三條の規定に基づき暴力団を指定する件 (福岡県公安委四三八)</p>	<p>○ 国会事項 (人事異動)</p> <p>○ 最高裁判所 (叙位・叙勲)</p> <p>○ 皇室事項 (公告)</p> <p>○ 諸事項</p> <p>○ 官庁 外 國 為 替 及 び 外 國 買 易 法 第 五 十 五 條 の 三 第 六 項 に 規 定 す る 届 出 事 項 の 変 更、無 條 境 越 境 等 改 善 関 係 裁 判 所 相 続、公 示 権 告、失 踪、破 産、特 別 清算、会 社 更 生、再 生 関 係 会 社 そ の 他</p>	<p>○ 厚生労働省令第四百四十六号 薬事法（昭和三十五年法律第百四十五号）第二條第十四項及び第七十六條の四の規定に基づき、薬事法第二條第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六條の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令（平成十九年厚生労働省令第十四号）の一冊を次のように改正する。</p> <p>平成十九年十二月十二日 厚生労働大臣 外 添 要 一</p> <p>薬事法第二條第十四項に規定する指定薬物の用途を定める省令の一部を改正する省令 同法第七十六條の四に規定する医療等の用途を定める省令（平成十九年厚生労働省令第十四号）の一冊を次のように改正する。</p> <p>第一條中第三十二号を第三十七号とし、第三十一号を第三十五号とし、同号の次に次の一号を加える。</p> <p>三十六 一（四）ヨード一・五―ジメトキシフェニル）プロバンニニアミン及びその塩類</p> <p>第一條中第三十号を第三十四号とし、第二十五号から第二十九号までを四号ずつ繰り下げ、第二十四号を第二十七号とし、同号の次に次の一号を加える。</p> <p>二十八 一（三）四―メチレンジオキシベンジル）ピベラジン及びその塩類</p> <p>第一條中第二十三号を第二十六号とし、第二十二号を第二十四号とし、同号の次に次の一号を加える。</p> <p>二十五 二（メチルアミノ）一（三）四―メチレンジオキシフェニル）プタンニニアミン及びその塩類</p> <p>第一條中第二十一号を第二十三号とし、第二十号から第二十号までを二号ずつ繰り下げ、第九号の次に次の二号を加える。</p> <p>十一 二（エチルアミノ）一（三）四―メチレンジオキシフェニル）プロバンニニアミン及びその塩類</p>
--	---	--	--

## 省 令



第二條第五号の表において、亜硝酸フチル及びこれを含有する物の項の次に次のように加える。

インダンニールアミ その塩類及びこれを 含有する物	元素又は化合物に化 学反応を起させる 用途
一、二、三、四、メチ レンジオキシベンジ ルの塩類及びこれを 含有する物	元素又は化合物に化 学反応を起させる 用途

第一條第五号の表において、一、(四)ニードキ  
シフェニル、ヒスラジン、その塩類及びこれを  
含有する物の項の次に次のように加える。

一、(四)ニードキ シフェニル、ヒスラジ ン、その塩類及びこれ ら含有する物	化学的又は物理的 試験検査の用途(ただし、 第一号に掲げる者に おける場合を除き、 かつ、人の身体に使 用する場合以外の場 合に限る。)
---	--

この省令は、公布の日から起算して三十日を経  
過した日から施行する。

### 規 則

○国家公安委員会規則第二十五号

警備法(昭和四十七年法律第七十七号)第三  
条第四号、風俗営業等の規制及び業務の適正化等  
に関する法律(昭和二十二年法律第百二十二号)  
第四号第一項第三号、暴力団員による不当な行為  
の防止等に関する法律(平成三年法律第九十七号)  
第二條第一号、銃砲刀剣類所持等取締法(昭和三十  
三年法律第六号)第三條第一項第十号、自動車  
運転代行業の業務の適正化に関する法律(平成十  
三年法律第五十七号)第三條第四号及び道路交通  
法(昭和三十一年法律第五号)第五十一條の八  
第三項第一号ハの規定に基づき、警備法の要件に  
関する規則等の一部を改正する規則を次のように  
定める。

平成十九年十二月十二日

国家公安委員長 泉 健也

警備法の要件に関する規則等の一部を改正  
する規則  
第一條 警備法の要件に関する規則(昭和五十八  
年國家公安委員会規則第一号)の一部を次のよ  
うに改正する。

第二條第二十七号中「又は第三十一條の二」  
を、「第三十一條の二又は第三十二條の三」に  
改め、同條第三十号中「第三十二條第一号若  
しくは第三号から第五号まで」を「若しくは第  
三十二條第一号、第三号若しくは第四  
号」に改める。

(風俗営業等の規制及び業務の適正化等に関す  
る法律施行規則の一部改正)  
第二條 風俗営業等の規制及び業務の適正化等  
に関する法律施行規則(昭和六十一年國家公安委員  
会規則第一号)の一部を次のように改正する。

第七條第二十七号中「又は第三十一條の二」  
を、「第三十一條の二又は第三十二條の三」に  
改め、同條第三十号中「第三十二條第一号若  
しくは第三号から第五号まで」を「若しくは第  
三十二條第一号、第三号若しくは第四  
号」に改める。

(暴力団員による不当な行為の防止等に関する  
法律施行規則の一部改正)  
第三條 暴力団員による不当な行為の防止等に関  
する法律施行規則(平成三年國家公安委員会規  
則第四号)の一部を次のように改正する。

第一條第二十七号中「又は第三十一條の二」  
を、「第三十一條の二又は第三十二條の三」に  
改め、同條第三十号中「第三十二條第一号若  
しくは第三号から第五号まで」を「若しくは第  
三十二條第一号、第三号若しくは第四  
号」に改める。

(暴力団員による不当な行為の防止等に関する  
法律施行規則の一部改正)  
第四條 暴力団員による他の罪に当たる違法  
な行為を定める規則(平成三年國家公安委員会  
規則第八号)の一部を次のように改正する。

第二十七号中「又は第三十一條の二」を  
「第三十一條の二又は第三十二條の三」に改  
め、第三十号中「第三十二條第一号若しくは  
第三号から第五号まで」を「若しくは第三十二  
條第一号、第三号若しくは第四号」に  
改める。

第一條第二十七号中「又は第三十一條の二」  
を、「第三十一條の二又は第三十二條の三」に  
改め、同條第三十号中「第三十二條第一号若  
しくは第三号から第五号まで」を「若しくは第  
三十二條第一号、第三号若しくは第四  
号」に改める。

(確認事務の委託の手續等に関する規則の一部  
改正)  
第六條 確認事務の委託の手續等に関する規則  
(平成十六年國家公安委員会規則第二十三号)  
の一部を次のように改正する。

○總務省告示第六百六十五号  
政党助成法(平成六年法律第五号)第六條第二項において準用する同法第五條第三項の規定による  
政党交付金の交付を受けようとする政党的組織の届出事項の異動の届出があつたので、同法第六條第二項に  
おいて準用する同法第五條第四項の規定に基づき、次のとおり告示する。

平成十九年十二月十二日  
政党的組織  
自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

第三條第二十七号中「又は第三十一條の二」  
を、「第三十一條の二又は第三十二條の三」に  
改め、同條第三十号中「第三十二條第一号若  
しくは第三号から第五号まで」を「若しくは第  
三十二條第一号、第三号若しくは第四  
号」に改める。

(銃砲刀剣類所持等取締法及び銃器  
等製造法の一部を改正する法律(平成十九年法律  
第百二十号)の施行の日(平成十九年十二月三十  
日)から施行する。

○總務省告示第六百六十六号  
政党助成法(平成六年法律第五号)第六條第二項において準用する同法第五條第三項の規定による  
政党交付金の交付を受けようとする政党的組織の届出事項の異動の届出があつたので、同法第六條第二項に  
おいて準用する同法第五條第四項の規定に基づき、次のとおり告示する。

平成十九年十二月十二日  
政党的組織  
自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數

自由民主  
支部の數  
うち法第十四  
條第二項に規  
定する支部の  
數





麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神原料を指定する政令の一部を改正する政令をここに公布する。

御名 御覽

平成十九年十二月十九日

内閣総理大臣 福田 康夫

政令第三百八十号

麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神原料を指定する政令の一部を改正する政令

内閣は、麻薬及び向精神薬取締法（昭和二十八年法律第十四号）別表第一第七十五号の規定に基づき、この政令を制定する。

第一号から第七号までを二号ずつ繰り下げ、第七号から第七十七号とし、同号の次に次の一号を加える。

七十八 二一（四）ヨードニ・五シメトキシフェニル、エタンアミン及びその塩類

第一号から第七十七号までを二号ずつ繰り下げ、第七十七号を第二十八号とし、同号の次に次の一号を加える。

二十九 二一（二）五シメトキシ四イソプロピルスルファニルフェニル、エタンアミン及びその塩類

第一号から第二十六号を第二十七号とし、第七号から第二十五号までを二号ずつ繰り下げ、第六号の次に次の一号を加える。

七 二一（四）エチルスルファニルニール、五シメトキシフェニル、エタンアミン及びその塩類

附則

この政令は、公布の日から起算して二十日を経過した日から施行する。

厚生労働大臣 村松 要一

内閣総理大臣 福田 康夫

国民年金法施行令及び特別会計に関する法律施行令の一部を改正する政令をここに公布する。

御名 御覽

平成十九年十二月十九日

内閣総理大臣 福田 康夫

政令第三百八十一号

国民年金法施行令及び特別会計に関する法律施行令の一部を改正する政令

内閣は、国民年金法（昭和三十三年法律第四十一号）第二項及び第九九条の三第一項の規定並びに特別会計に関する法律（平成十九年法律第二十三号）第九十四条第九項の規定に基づき、この政令を制定する。

（国民年金法施行令の一部改正）

第一条 国民年金法施行令（昭和三十四年政令第百八十四号）の一部を次のように改正する。

第一条の二第二号中「及び第五項」を、「第二項及び第五項」に、「及び第六項」を、「第二項及び第六項」に改め、その申出の下に（法附則第五條第二項、平成六年改正法附則第十一條第二項及び平成十六年改正法附則第二十三條第二項に規定する申出を除く。）を加える。

第二条第一項中「第十二号の二、第十四号及び第十五号」を、「第十五号及び第十七号」に改め、第十四号を第十七号とし、第十三号を第十六号とし、第十二号の二を第十五号とし、第十二号を第十四号とし、第十一号の次に次の二号を加える。

十二 法第九九条の二第一項から第三項までに規定する権限

十三 法第九九条の三第一項及び第三項から第五項までに規定する権限

第二条第二項中「及び第十六号」を「から第十三号まで及び第十八号」に改める。

第十一条の六の次に次の三條を加える。

第十條第九九条の二第一項の政令で定める法人

（法第九九条の二第一項に規定する）

第十一條の七 法第九九条の二第二項に規定する政令で定める法人は、次のとおりとする。

一 国立大学法人法（平成十五年法律百十一号）第二條第一項に規定する国立大学法人及び独立行政法人国立高等専門学校機構

二 地方独立行政法人法（平成十五年法律第百十八号）第六十八條第一項に規定する公立大学法人

三 私立学校法（昭和二十四年法律第二百七号）第三條に規定する学校法人（同法第六十四條特別項の規定により設立された法人を含む。）

四 構造改革特別区域法（平成十四年法律第百八十九号）第二條第二項に規定する学校設置法非営利法人

五 学校教育法第五十條に規定する専修学校に準ずるものとして厚生労働省令で定める教育施設を設置する法人

（法第九九条の二第一項の政令で定める教育施設）

第八條の八 法第九九条の二第一項に規定する政令で定める教育施設は、次のとおりとする。

一 学校教育法第五十條に規定する高等学校

二 学校教育法第六十三條に規定する中等教育学校

三 学校教育法第七十二條に規定する特別支援学校（同法第七十六條第二項に規定する高等部に限る。）

四 学校教育法第八十三條に規定する大学

（同法第九十七條に規定する大学院を含む。）

二 地方独立行政法人法（平成十五年法律第百十八号）第六十八條第一項に規定する公立大学法人

三 私立学校法（昭和二十四年法律第二百七号）第三條に規定する学校法人（同法第六十四條特別項の規定により設立された法人を含む。）

四 構造改革特別区域法（平成十四年法律第百八十九号）第二條第二項に規定する学校設置法非営利法人

五 学校教育法第五十條に規定する専修学校に準ずるものとして厚生労働省令で定める教育施設を設置する法人

（法第九九条の二第一項の政令で定める教育施設）

第八條の八 法第九九条の二第一項に規定する政令で定める教育施設は、次のとおりとする。

一 学校教育法第五十條に規定する高等学校

二 学校教育法第六十三條に規定する中等教育学校

三 学校教育法第七十二條に規定する特別支援学校（同法第七十六條第二項に規定する高等部に限る。）

四 学校教育法第八十三條に規定する大学

（同法第九十七條に規定する大学院を含む。）

五 学校教育法第八十條第二項に規定する短期大学

六 学校教育法第九十五條に規定する高等専門学校

七 学校教育法第二百二十四條に規定する専修学校に規定する専修学校に準ずるものとして厚生労働省令で定める教育施設

（法第九九条の三第一項の政令で定める団体）

第十條の九 法第九九条の三第一項に規定する政令で定める団体は、次のとおりとする。

一 同種の事業又は業務に従事する被保険者を構成員とする団体を構成員とする団体

二 同種の事業を行う法人を構成員とする団体

（特別会計に関する法律施行令の一部改正）

第二条 特別会計に関する法律施行令（平成十九年政令第二百二十四号）の一部を次のように改正する。

第二條第七號中第五十七條を第五十七條の二とし、同條の前に次の一條を加える。

（業務認定から他の認定への繰入れ）

第五十七條 法第九十四條第九項の規定により年金特別会計の業務認定から同会計の国民年金認定及び厚生年金認定へ繰り入れる金額は、独立行政法人福祉医療機構の中期目標の期間（独立行政法人進則法（平成十一年法律第三十三号）第二十九條第二項に規定する中期目標の期間をいう。）中に同機構への交付金（独立行政法人福祉医療機構法（平成十四年法律第六十六号）第十五條第五項に掲げる業務及び同法附則第五條の二第三項に規定する業務に係る交付金に限る。）に充てるために法第九十四條第五項及び第六項の規定により同会計の国民年金認定及び厚生年金認定から同会計の業務認定に繰り入れた金額の合計額、当該期間中に独立行政法人福祉医療機構法第十五條第五項に掲げる業務及び同法附則第五條の二第三項に規定する業務について生じた損益の額その他の同法第十六條第四項の規定による納付金が生じた要因を調査し、厚生労働大臣が財務大臣に協議して定める金額とする。

附則

この政令は、平成二十年四月一日から施行する。

財務大臣 額賀福志郎

厚生労働大臣 村松 要一

内閣総理大臣 福田 康夫

第二條第七號中第五十七條を第五十七條の二とし、同條の前に次の一條を加える。

（業務認定から他の認定への繰入れ）

第五十七條 法第九十四條第九項の規定により年金特別会計の業務認定から同会計の国民年金認定及び厚生年金認定へ繰り入れる金額は、独立行政法人福祉医療機構の中期目標の期間（独立行政法人進則法（平成十一年法律第三十三号）第二十九條第二項に規定する中期目標の期間をいう。）中に同機構への交付金（独立行政法人福祉医療機構法（平成十四年法律第六十六号）第十五條第五項に掲げる業務及び同法附則第五條の二第三項に規定する業務に係る交付金に限る。）に充てるために法第九十四條第五項及び第六項の規定により同会計の国民年金認定及び厚生年金認定から同会計の業務認定に繰り入れた金額の合計額、当該期間中に独立行政法人福祉医療機構法第十五條第五項に掲げる業務及び同法附則第五條の二第三項に規定する業務について生じた損益の額その他の同法第十六條第四項の規定による納付金が生じた要因を調査し、厚生労働大臣が財務大臣に協議して定める金額とする。

附則

この政令は、平成二十年四月一日から施行する。

財務大臣 額賀福志郎

厚生労働大臣 村松 要一

内閣総理大臣 福田 康夫

政令第三百八十二号

厚生年金保険の保険給付及び保険料の納付の特例等に関する法律施行令

内閣は、厚生年金保険の保険給付及び保険料の納付の特例等に関する法律（平成十九年法律第百三十一号）第七條第五項及び第十六條の規定に基づき、この政令を制定する。

附則

この政令は、公布の日から起算して二十日を経過した日から施行する。

厚生労働大臣 村松 要一

内閣総理大臣 福田 康夫

政令第三百八十二号

厚生年金保険の保険給付及び保険料の納付の特例等に関する法律施行令

内閣は、厚生年金保険の保険給付及び保険料の納付の特例等に関する法律（平成十九年法律第百三十一号）第七條第五項及び第十六條の規定に基づき、この政令を制定する。

附則

この政令は、公布の日から起算して二十日を経過した日から施行する。

厚生労働大臣 村松 要一

内閣総理大臣 福田 康夫

政令第三百八十二号

厚生年金保険の保険給付及び保険料の納付の特例等に関する法律施行令

内閣は、厚生年金保険の保険給付及び保険料の納付の特例等に関する法律（平成十九年法律第百三十一号）第七條第五項及び第十六條の規定に基づき、この政令を制定する。

附則

この政令は、公布の日から起算して二十日を経過した日から施行する。

厚生労働大臣 村松 要一

内閣総理大臣 福田 康夫





### 本号で公布された 法令のあらまし

○麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令  
（政令第三八二号）  
（厚生労働省）  
一 N・メチルN（一）（三）、四・メチレンジオキシフェニル、プロパン（ニ）イル、ヒドロキシフェニル、及びその塩類を麻薬に指定することとし、第一條関係）  
二 この政令は、公布の日から起算して三〇日を経過した日から施行することとし、

### 政 令

麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令をここに公布する。

内閣総理大臣 麻生 太郎

平成二十年十二月十七日

政令第三八二号

麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令の一部を改正する政令  
（昭和二十八年法律第十四号）別表第一第七十五号の規定に基づき、この政令を制定する。

内閣は、麻薬及び向精神薬取締法（昭和二十八年法律第十四号）別表第一第七十五号の規定に基づき、この政令を制定する。  
麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令（昭和二十二年政令第二百三十八号）の一部を次のように改正する。  
第一條中第七十九号を第八十号とし、第六十九号から第七十八号までを一号ずつ繰り下げ、第六十八号の次に次の一号を加える。  
六十九 N・メチルN（一）（三）、四・メチレンジオキシフェニル、プロパン（ニ）イル、ヒドロキシフェニル、及びその塩類

この政令は、公布の日から起算して三十日を経過した日から施行する。

### 省 令

○麻薬取締令第四十六号  
規程法（昭和二十五年法律第三十一号）を実施するため、測定器等の校正に関する規則（昭和九年郵政省令第七十四号）の一部を改正する省令を次のように定める。  
平成二十年十二月十七日  
総務大臣 鳩山 邦夫

### 政 令

測定器等の校正に関する規則の一部を改正する省令  
測定器等の校正に関する規則（昭和九年郵政省令第七十四号）の一部を次のように改正する。  
第三條中「別表第一号に定める様式の申請書（を）を附し、（以下「様式」という。）の下に、が定める事項を記載した申請書を提出し、（を）以下「指定校正機関」という。）の下に、が定める事項を記載した申請書を当該指定校正機関へ加える。  
第四條中「別表第二号」を「別表第一号」に改める。  
第五條第一項中「別表第二号に定める様式の（を）次に掲げる事項を記載した」に改め、同項に次の旨を加える。  
一 校正を行った測定器等の種別  
二 名称又は型式  
三 製造者名及び製造番号  
四 校正の結果  
五 校正完了年月日  
六 その他必要な事項  
第六條中「別表第四号」を「別表第二号」に改める。  
第十條第一項中「別表第二号」を「別表第一号」に改める。  
別表第一号を附し、別表第二号を別表第一号とする。  
この省令は、平成二十一年二月一日から施行する。

内閣総理大臣 麻生 太郎

平成二十年十二月十七日

政令第三八二号

○厚生労働省令第七十二号  
薬事法（昭和二十五年法律第四十五号）第二條第十四項の規定に基づき、薬事法第二條第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六條の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令を次のように定める。  
平成二十年十二月十七日  
厚生労働大臣 外澤 要一

○厚生労働省令第七十二号  
薬事法（昭和二十五年法律第四十五号）第二條第十四項の規定に基づき、薬事法第二條第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六條の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令を次のように定める。  
平成二十年十二月十七日  
厚生労働大臣 外澤 要一  
薬事法第二條第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六條の四に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令を次のように定める。  
第一條中第三十四号を第四十号とし、第二十五号から第三十三号までを六号ずつ繰り下げ、第二十四号を第三十九号とし、同号の次に次の一号を加える。  
三十一（一）三、四・メチレンジオキシフェニル（一）（二）（ロ）ロジン（一）イル、ベンタ（一）ン（一）ン及びその塩類  
第二條中第二十三号を第二十八号とし、第二十二号を第二十七号とし、第二十一号を第二十五号とし、同号の次に次の一号を加える。  
二十六（一）（四）フルオロフェニル（一）N・メチルプロパン（ニ）アミン及びその塩類  
第一條中第二十号を第二十四号とし、第十四号から第十九号までを四号ずつ繰り下げ、第十三号を第十六号とし、同号の次に次の一号を加える。  
十七（一）（四）クロロ（一）（五）ジメトキシフェニル、プロパン（ニ）アミン及びその塩類  
第一條中第十二号を第十四号とし、同号の次に次の一号を加える。  
十五（一）（四）エチルスルファニル（一）（二）（五）ジメトキシフェニル、プロパン（ニ）アミン及びその塩類  
第一條中第十一号を第十二号とし、同号の次に次の一号を加える。  
十三（一）（四）エチル（一）（五）ピロピル（一）（五）トキシトリフタミン及びその塩類  
第一條中第十号の次に次の一号を加える。  
十一（一）（二）エチル（一）（五）フェニルプロパン（ニ）オン及びその塩類

この省令は、公布の日から起算して三十日を経過した日から施行する。

### 告 示

○統計法（昭和二十二年法律第十八号）第十五條第二項の規定に基づき、指定統計を作成するために集められた調査票の使用を承認したので、統計法施行令（昭和二十四年政令第三十号）第六條の規定に基づき、次のように告示する。  
平成二十年十二月十七日  
総務大臣 鳩山 邦夫

## 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

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)

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)

### 【研究概要】

本研究では、違法ドラッグの中樞作用と報酬効果の解析を行い、薬物依存性評価システムの構築を試みた。フェネチルアミン誘導体[2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)]、覚せい剤類似化合物 [4-fluoroamphetamine (4FMP)、4-methoxymethamphetamine (PMMA)]、3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)類似化合物[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)]について評価した。1) 行動解析: 薬物による運動活性に対する影響を検討した。フェネチルアミン誘導体、覚せい剤類似化合物、MDMA 類似化合物では、すべての薬物において運動促進作用が発現した。ピペラジン系化合物では、1-PP、2-CPP、4-CPP において運動促進作用が認められた。精神依存性は、マウスによる conditioned place preference 法により評価した。フェネチルアミン誘導体、覚せい剤類似化合物、MDMA 類似化合物および 2-CPP の条件付け (1 日 1 回 6 日間、3: 溶媒、3: 薬物) により、place preference の発現 (報酬効果) が確認され、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: 薬物投与後に、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。フェネチルアミン誘導体、覚せい剤類似化合物、MDMA 類似化合物の投与により、ドパミン含量および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。本研究より、フェネチルアミン誘導体、覚せい剤類似化合物、MDMA 類似化合物において、中樞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。また、これらの薬物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内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。一方、ピペラジン系化合物については、中樞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ことが示唆された。ピペラジン系化合物の行動薬理学特性は、フェネチルアミン誘導体、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。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。

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。違法ドラッグを規制するために、薬物の中樞作用および精神依存性の有無を検討する基礎的な評価システムの構築は急務である。

本研究では、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[2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)]、覚せい剤類似化合物[4-fluoroamphetamine (4FMP)、4-methoxymethamphetamine (PMMA)]、3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)類似化合物[N-hydroxy-3,4-methylenedioxy-methamphetamine (N-OH MDMA)]およびピペラジン系化合物[1-phenylpiperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-PPP)、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-PPP)、1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP)]について、精神依存性の評価および脳内モノアミンに対する影響を検討した。

#### 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

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<sub>2A</sub> 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 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 place preference 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 の構造類似体である 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、薬物による中樞興奮作用の発現用量を参考に conditioned place preference 法で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(表1)。

#### 2) 覚せい剤類似化合物の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価

覚せい剤と類似構造を有する 4FMP および PMMA の精神依存性ならびに運動活性に

対する影響を比較検討した。1) 4FMP と PMMA の行動解析: 4FMP および PMMA による運動活性に対する影響を検討した。4FMP と PMMA 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 の前処置によって有意に抑制され、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。4FMP および PMMA 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。4FMP と PMMA の条件付けにより、有意な place preference の発現が確認された。4FMP および PMMA 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: 4FMP および PMMA (10 mg/kg) 投与後に、側坐核を含有する limbic forebrain 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。4FMP および PMMA の投与により、limbic forebrain においてドパミン含量は有意に増加し、ドパミン代謝産物は低下した。一方、PMMA においてのみセロトニン含量の増加が認められた。4FMP および PMMA 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。3) モノアミン酸化酵素(MAO)活性: 4FMP および PMMA 処置により、MAO 活性は抑制された。4FMP および PMMA 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。さらに、抑制強度は PMMA > 4FMP であり、PMMA によるセロトニン含量の増加に一部、MAO 阻害作用が関与している可能性がある。本研究より、4FMP および PMMA 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。4FMP および PMMA の中枢興奮作用の発現には、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。覚せい剤であるアンフェタミンおよびメタンフェタミンの 4 位が置換された薬物も、覚せい

剤と同様の作用を示す危険性が確認された。覚せい剤の類似化合物において、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(表1)。

### 3) MDMA 類似化合物の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価

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。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。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 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。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 (表 1)。

#### 4) ピペラジン系化合物の行動薬理学特性並びに薬物依存性の評価

ピペラジン系化合物である 1-(3-chlorophenyl)piperazine (3-CPP)は、既に麻薬として規制されている。類似構造を有する化合物、1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP について評価を行った。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。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 (表 1)。

#### 【総括】

本研究より、フェネチルアミン誘導体、覚せい剤類似化合物、MDMA 類似化合物において、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 (表 1)。

また、これらの薬物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内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。一方、ピペラジン系化合物については、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ことが示唆された。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。

#### 【研究業績】

##### 1. 論文発表

- 1) 鮎田正彦, 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) 鮎田正彦, 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) 鮎田正彦: 違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ). 日薬理誌. 130: 433-435. 2007.
- 4) 鮎田正彦, 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-. 日薬理誌. 130: 128-133. 2007.
- 5) 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. Toxicol Lett. 170(1): 75-82. 2007.
- 6) 鮎田正彦, 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

ル・薬物医学学会雑誌 41(1): 31-38 , 2006.

- 7) 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.

## 2. 学会発表

- 1) 松田正彦「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.
- 2) 松田正彦，青尾直也，浅沼幹人，宮崎育子，花尻（木倉）瑠理，合田幸広，和田 清：違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の精神依存性および神経毒性：フェネチルアミン誘導体の評価。第 42 回日本アルコール薬物・医学会総会。大津。9 月 28 日。2007.
- 3) 松田正彦：有機溶剤による精神依存形成メカニズムの解明-治療薬の可能性について-。第 37 回日本神経精神薬理学会札幌 7 月 11-13 日。2007.
- 4) 青尾直也，和田清，松田正彦：フェネチルアミン誘導体の弁別刺激特性。第 37 回日本神経精神薬理学会 札幌 7 月 11-13 日。2007.
- 5) 松田正彦：違法ドラッグの精神依存性及び神経毒性の評価。第 50 回日本薬学会関東支部会 東京 10 月 6 日。2007.
- 6) Funada M.，Aoo N.，Wada K.: Influence of repeated inhalation of toluene on methamphetamine-induced behavioral changes in mice. College on problems of drug dependence (CPDD) 69<sup>th</sup> Annual scientific meeting, Quebec City, Canada June 16-21 (2007).
- 7) 松田正彦，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.
- 8) 青尾直也，和田清，松田正彦。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.
- 9) 青尾直也，和田清，松田正彦。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.
- 10) 松田正彦，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.

## 3. 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

表1 違法ドラッグの行動薬理学特性

	運動促進作用	報酬効果	脳内ドパミン 含量
<b>フェネチルアミン誘導体</b>			
2,5-dimethoxy-4-(i)-propylthiophenethylamine (2C-T-4)	○	○	増加
2,5-demethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)	—	○	増加
2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)	—	○	増加
<b>覚せい剤類似化合物</b>			
4-fluoroamphetamine (4FMP)	○	○	増加
4-methoxymethamphetamine (PMMA)	○	○	増加
<b>MDMA 類似化合物</b>			
N-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (N-OH MDMA)	○	○	増加
<b>ピペラジン系化合物</b>			
1-phenylpiperazine (1-PP)	○	—	—
1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-CPP)	○	○	—
1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP)	○	—	—
1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP)	—	—	増加

○：発現が認められる      —：影響がない

フェネチルアミン誘導体、覚せい剤類似化合物、MDMA 類似化合物において、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。また、これらの薬物の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内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。一方、ピペラジン系化合物については、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。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。



## 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

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）

### 【研究概要】

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、オペラント行動を利用した薬物弁別実験の有効性を検討した。薬物弁別実験では規制薬物である 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylthiophenethylamine (2C-T-7, 1.0 mg/kg；麻薬)、methamphetamine (MAP, 1.0 mg/kg；覚せい剤)および 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, 3.0 mg/kg；麻薬)を標準薬として、FR10 スケジュールで訓練を行い各薬物の薬物弁別獲得動物を作製した。これらの薬物弁別獲得動物を利用して、標準薬と違法ドラッグの弁別刺激特性（自覚効果）を比較検討した。違法ドラッグは、2C-T-7 類似骨格を有する 2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2C-T-4)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I)、MAP 類似骨格を有する 4-fluoroamphetamine (4FMP) および MDMA 類似骨格を有する 2-methylamino-1-[3,4-methylenedioxy-phenyl]propan-1-one (methylone)、4-methoxymethamphetamine (PMMA)、N-hydroxy-3,4-methylenedioxyamphetamine (N-OH MDMA)、ピペラジン系化合物として、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) 2C-T-7 弁別獲得動物における般化試験：2C-T-7 弁別獲得動物を用いて、2C-T-4、2C-T-2、2C-I の般化試験を行った結果、すべての薬物において般化が認められた。このことから、2C-T-4、2C-T-2、2C-I は 2C-T-7 と類似した自覚効果を有することが明らかになった。2) MAP 弁別獲得動物における般化試験：MAP 弁別獲得動物を用いて、4FMP の般化試験を行った結果、般化が認められた。このことから、4FMP は MAP と類似した自覚効果を有することが明らかになった。3) MDMA 弁別獲得動物における般化試験：MDMA 弁別獲得動物を用いて、methylone、PMMA、N-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP の般化試験を行った結果、すべての薬物において般化が認められた。このことから methylone、PMMA、N-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP、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。違法ドラッグである 2C-T-4、2C-T-2、2C-I、4FMP、methylone、PMMA、N-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP および 4-MPP が規制薬物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。

本研究では、違法ドラッグの化学構造に着目し、その構造に類似した規制薬物を標準薬として自覚効果を評価することにより、乱用危険度を予測できる可能性が示された。以上のことから、規制薬物と類似骨格を有する違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の弁別刺激特性（自覚効果）の類似性を評価するためには、規制薬物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。

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、薬物弁別実験の有効性を