

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)、3,4-methylene-dioxymethamphetamine (MDMA、3.0 mg/kg : 麻薬)を標準薬とし、FR10 スケジュールで訓練した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-isopropyl -thiophenethylamine (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 (methylo)、4-methoxy -methamphetamine (PMMA)、N-hydroxy- 3,4-methylenedioxyamphetamine (N-OH MDMA)、ピペラジン系化合物として 1-phenyl -piperazine (1-PP)、1-(2-chlorophenyl)piperazine (2-PP)、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-PP) および 1-(4-methoxyphenyl)piperazine (4-MPP) を評価対象とした。

### 1) 2C-T-7 を標準薬とする薬物弁別実験の有効性の評価

麻薬である 2C-T-7 を標準薬とし、薬物弁別実験の有効性を評価した。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訓練で用量依存的に弁別刺激効果が認められた。2) 2C-T-7 弁別獲得動物における般化試験：2C-T-7(1.0 mg/kg)および溶媒である生理食塩液の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 と類似した弁別刺激特性を有していると考えられる。本研究より、2C-T-7 類

似骨格を有する化合物は 2C-T-7 と同様の依存性等の薬理効果を示す可能性があり、2C-T-7 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が確認された(表1)。

### 2) MAP を標準薬とする薬物弁別実験の有効性の評価

覚せい剤である MAP を標準薬とし、薬物弁別実験の有効性を評価した。1) MAP を用いた薬物弁別実験の確立：MAP の弁別刺激効果は、MAP (1.0 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。2) MAP 弁別獲得動物における般化試験：MAP (1.0 mg/kg)および溶媒である生理食塩液の弁別獲得動物を用いて、4FMP、PMMA の般化試験を行った結果、4FMP は般化が認められた。一方、PMMA は MAP に最大 50%程度の部分的な般化が認められた。このことから、4FMP は MAP と類似した弁別刺激特性を有することが明らかになった。一方、PMMA は部分的に類似した自覚効果を有していると考えられる。さらに、PMMA は MDMA にも類似した骨格を有しているため、下記に記述した「MDMA を標準薬とする薬物弁別実験の有効性の評価」の評価対象薬として使用した。本研究より、MAP 類似骨格を有する化合物は MAP と同様の依存性等の薬理効果を示す可能性があり、MAP 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が確認された(表2)。

### 3) MDMA を標準薬とする薬物弁別実験の有効性の評価

麻薬である MDMA を標準薬とし、薬物弁別実験の有効性を評価した。1) MDMA を用いた薬物弁別実験の確立：MDMA の弁別刺激効果は、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。2) MDMA 弁別獲得動

物における般化試験：MDMA (3.0 mg/kg)および溶媒である生理食塩液の弁別獲得動物を用いて、methylohone、PMMA、N-OH MDMA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。同様にピペラジン系化合物である 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、methylohone、PMMA、N-OH MDMA、1-PP、2-CPP、4-CPP、4-MPP は MDMA と類似した弁別刺激特性を有していると考えられる。本研究より、MDMA 類似骨格を有する化合物は MDMA と同様の依存性等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が確認された (表3)。

#### 【総括】

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。

#### 【研究業績】

##### 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(1): 7-10, 2008.
- 3) 船田正彦, 青尾直也. 薬物依存性の評価-条件付け場所嗜好性試験を中心に-. 日薬理誌 130: 128-133, 2007.
2. 学会発表
  - 1) M. Funada, N. Aoo, K. Wada: 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 2007.6.16-21
  - 2) 青尾直也, 和田 清, 船田正彦: フェネチルアミン誘導体の弁別刺激特性. 第 29 回日本生物学的精神医学会. 第 37 回日本神経精神薬理学会. 札幌. 2007.7.11-13.
  - 3) 船田正彦, 青尾直也, 浅沼幹人, 宮崎育子, 花尻瑠理, 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精神毒性: 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. 大津. 2007.9.28-29.
  - 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.
  - 5) 青尾直也, 和田清, 船田正彦: 新規デザイナードラッグ “メチロン” の行動変化と神経毒性に関する研究, 生体機能と創薬シンポジウム 2006, 福岡, 2006, 9, 8-9.
  - 6) 船田正彦, 青尾直也, 和田清: Role of dopaminergic system in the expression of methylohone-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.
  - 7) 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.

### 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. 2C-T-7 を標準薬とした薬物弁別実験

	2C-T-7 弁別訓練動物	規制
2C-T-7	++	麻薬 (2006.4.22~)
2C-T-4	++	麻薬 (2008.1.18~)
2C-T-2	++	麻薬 (2008.1.18~)
2C-I	++	麻薬 (2008.1.18~)

+ : 2C-T-7 を標準薬として薬物弁別実験を行った際の 2C-T-7 に対する相対的な般化の強さを示す

表 2. MAP を標準薬とした薬物弁別実験

	MAP 弁別訓練動物	規制
MAP	++	覚せい剤
4FMP	++	指定薬物 (2007.4.1~)
PMMA	+	指定薬物 (2007.4.1~)

+ : MAP を標準薬として薬物弁別実験を行った際の MAP に対する相対的な般化の強さを示す

表 3. MDMA を標準薬とした薬物弁別実験

	MDMA 弁別訓練動物	規制
MDMA	++	麻薬
PMMA	++	指定薬物 (2007.4.1~)
methylone	++	麻薬 (2007.2.3~)
N-OH MDMA	++	麻薬 (2009.1.16~)
1-PP	++	未規制 (2009.3.現在)
2-CPP	++	未規制 (2009.3.現在)
4-CPP	++	未規制 (2009.3.現在)
4-MPP	++	未規制 (2009.3.現在)

+ : MDMA を標準薬として薬物弁別実験を行った際の MDMA に対する相対的な般化の強さを示す

## 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）

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）

### 【研究概要】

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、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と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 細胞を用いて検討した。「2C シリーズ」と称されるフェネチルアミン系の違法ドラッグ 2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine (2C-T-7), 2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2C-T-4), 2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2), 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2CI)が、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、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、2C-T-7, 2C-T-4, 2C-T-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、「2C シリーズ」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た。覚せい剤に構造が酷似しているフェネチルアミン系違法ドラッグである 4-fluoroamphetamine (4FMP), 4-methoxymethamphetamine (PMMA)は、単独では障害性のない濃度であっても、非障害性の低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、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対して強い細胞毒性を惹起した。これらの結果から、4FMP, PMMA は、特に MDMA もしくは METH 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の程度が相関しないことから、モノアミン酸化酵素阻害活性に代表されるモノアミン量への作用だけでは、これらの乱用薬物の神経毒性を測ることができないことも明らかになった。ピペラジン系違法ドラッグである phenylpiperazine (PP), 1-(2-chlorophenyl)-piperazine (2CPP), 1-(4-chlorophenyl)-piperazine (4CPP), 1-(4-methoxyphenyl)-piperazine (4MPP)は、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、神経保護の面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、ピペラジン系違法ドラッグは、神経細胞にとって極めて毒性の強い薬物と考えられる。本研究により、乱用薬物の神経毒性評価における培養神経細胞を用いた添加実験の有用性を改めて確認できた。さらに、本検討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。

これまでに、違法ドラッグ(脱法ドラッグ)として乱用が社会問題となっている 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5MeO-DIPT)および植物由来の違法ドラッグ(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 および覚せい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<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

違法ドラッグ(脱法ドラッグ)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、違法ドラッグ(脱法ドラッグ)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。

そこで、3 年度にわたり、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、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と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 細胞を用いて検討した。

平成 18 年度は「2C シリーズ」と称されるフェネチルアミン系の違法ドラッグ 2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine (2C-T-7)(平成 18 年 4 月麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2C-T-4; 平成 20

年 1 月麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2C-T-2; 平成 20 年 1 月麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2CI; 平成 20 年 1 月麻薬指定)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)。「2C シリーズ」2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2CI が単独で規制薬物の MDMA、メチロンや METH よりもはるかに低濃度(50  $\mu$ M 以上)で、ドパミン系神経細胞(IC<sub>50</sub>: 100-250  $\mu$ M)ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞(IC<sub>50</sub>: 150-300  $\mu$ M)において、強い神経毒性を示すこと、さらにセロトニン系神経細胞においては、低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、2C-T-7、2C-T-4、2C-T-2、2CI の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<sup>4)</sup>。これらの結果から、2C-T-7、2C-T-4、2C-T-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、インドールアルカロイド・トリプタミン系違法ドラッグで 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。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<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>。

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。

平成 19 年度は、覚せい剤アンフェタミン、METH に構造が酷似しているフェネチルアミン系違法ドラッグである 4-fluoroamphetamine (4FMP:平成 19 年 4 月より指定薬物)、4-methoxymethamphetamine (PMMA:平成 19 年 4 月より指定薬物) 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 2)。4FMP, PMMA は、単独で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障害性は軽度であった。しかし、単独では障害性のない濃度であっても、非障害性の低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、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惹起することを明らかにした<sup>5)</sup>。これらの結果から、4FMP, PMMA は、特に MDMA もしくは METH 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考えられる。

また、4FMP, PMMA 添加による細胞内モノアミン含量の変化を検討し、多くのモノアミン神経作動性の違法ドラッグで認められるモノアミン酸化酵素阻害活性と神経細胞毒性との相関の有無について評価した。4FMP 単独添加は、ドパミン系神経細胞、セロトニン含有神経細胞のいずれにおいても、MDMA, METH と同様にドパミン、セロトニン含量を低下させたが、MDMA, METH との併用暴露による著明な細胞障害の発現と異なり、ドパミン、セロトニン含量の低下に対する増悪作用はみられなかった。また、PMMA 単独添加はドパミン系神経細胞ではドパミン含量を低下させるが、セロトニン含有神経細胞でのセロトニン量に影響しなかった。METH によるドパミン、セロトニン含量の低下に対

する増悪作用はみられなかった。このように細胞内モノアミン含量の変化と細胞障害の程度が相関しないことから、モノアミン酸化酵素阻害活性に代表されるモノアミン量への作用だけでは、これらの乱用薬物の神経毒性を測ることができないと考えられる。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するためには、ドパミン系およびセロトニン系培養神経細胞を用いた添加実験が必要でありかつ有用であることを確認できた。

平成 20 年度は覚せい剤アンフェタミン、METH に構造が類似しているピペラジン系違法ドラッグである phenylpiperazine (PP), 1-(2-chlorophenyl)-piperazine (2CPP), 1-(4-chlorophenyl)-piperazine (4CPP), 1-(4-methoxyphenyl)-piperazine (4MPP:平成 19 年 4 月より指定薬物) の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 細胞への添加を行い、細胞毒性ならびに形態学的変化について検討した。さらに、暴露早期における形態学的変化と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。PP がいずれの細胞においても 24 時間後に、規制薬物である METH, MDMA やメチロン<sup>3)</sup>ないしは 4FMP, PMMA<sup>5)</sup>の毒性(IC<sub>50</sub>: 1-2 mM 以上)とほぼ同等の細胞毒性を惹起した。2CPP,4CPP,4MPP の 24 時間暴露ではいずれの細胞においても 250 μM-500 μM において著明な細胞死が惹起された。細胞障害性は 4CPP (IC<sub>50</sub>: 250-500 μM) > 2CPP (IC<sub>50</sub>: 500 μM) > 4MPP の順に強かった。2CPP,4CPP 暴露では 3 時間後においても形態変化がみられ、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生成の亢進が認められた。

これまでわれわれは、細胞障害性の評価を LDH 放出量および形態学的変化により行ってきたが、LDH 放出量は定量性においては勝るものの、形態変化よりも感度が悪く、さらに決して簡便とは言えない。また、形態学

的变化の観察は、簡便かつ感度良く細胞障害性を捉えることが出来るが定量性に欠ける。それに対して、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、迅速かつ感度良く細胞障害性を評価でき、定量も可能な評価法である(表3)。したがって、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、しかも定量的な評価法として、乱用薬物の神経障害性のスクリーニングに有用であるといえる。

近年酸化ストレスに対するアストロサイトの抗酸化機構の重要性とアストロサイトの機能障害による神経細胞死が注目されている。われわれは、神経細胞におけるグルタチオン合成は、アストロサイトのシスチン取り込みおよびアストロサイトからのグルタチオン放出に依存しているという神経アストロサイト連関を報告してきた。そこで、アストロサイトへの PP, 2CPP,4CPP,4MPP 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。いずれの薬物も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毒性と同程度の細胞毒性をアストロサイト細胞株 C6 細胞に対して発揮していた。以上のことより、ピペラジン系違法ドラッグ PP, 2CPP,4CPP,4MPP は、神経細胞に直接作用し、神経毒性を惹起するだけではなく、神経保護の面において重要であるアストロサイトに対しても細胞毒性を引き起こすことから、神経細胞にとって極めて毒性の強い薬物と考えられる。

## 【総括】

フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」2C-T-7, 2C-T-4, 2C-T-2, 2CI が、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、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。一方、同じくフェネチルアミン系違法ドラッグの 4FMP, PMMA は、単独では障害性は低かった。

しかし、「2C シリーズ」についてはセロトニン系神経細胞において、4FMP, PMMA については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、非障害性の低濃度の 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 MDMA もしくは METH 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。

ピペラジン系違法ドラッグ PP, 2CPP,4CPP,4MPP は、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し、神経保護の面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。したがって、ピペラジン系違法ドラッグは、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の程度が相関しないことから、モノアミン酸化酵素阻害活性に代表されるモノアミン量への作用だけでは、これらの乱用薬物の神経毒性を測ることが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、本検討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。

## 【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.
- 4) 浅沼幹人, 宮崎育子: 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 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」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P30-65, 2007.
- 5) 浅沼幹人, 宮崎育子: 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 19 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」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P36-64, 2008.

#### 【研究業績】

##### 1. 論文発表

- 1) Tsuji, T., Asanuma, M., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Reduction of

- nuclear peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  expression in methamphetamine-induced neurotoxicity and neuroprotective effects of ibuprofen. *Neurochem. Res.*, in press.
- 2) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Approaches to prevent dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem. Res.*, in press.
- 3) 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.
- 4) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental parkinsonian models and Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 14: 1428-1434, 2008.
- 5) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself. *Acta Med. Okayama*, 62: 141-150, 2008.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Common anti-inflammatory drugs are potentially therapeutic for Parkinson's disease? *Exp. Neurol.*, 206: 172-178, 2007.
- 12) Miyazaki, I., Asanuma, M., Hozumi, H., Miyoshi, K. and Sogawa, N.: Protective effects of metallothionein against dopamine quinone-induced dopaminergic neurotoxicity. *FEBS. Lett.*, 581: 5003-5008, 2007.
- 13) 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: 75-82, 2007.
- 14) 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.*, 414: 263-267, 2007.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.

- 22) 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: S18-26, 2006.

## 2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 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 $\gamma$ の保護効果におけるPPAR $\gamma$ の関与. 第51回日本神経化学学会大会, 富山, 2008, 9, 12.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 田中健一, 八木崇夫, 吉田和代, 定金浩嗣, 浅沼幹人: クリアポイダグンステス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.
  - 17) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Protective effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone-related neurotoxicity. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 2007, 11.4.
  - 18) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Glutathione-increasing mechanism of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide in the basal ganglia. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 2007, 11.4.
  - 19) 浅沼幹人, 宮崎育子, 三好 耕, 穂積宏彰, 十川紀夫: システイン基含有分子としてのメタロチオネインのドパミンキノン誘発神経障害に対する保護効果. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会 2007, 徳島, 2007, 9, 28-29.
  - 20) 浅沼幹人, 宮崎育子, 三好 耕, 穂積宏彰, 十川紀夫: ドパミンキノン誘発神経障害に対するメタロチオネインの保護効果. Neuro 2007 (第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 合同学会), 横浜, 2007, 9, 12.
  - 21) 宮崎育子, 穂積宏彰, 三好 耕, 浅沼幹人: ドパミンキノン神経毒性におけるグルタチオン合成関連分子のグリアでの変化. Neuro 2007 (第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 合同学会), 横浜, 2007, 9, 12.
  - 22) 三好 耕, 宮崎育子, 浅沼幹人: Pericentrin 変異マウスを用いた神経細胞 1 次繊毛の機能解析. Neuro 2007 (第 30 回日本神経科学大会・第 50 回日本神経化学学会大会・第 17 回日本神経回路学会大会 合同学会), 横浜, 2007, 9, 10.
  - 23) 三好 耕, 宮崎育子, 浅沼幹人: 神経細胞 1 次繊毛の生物学的意義の検討. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会, 札幌, 2007, 7, 12.
  - 24) 竹島美香, 田中弓子, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: ビスフェノール A の培養モノアミン神経系への作用. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会, 札幌, 2007, 7, 12.
  - 25) 穂積宏彰, 宮崎育子, 喜多大三, 北村佳久, 千堂年昭, 五味田裕, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性に関与する炎症・免疫関連分子の網羅的検索. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会, 札幌, 2007, 7, 12.
  - 26) 宮崎育子, 穂積宏彰, 三好 耕, 浅沼幹人: ドパミンキノン神経毒性におけるグリアでのグルタチオン合成関連分子の変化. 第 29 回日本生物学的精神医学会・第 37 回日本神経精神薬理学会, 札幌, 2007, 7, 12.
  - 27) 宮崎育子, 浅沼幹人: 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神経障害に対するメタロチオネインの作用. 第 34 回日本脳科学学会, 出雲, 2007, 6, 8.
  - 28) 浅沼幹人, 宮崎育子: p53 関連因子 PAG608 の L-DOPA 投与パーキンソン病モデルの運動ニューロンでの特異的発現.

- 第34回日本脳科学会, 出雲, 2007, 6, 8.
- 29) 浅沼幹人, 宮崎育子, 穂積宏彰, 十川紀夫: パーキンソン病モデル線条体でのL-DOPA誘発キノン体生成とシステイン基含有分子. 第48回日本神経学会総会, 名古屋, 2007, 5, 17.
- 30) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: A novel anti-parkinsonian agent zonisamide increases glutathione levels in the basal ganglia. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, 2006, 10, 31.
- 31) Miyazaki, I., Asanuma, M., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: Protective effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone-related neurotoxicity. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, 2006, 10, 31.
- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子, 北市清幸: メタンフェタミン急性神経毒性におけるドパミンキノン体生成の関与とキノン消去による阻止. シンポジウムII 覚せい剤による神経傷害の生化学, 臨床画像, そして修復・治療, 第18回日本アルコール精神医学会・第9回ニコチン・薬物依存研究フォーラム平成18年度合同学術総会, 千葉, 2006, 9, 29.
- 33) 浅沼幹人, 喜多大三, 日名俊行, 宮崎育子, 小川紀雄, 北村佳久, 千堂年昭, 五味田裕: Effect of methylphenidate on excess extra-vesicular dopamine-induced dopaminergic neurotoxicity. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会合同年会, 名古屋, 2006, 9, 16.
- 34) 宮崎育子, 浅沼幹人, 小川紀雄: Dopamine quinone-related neurotoxicity and potential neuroprotective agents. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 2006, 9, 15.
- 35) Miyoshi K., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Involvement of pericentrin in the formation of neuronal primary cilia. 第28回日本生物学的精神医学会・第36回日本神経精神薬理学会・第49回日本神経化学会大会合同年会, 名古屋, 2006, 9, 14.
- 36) 三好 耕, 宮崎育子, 浅沼幹人: Pericentrinは発達期大脳皮質の神経一次繊毛の基部に局在する. 第29回日本神経科学大会, 京都, 2006, 7, 21.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.

### 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 1-1	CATH.a cell				B65 cell			
	形態変化	LDH (IC50)	MDMA 相乗効果	METH 相乗効果	形態変化	LDH (IC50)	MDMA 相乗効果	METH 相乗効果
2C-T-7	50 $\mu$ M~	50 $\mu$ M~ (100 $\mu$ M)	—	—	50 $\mu$ M~ apoptosis	100 $\mu$ M~ (150 $\mu$ M)	◎ 75 $\mu$ M 100 $\mu$ M	◎ 75 $\mu$ M 100 $\mu$ M
2C-T-4	50 $\mu$ M~	50 $\mu$ M~ (200 $\mu$ M)	△ 100 $\mu$ M	—	100 $\mu$ M~ apoptosis	250 $\mu$ M~ (300 $\mu$ M)	○ 250 $\mu$ M	◎ 100 $\mu$ M 250 $\mu$ M
2C-T-2	50 $\mu$ M~	100 $\mu$ M~ (150 $\mu$ M)	△ 50 $\mu$ M	△ 50 $\mu$ M	50 $\mu$ M~ apoptosis	250 $\mu$ M~ (250 $\mu$ M)	◎ 100 $\mu$ M 250 $\mu$ M	○ 250 $\mu$ M
2Cl	100 $\mu$ M~	250 $\mu$ M~ (250 $\mu$ M)	△ 100 $\mu$ M	—	50 $\mu$ M~ apoptosis	100 $\mu$ M~ (150 $\mu$ M)	◎ 50 $\mu$ M 100 $\mu$ M	○ 50 $\mu$ M 100 $\mu$ M
Methylone	1 mM~	2 mM~ (>2 mM)	○ 500 $\mu$ M 1 mM	—	1 mM~	2 mM~ (>2 mM)	○ 500 $\mu$ M 1 mM	○ 500 $\mu$ M 1 mM

表 1-2	CATH.a cell				B65 cell			
	形态变化	LDH (IC50)	MDMA 相乘效果	METH 相乘效果	形态变化	LDH (IC50)	MDMA 相乘效果	METH 相乘效果
Harmaline	50 $\mu$ M~	50 $\mu$ M~ (250 $\mu$ M)	—	—	50 $\mu$ M~ apoptosis	100 $\mu$ M~ (150 $\mu$ M)	○  50 $\mu$ M 100 $\mu$ M	○  50 $\mu$ M 100 $\mu$ M
Harmine	50 $\mu$ M~	50 $\mu$ M~ (200 $\mu$ M)	—	—	50 $\mu$ M~ apoptosis	50 $\mu$ M~ (200 $\mu$ M)	⊙  50 $\mu$ M 100 $\mu$ M	⊙  50 $\mu$ M 100 $\mu$ M
5MeO- DIPT	100 $\mu$ M~	250 $\mu$ M~ (500 $\mu$ M)	—	○ 500 $\mu$ M	100 $\mu$ M~ apoptosis	250 $\mu$ M~ (500 $\mu$ M)	⊙  500 $\mu$ M	⊙  500 $\mu$ M
5MeO- MIPT	2 mM~	2 mM~ (2 mM)	/	/	1 mM~	1 mM~ (>1 mM)	/	/
5MeO- DMT	1 mM~	1 mM~ (>1 mM)	/	/	500 $\mu$ M~	500 $\mu$ M~ (>1.5 mM)	/	/

表 2	CATH.a cell				B65 cell			
	形態変化	LDH (IC50)	MDMA 相乗効果	METH 相乗効果	形態変化	LDH (IC50)	MDMA 相乗効果	METH 相乗効果
4FMP	1.5 mM~	2 mM~ (>2 mM)	◎	◎	2 mM~	2 mM~ (>2 mM)	◎	◎
PMMA	2 mM~	2 mM~ (>2 mM)	◎	◎	2 mM~	2 mM~ (>2 mM)	◎	◎

表 3

	定量性	検出感度	簡便さ
LDH assay	◎	×	△
形態学的変化	×	○	◎
MitoTracker	○	◎	◎
HEt	○	○	◎



## 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（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 嶋根卓也（国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

藤原道弘（福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学教室）

三島健一（福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学教室）

江頭伸昭（九州大学病院薬剤部）

長岡邦子（埼玉県立越谷総合技術高等学校）

鈴木雅子（成美学園高等学校）

### 【研究概要】

本研究では、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 年度、19 年度）と、民間リハビリテーション施設（以下、リハビリ施設と表記）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 年度、20 年度）を実施した。

- 1) 青少年における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、まずは、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。
- 2) リハビリ施設には、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、いまだ指定薬物に定められていない違法ドラッグの乱用例もみられたことから、基礎研究を通じて、薬理学的な評価等を行い、指定薬物に組み込む等の対応が求められよう。
- 3) 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」などと称して輸入販売を行う業者と、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。こうした実態を踏まえ、インターネット等で輸入種子を販売する業者への対策をさらに強化する必要があると求められる。

本研究では、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 年度、19 年度）と、リハビリ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 年度、20 年度）を実施した。

### 1) 青少年における違法ドラッグの周知状況に関する研究

青少年における違法ドラッグの周知状況を

把握するために、①大学生（平成 18 年度）、②定時制高校生（平成 18 年度）、③全日制高校生（平成 19 年度）を対象とする質問紙調査を実施した。

#### ① 大学生調査（平成 18 年度）

対象は、A 大学の大学生 474 名（約 9 割が新生）であった（女性 53.3%）。自由記載により、違法ドラッグに関する情報（名称やその形状、見かけた場所、周囲の乱用状況など）を尋ねた。

違法ドラッグの名称として、MDMA、マジックマッシュルーム、スピード(覚せい剤)、マリファナ(大麻)、コカイン、ラッシュ、グリーンドラゴン(LSD)などが挙げられた。形状の特徴としては、「カラフルでお菓子のような錠剤」、「オレンジ色やピンク色」、「表面にハート型やクローバー型が印刷」、「アロマっぽい」、「芳香剤」という情報が挙げられた。入手先としては、インターネット、クラブ、ゲームセンター、コンビニエンスストアなどが挙げられた。

このように、既に麻薬等の規制対象となっている薬物を違法ドラッグとして捉えている可能性が示唆され、違法ドラッグという概念の周知の難しさが明らかになった。

## ② 定時制高校生調査(平成18年度)

対象は、公立高校3校における定時制課程の高校生247名(1-4年生)であった(女性27.1%)。①の研究と同様に、自由記載により、違法ドラッグに関する情報を収集した。

違法ドラッグの名称として、エクスタシー(MDMA)、スピード(覚せい剤)、エス(覚せい剤)、エンジェルダスト(PCP)、タマ(MDMA)、などが挙げられた。①と同様に、既に麻薬等の規制対象となっている薬物を違法ドラッグとして捉えている可能性が示唆された。

## ③ 全日制高校生調査(平成19年度)

対象は、関東地方の高等学校(全日制)2校における高校生1094名(1-3年生)であった(女性45.2%)。

違法ドラッグの周知状況を詳細に把握するため、2005年3月18日に麻薬指定されたAMTおよび5-MeO-DIPTを含め、それ以降2007年3月31日までに「指定薬物」(ないしは麻薬)となった計34種類の薬物について、その周知状況を探った。

各薬物の周知率は、ラッシュ(18.8%)が最も高く、ケタミン(3.8%)、HMDMA(3.7%)、DPT(2.9%)、メチロン(2.4%)、MBDB(2.2%)、

BDB(1.8%)、MMDA-2(1.5%)、AMT(1.4%)、DIPT(1.4%)、4MPP(1.0%)と続いた。つまり、全日高校生における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、まずは、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。

## 2) リハビリ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年度)

薬物依存者は、一般人口よりも、違法ドラッグの情報や乱用経験が多いと想定されるため、リハビリ施設の薬物依存者を対象に、①スクリーニング調査および③面接調査を実施した。

### ① スクリーニング調査

2施設における薬物依存者46名を対象に、スクリーニングを目的とする質問紙調査を実施した。違法ドラッグに関する調査項目は、2005年3月18日に麻薬指定されたAMTおよび5-MeO-DIPTを含め、それ以降2007年3月31日までに「指定薬物」(ないしは麻薬)となった計34種類の薬物について、周知状況および乱用経験を探った。

名前を知っている違法ドラッグは、ラッシュ(69.9%)、ケタミン(54.3%)、HMDMA(15.2%)、メチロン(8.7%)、5-MeO-AMT(6.5%)と続いた。表1に、全日制高校生における周知状況の結果とともに示した。全日制高校生と比べると、薬物依存者の違法ドラッグの周知状況は、極めて高いことが明らかとなった。

一方、乱用経験のある違法ドラッグは、ラッシュ(37.0%)、ケタミン(13.0%)、HMDMA(6.5%)、5-MeO-DIPT(4.3%)と続いた(表2)。

### ② 面接調査

スクリーニング調査の結果に基づき、2種類以上の違法ドラッグの乱用経験を持つ8名の薬物依存者に対して、個別の面接調査を実施し、インタビューデータの内容分析により、違法ドラッグ乱用実態として意味があると判断できる6症例について記述した。

6症例は、いずれも20歳代後半から30歳代前半までの若年層であった。このうち2症例は、違法ドラッグを主たる依存薬物と判断した。2症例ともに、依存していた違法ドラッグが規制対象となり、入手困難になったため、使用薬物を覚せい剤に切り替えていた。

(症例1) 35歳、男性

5-MeO-DIPT や 5-MeO-MIPT をインターネットやアダルトショップで購入していた。薬局で購入した空のカプセルにつめ、直腸から摂取していた。セックス・ドラッグとして使用。1回で約10mg使用。ラッシュも併用することが多かった。

5-MeO-DIPT が麻薬指定になった時期くらいから、入手困難となり、どうせ(使うこと自体が)違法なら覚せい剤でも構わないと考え、入手可能な覚せい剤に切り替えた。今、振り返ると、5-MeO-DIPT はコントロールできていたが、覚せい剤に切り替えてから、使用のコントロールができなくなり、リハビリ施設につながったという。

(症例2) 27歳、男性

さまざまな違法ドラッグの乱用経験を持つ。スクリーニング調査では、メチロン、ラッシュ、AMT、DIPT、TMA-2、TMA-6、2C-T-2、2C-T-4、5-MeO-DIPT、ハルマラ、マジックマッシュルーム、ウットローズ、エフェドラ、コンボス、ガンマックスの15種類が挙げられた。

ひきこもり生活をしながら、アダルトショップや携帯サイトで違法ドラッグを購入していた。ある時、好んで使っていた薬物(コンボスとガンマックス)が手に入らなくなり、その後メチロン等を試したが、あまり合わず、

最終的には覚せい剤を使い始めることになった。コンボスとガンマックスに対する渴望感はいまだに強く、覚せい剤に対する渴望感よりも強い。

違法ドラッグを繰り返し乱用したことで、自室にて不眠、神経過敏、幻覚、幻視などの症状が現れ、親に付き添われ、警察に出頭させられた経験がある。しかし、(問題となった違法ドラッグの)使用自体が規制対象ではないことを理由に、自宅に帰されたという。

(平成20年度)

薬物依存者における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施設のリハビリ施設の利用者408名を対象に、自記式質問紙調査を実施した。

#### ① 違法ドラッグの乱用実態

違法ドラッグに関する情報は、既に麻薬指定されている薬物のうち、比較的乱用者が多いことが想定されるマジックマッシュルーム、5-MeO-DIPT、ケタミンについては、具体的に名前を挙げた上で、乱用歴を尋ねた。それ以外の違法ドラッグについては、自由記載とした。また、違法ドラッグが依存対象となっているかについても調査を行った。その際に、「あなたにとって中心的な依存薬物(やめることに最も苦労している薬物、とらわれが最も強い薬物)は、次のどの薬物でしょうか?」という表現を用いた。

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。違法ドラッグ(麻薬指定の薬物を含む)を主たる依存薬物とする薬物依存者は、16名(3.9%)であり、違法ドラッグの乱用歴が多くみられる代表的な4症例について詳細を記述した(表3)。

自由記載からは、乱用経験のある違法ドラッグとして、平成21年3月現在、既に麻薬指定となっている2C-B、GHB、BZP、AMT、メチロン、2C-T-2、2C-T-4、2C-Iの計8種類

の薬物が挙げられた。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 種類の薬物が挙げられた。また、いまだ指定薬物に定められていない 4-AcO-MIPT の記載が確認された。4-AcO-MIPT は、5-MeO-MIPT あるいは、4-AcO-DIPT (いずれも指定薬物) の化学構造式に極めて類似しており、急性薬物中毒の症例報告もあることから、指定薬物として検討する必要があると考えられた (表 4)。

## ② 大麻種子の乱用実態

同様の対象者に、大麻種子の入手経験、入手方法、入手目的などを尋ねたところ、大麻種子の入手経験を持つ者は、159 名であり、全体の 39.0%であった。このうち、約 60%は「栽培目的」での入手であり、「種子の観賞目的」での入手はほとんどみられなかった (表 5-7)。したがって「観賞目的」、「植物標本」などと称して輸入販売を行う業者と、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。こうした実態を踏まえ、インターネット等で輸入種子を販売する業者への対策をさらに強化する必要が求められる。

## 【総括】

- 1) 青少年における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、まずは、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。
- 2) リハビリ施設には、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、いまだ指定薬物に定められていない違法

ドラッグの乱用例もみられたことから、基礎研究を通じて、薬理的な評価等を行い、指定薬物に組み込む等の対応が求められよう。

- 3) 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」などと称して輸入販売を行う業者と、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。こうした実態を踏まえ、インターネット等で輸入種子を販売する業者への対策をさらに強化する必要が求められる。

## 【研究業績】

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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,第5号,p41-53,2008.
- 3) 嶋根卓也、和田清：定時制高校生における飲酒・喫煙・薬物乱用の実態について、日本アルコール・薬物医学会雑誌,42(3): 152-164, 2007.
- 4) 森田展彰、末次幸子、嶋根卓也、他：日本の薬物依存症者に対するマニュアル化した認知行動療法プログラムの開発とその有効性の検討、日本アルコール・薬物医学会雑誌,42(5): 487-506, 2007.
- 5) 嶋根卓也、森田展彰：思春期における健康問題：薬物乱用、小児内科,39(9)：1371-1374, 2007.

### 2. 学会発表

- 1) 嶋根卓也、和田清、三島健一、藤原道弘：大学新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