

aminoalkylindole 誘導体である JWH-018 について、その薬物依存性および細胞毒性について解析した。その結果、すべての薬物において、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ことが明らかになった。AC-bicyclic cannabinoid 誘導体および aminoalkylindole 誘導体ともに、それぞれに構造が僅かに異なる薬物が非常に多く存在している。CP-55,940 および JWH-018 は、他の合成カンナビノイド誘導体の依存性および毒性の発現と構造の相関性を探る上で、標準品となり得る違法ドラッグであると考えられる。合成カンナビノイド誘導体の薬物依存性および毒性の発現における構造活性相関に関しては、更なる検討が必要である。

違法ドラッグとして流通している合成カンナビノイド誘導体は、稀少構造の差異が存在しても、類似した作用を示すことが明らかになった。こうした構造を有する薬物は、精神依存形成能を有する可能性があるため、その乱用の拡大には特に注意を要すると考えられる。

E. 結論

合成カンナビノイド誘導体である CP-47,497、CP-47,497-C8、CP-55,940 および JWH-018 の行動薬理学特性を検討した。CP-47,497 および CP-47,497-C8 は中枢興奮作用、CP-55,940 および JWH-018 は中枢抑制作用を示すことが明らかになった。条件付けにより、すべての薬物が報酬効果を示し、精神依存形成能を有することが明らかになった。また、これらの作用発現には、ドパミン神経系が関与していることが示された。

合成カンナビノイド誘導体による中枢作用と精神依存形成能の相関性から、中枢作用の発現用量を参考に CPP 試験を行うことにより、効率良く精神依存性を評価できると考えられる。脳組織内のモノアミンおよび関連代謝産物量の測定は簡便かつ高感度であり、違法ドラッグ（脱法ドラッグ）の特性を判断す

る生化学的マーカーとして有用である。合成カンナビノイド誘導体の乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内のドパミンおよびその代謝産物の変動が利用できると考えられる。脳内のドパミン代謝産物含量の増加は危険因子である。また、合成カンナビノイド誘導体は PPI 反応を減少させることから、感覚フィルター機能等に障害を及ぼす危険性を有することが示された。

合成カンナビノイド誘導体の細胞毒性の評価において、カンナビノイド受容体が発現している NG108-15 細胞による検討は、迅速かつ高感度に評価結果が得られ、有用な方法であると考えられる。

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、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。

本研究から、合成カンナビノイド誘導体である CP-47,497、CP-47,497-C8、CP-55,940 および JWH-018 は精神依存形成能を有し、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等の適切な対応が必要であると考えられる。

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.

- 3) Rösner P, Quednow B, Girreser U, Junge T.: Isomeric fluoro-methoxy-phenylalkylamines: a new series of controlled-substance analogues (designer drugs). *Forensic Sci Int.* 148: 143-156, 2005.
- 4) Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I., Luebbecke M., Wiggermann M., Ernst L. and Beuerle T.: Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 191: 58-63, 2009.
- 5) Franklin K.B.J., Paxinos G.: *The mouse brain in stereotaxic coordinates*, Academic Press, San Diego 1997.
- 6) Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I., Cabral G., Casellas P., Devane W.A., Felder C.C., Herkenham M., Mackie K., Martin B.R., Mechoulam R., Pertwee R.G.: International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 54:161-202, 2002.
- 7) Melvin L.S., Milne G.M., Johnson M.R., Subramaniam B., Wilken G.H. and Howlett A.C.: Structure-activity relationships for cannabinoid receptor-binding and analgesic activity: studies of bicyclic cannabinoid analogs. *Mol Pharmacol* 44: 1008-1015, 1993.
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) Powell SB, Zhou X, Geyer MA.: Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. *Behav Brain Res.* 204: 282-294, 2009.
- 11) Swerdlow NR, Weber M, Qu Y, Light GA, Braff DL. : Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl).* 199: 331-388, 2008.
- 12) Manera C., Tuccinardi T. and Martinelli A.: Indoles and related compounds as cannabinoid ligands. *Mini Rev Med Chem.* 8: 370-387, 2008.
- 13) 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.
- 14) White F.J., Kalivas P.W.: Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend.* 51: 141-153, 1998.
- 15) Ho BY, Zhao J.: Determination of the cannabinoid receptors in mouse x rat hybridoma NG108-15 cells and rat GH4C1 cells. *Neurosci Lett.* 212: 123-126, 1996.
- 16) Zimmermann U.S., Winkelmann P.R., Pilhatsch M., Nees J.A., Spanagel R. and Schulz K.: Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "spice gold". *Dtsch Arztebl Int.* 106: 464-467, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 船田正彦、鈴木 勉：安全性薬理試験マニュアル. 第 5 節 依存性試験 138-149, 2009.
- 2) 船田正彦：薬物依存性の評価法：基礎と応用. 実践行動薬理学. 113-122, 2010.

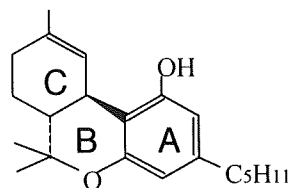
2. 学会発表

- 1) Funada M., Aoo N., Akitake Y., Wada K.: Involvement of dopamine system on psychostimulant-like properties of p-fluoroamphetamine in mice. College on problems of drug dependence (CPDD) 71th Annual scientific meeting, Reno, U.S.A. June 20-25 (2009).
- 2) 船田正彦, 青尾直也, 秋武義治, 和田清：大麻成分慢性処置によるメタンフェタミン報酬効果に及ぼす影響. 第 44 回日本アルコール薬物・医学会総会. 横浜. 9 月 9 日. 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

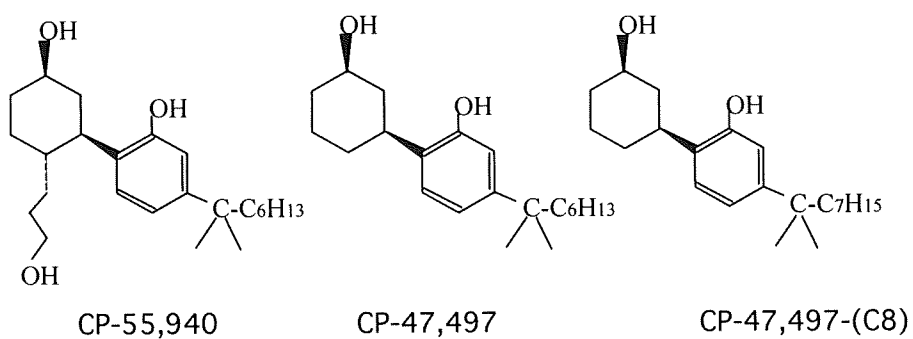
特許取得、実用新案登録、その他
特になし。

A) Classical cannabinoid誘導體



(-)-Δ⁹THC

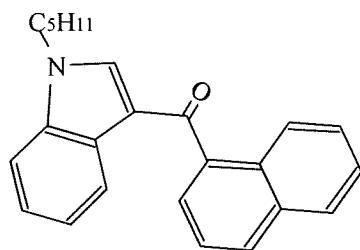
B) Nonclassical cannabinoid誘導體



CP-55,940

CP-47,497

CP-47,497-(C8)



JWH-018

Fig. 1. Chemical structures of CP-55,940, CP-47,497, CP-47,497-C8 and JWH-018.

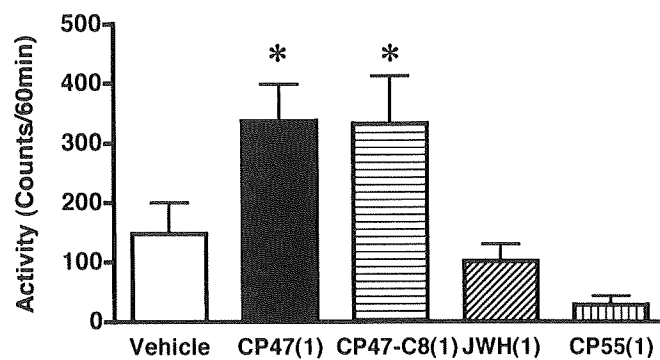


Fig. 2. Effect of acute treatment with synthetic cannabinoid receptor agonist on the locomotor activity in mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. of 14 animals for 60 min after CP-47,497 (CP47), CP-47,497-C8 (CP47-C8), JWH-018(JWH) or CP-55,940 (CP55) treatment.

*P<0.05 vs. vehicle-treated group.

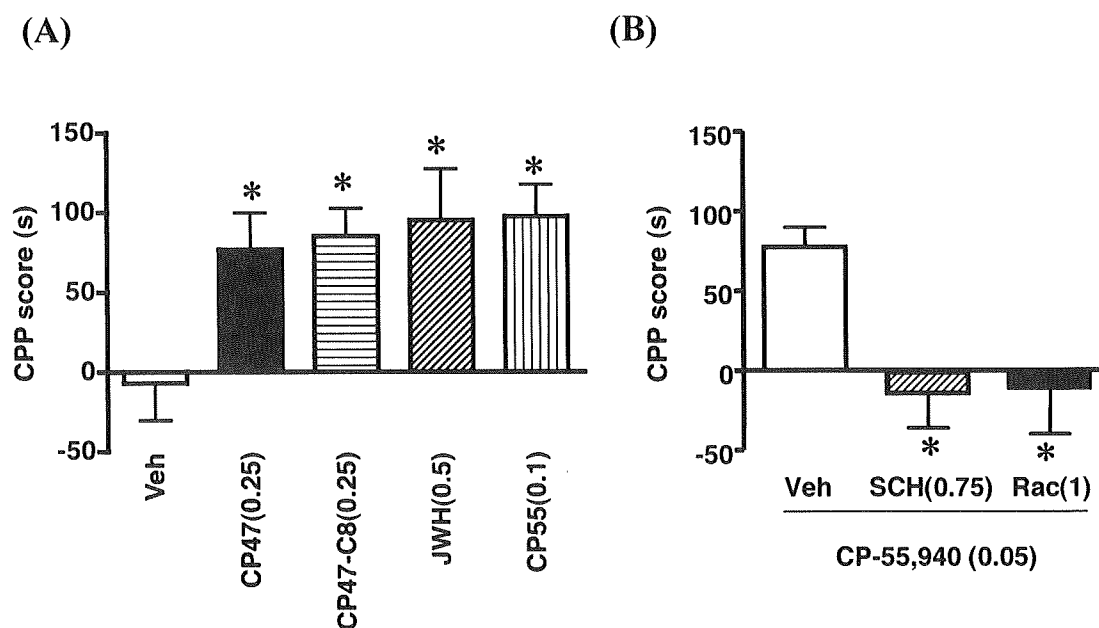


Fig. 3. (A) Effects of synthetic cannabinoid receptor agonists on place conditioning in mice. Place conditioning produced by CP-47,497 (CP47), CP-47,497-C8 (CP47-C8), JWH-018(JWH) or CP-55,940 (CP55). (B) Effect of pretreatment with a dopamine D1 receptor antagonists SCH23390 (SCH) or a dopamine D2 receptor antagonists raclopride (Rac) on the place conditioning produced by CP-55,940 in mice. For antagonist study, each antagonist was administered 10 min before treatment of CP-55,940. 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. vehicle (Veh)-treated group.

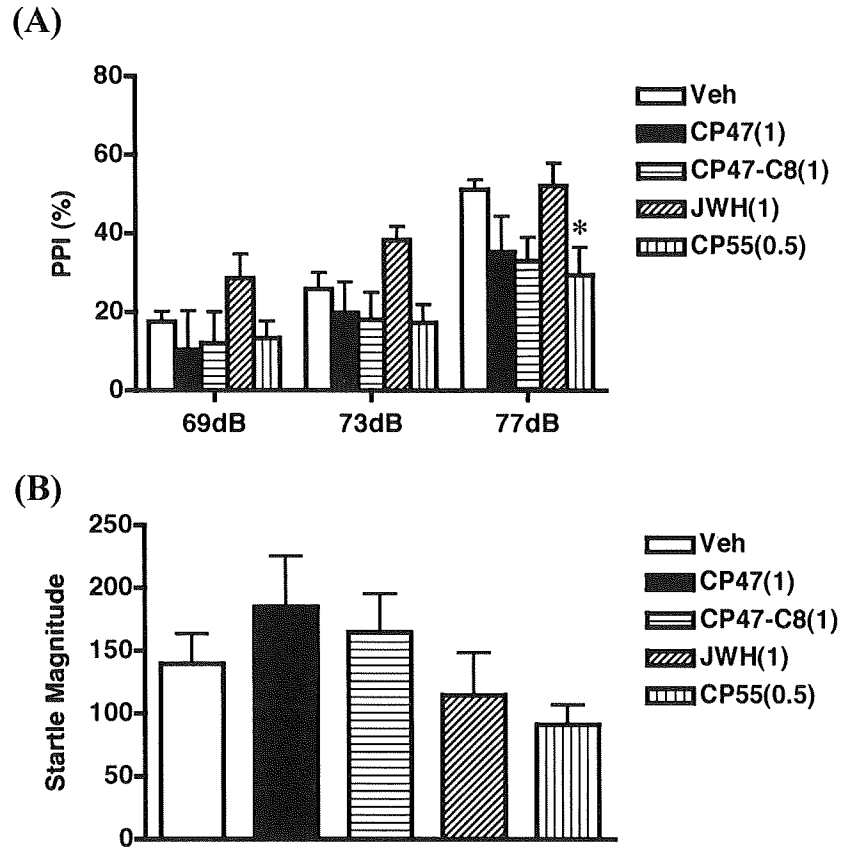
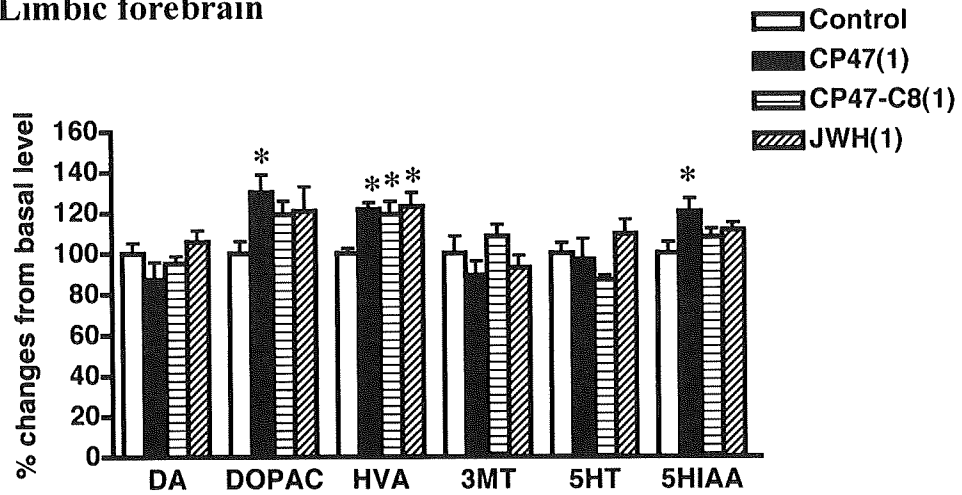


Fig. 4. Effects of synthetic cannabinoid receptor agonists on (A) prepulse inhibition (PPI) of the startle response at each of three prepulse levels (69, 73, and 77dB) and (B) acoustic startle response in mice. Mice were treated with CP-47,497 (CP47), CP-47,497-C8 (CP47-C8) or JWH-018(JWH) or CP-55,940 (CP55) 10 min before the PPI test. Each column represents the mean with S.E.M. of 5 - 9 animals.

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

(A) Limbic forebrain



(B) Midbrain

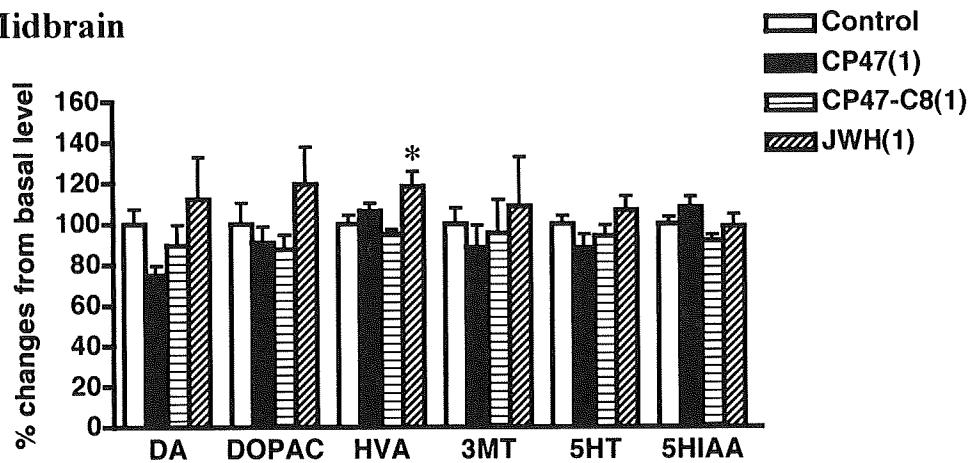


Fig. 5. Effects of synthetic cannabinoid receptor agonists on monoamine levels in the mouse limbic forebrain (A) and midbrain (B). Mice were sacrificed 30 min after CP-47,497 (1 mg/kg, i.p.), CP-47,497-C8 (1 mg/kg, i.p.) or JWH-018 (1 mg/kg, i.p.) or vehicle injection. The concentration of monoamines (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. Control group (vehicle-treated group).

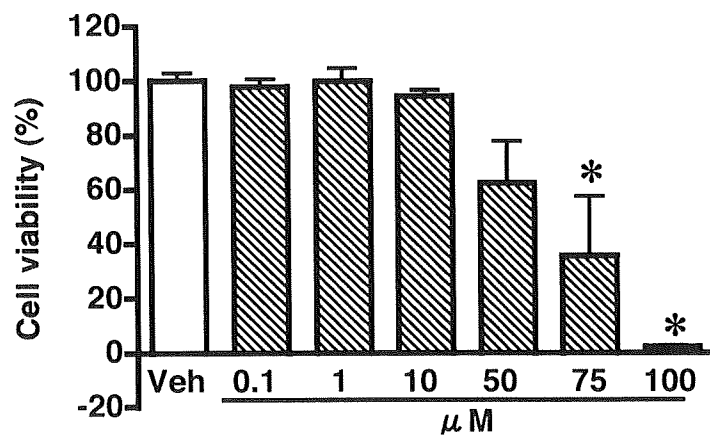


Fig. 6. Effect of synthetic cannabinoid receptor agonist CP-55,940 on NG108-15 cells. NG108-15 cells were plated at 96-well plate and evaluated for viability following 24 h exposure to CP-55,940. Data are expressed as percent of the 0.1% DMSO control, and are presented as means±SEM from six total wells analyzed across two independent experiments.

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

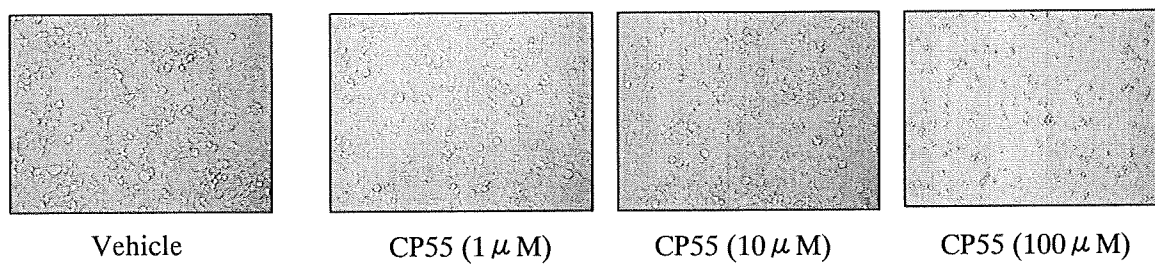


Fig. 7. Photographs of NG108-15 cells treated synthetic cannabinoid receptor agonist CP-55,940. NG108-15 cells were plated at 96-well plate and evaluated for viability following 24 h exposure to CP-55,940 or vehicle 0.1% DMSO.

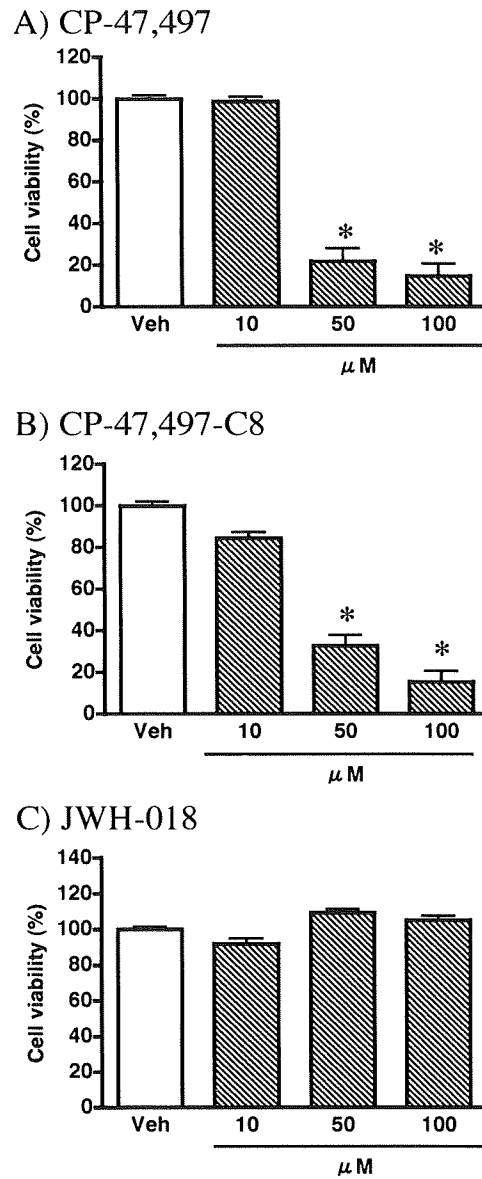


Fig. 8. Effect of synthetic cannabinoid receptor agonist, CP-47,497, P-47,497-C8 or JWH-018 on NG108-15 cells. NG108-15 cells were plated at 96-well plate and evaluated for viability following 24 h exposure to each drug. Data are expressed as percent of the 0.1% DMSO control, and are presented as means±SEM from six total wells analyzed across two independent experiments. *P<0.05 vs. vehicle (Veh)-treated group.

平成 21 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)
違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発症機序と乱用実態把握に関する研究
(H21-医薬-一般-031)

分担研究報告書

違法ドラッグの薬物弁別刺激特性：カンナビノイド誘導体の評価

分担研究者：秋武義治（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）
：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】

大麻の精神活性成分である Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) と薬理作用が類似した合成カンナビノイド誘導体が、違法ドラッグ(いわゆる脱法ドラッグ)として流通しており、その乱用が問題となっている。本研究では、薬物弁別実験を用いて、合成カンナビノイド誘導体である(-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl) cyclohexanol (CP-55,940)、5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497)、5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8) および 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018) について、それぞれ薬物弁別刺激効果を解析し、 Δ^9 -THC の効果と比較検討した。1) CP-55,940 を用いた薬物弁別実験の確立：CP-55,940 (0.1 mg/kg) および溶媒である生理食塩液により、FR10 スケジュールによる弁別訓練を実施した。CP-55,940 により、用量依存的に弁別刺激効果が認められたことから、CP-55,940 を標準薬とした薬物弁別の訓練条件が明らかになった。2) Δ^9 -THC の般化試験：CP-55,940 弁別獲得動物を用いて、 Δ^9 -THC (0.1-3 mg/kg) の般化試験を行った。 Δ^9 -THC は CP-55,940 と般化が認められ、類似の弁別刺激効果を有することが明らかになった。3) 合成カンナビノイド誘導体の般化試験：CP-55,940 弁別獲得動物を用いて、CP-47,497 (1 mg/kg)、CP-47,497-C8 (1 mg/kg) および JWH-018 (1 mg/kg) により般化試験を行った結果、すべての薬物において CP-55,940 と般化が認められた。このことから、CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 は CP-55,940 と類似の弁別刺激効果を有することが明らかになった。合成カンナビノイド誘導体は、 Δ^9 -THC と類似の自覚効果(薬理効果)を示すことから、乱用危険性を有することが確認された。

本研究では、合成カンナビノイド誘導体である CP-55,940 を標準薬とした、薬物弁別確立の訓練条件が明らかになった。さらに、違法ドラッグである合成カンナビノイド誘導体は、 Δ^9 -THC と類似の自覚効果(薬理効果)を有していることが明らかになった。CP-55,940 を標準薬(訓練薬)とした薬物弁別試験は、合成カンナビノイド誘導体の依存性評価に有効である。

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⁾。国内では覚せい剤である methamphetamine (MAP) に類似した違法ドラッグ 4-fluoroamphetamine (4FMP)、4-methoxymethamphetamine (PMMA) および大麻の精神活性成分である Δ^9 -tetrahydro-

cannabinol (Δ^9 -THC)と薬理作用が類似した合成カンナビノイド誘導体 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497)、5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8) および 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018)等の流通が確認されており、その乱用が問題となっている²⁾。

依存性薬物の評価は条件付け場所嗜好性試験法³⁾、自己投与試験法⁴⁾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を評価する手法である⁵⁾。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(薬理効果)と違法ドラッグの自覚効果(薬理効果)の類似性を評価することが可能である。この薬物弁別試験法は簡易かつ迅速に薬物の自覚効果を評価できるため、数多い違法ドラッグの特性を解析するために有用な方法であると考えられる⁶⁾。

合成カンナビノイド誘導体の評価においては、大麻の精神活性成分であり、麻薬に指定されている Δ^9 -THCを訓練薬として検討する方法が妥当であると考えられる。しかしながら、 Δ^9 -THCの物性は不安定であり、入手も容易ではない。取り扱いが簡便である特定の合成カンナビノイド誘導体を標準薬に設定することが必要である。そこで、カンナビノイド受容体作用薬として、その薬理学的特性の解析が進んでいる(-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl) cyclohexanol (CP-55,940)を訓練薬として弁別試験を行なった。

本研究では、カンナビノイド受容体作用薬であるCP-55,940を訓練薬物として、薬物弁別実験の確立を行い、 Δ^9 -THCと違法ドラッグである合成カンナビノイド誘導体の自覚効果(薬理効果)の類似性について比較検討を行った。

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：規制薬物として Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC、福岡大学薬学部：三島健一先生、藤原道弘先生より譲渡)、合成カンナビノイド誘導体として、(-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl) cyclohexanol (CP-55,940, Cayman Chem.)、5-(1,1-dimethyl-heptyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497, Cayman Chem.)、5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8、国立医薬品食品研究所：花尻瑠理先生、合田幸広先生より譲渡)および1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018, Cayman Chem.)を使用した。

1. CP-55,940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。実験には、マウス用 five hole poke operant chamber (MED-NP5M-D1、ニューロサイエンス社)を用いて、等間隔に位置する2カ所を反応有効holeとした(Fig. 1)。薬物弁別訓練は、薬物および溶媒ごとに、一方のholeのみ有効holeとして、FR10スケジュールで実施した。CP-55,940 (0.1 mg/kg, i.p.)および溶媒である生理食塩液は、訓練開始の15分前に投与し、訓練時間は15分間とした^{5,6)}。

般化試験は、2カ所を反応有効holeとして、薬物もしくは溶媒投与によるそれぞれのhole正選択率が80%以上を示す時に、「般化」と判断した。

2. CP-55,940訓練動物における Δ^9 -THCの弁別刺激効果

CP-55,940 (0.1 mg/kg)および溶媒である生

理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、 Δ^9 -THC の般化試験を行った。般化試験では、 Δ^9 -THC (0.3, 1, 2, 3 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. CP-55,940 訓練動物における合成カンナビノイド誘導体の般化試験

CP-55,940 (0.1 mg/kg)および溶媒である生理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、4FMP の般化試験を行った。般化試験では、CP-47,497 (1 mg/kg)、CP-47,497-C8 (1 mg/kg)、JWH-018 (1 mg/kg) および生理食塩液を試験開始の 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. CP-55,940 訓練動物における CP-55,940 の弁別刺激効果

CP-55,940 (0.1 mg/kg)および溶媒である生理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、CP-55,940 (0.01, 0.03, 0.06, 0.1 mg/kg) の弁別刺激効果について検討した。その結果、CP-55,940 は用量依存的に CP-55,940 hole を選択し、般化が認められた(Fig. 2)。また、CP-55,940 の般化が認められた用量において、15 分間の平均反応数は有意な影響は認められなかった (Fig. 2)。

2. CP-55,940 訓練動物における Δ^9 -THC の弁別刺激効果

CP-55,940 (0.1 mg/kg)および溶媒である生理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、 Δ^9 -THC (0.1, 1, 2, 3 mg/kg) の弁別刺激効果について検討した。その結果、 Δ^9 -THC は用量依存的に CP-55,940 hole を選択し、般化が認められた(Fig. 3)。また、 Δ^9 -THC の般化が認められた用量において、15 分間の平均反応数は有意な影響は認められなかった (Fig. 3)。

3. CP-55,940 訓練動物における合成カンナビノイド誘導体の般化試験

CP-55,940 (0.1 mg/kg)および溶媒である生理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、CP-47,497 (1 mg/kg)、CP-47,497-C8 (1 mg/kg) および JWH-018(1 mg/kg) の弁別刺激効果について検討した。その結果、CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018 は CP-55,940 hole を選択し、般化が認められた(Fig. 4)。また、CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018 の般化が認められた用量において、15 分間の平均反応数は有意な影響は認められなかった (Fig. 4)。

D. 考察

違法ドラッグとして、その流通が確認されている合成カンナビノイド誘導体の依存性評価のために、薬物弁別試験法による行動解析を行った。合成カンナビノイド誘導体の評価においては、大麻の精神活性成分であり、麻薬に指定されている Δ^9 -THC を訓練薬として検討する方法が妥当であると考えられる。しかしながら、 Δ^9 -THC の化学物質としての安定性や入手可能性等を考慮して、特定の合成カンナビノイド誘導体を標準薬に設定する必要がある。そこで、カンナビノイド受容体作用薬として、その薬理学的特性の解析が進んでいる CP-55,940 を訓練薬として弁別試験を行なった。

本研究では、CP-55,940 の弁別刺激効果獲得のための実験条件の検討を行った。CP-55,940 による弁別獲得のための訓練は、摂餌制限下、CP-55,940 (0.1 mg/kg)を投与し、FR10 スケジュールにより実施した。CP-55,940 により、用量依存的な弁別刺激効果が認められた。この時、15 分間の平均反応数は安定しており、薬物による運動活性への影響はないことが確認された。この結果は、ラットを用いて CP-55,940 の弁別刺激効果の評価を行っている先行研究と同様の結果であった⁷⁾。これらのことから、マウスを用いて、カンナビ

ノイド受容体作用薬である CP-55,940 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。CP-55,940 および生理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、 Δ^9 -THC の般化試験を行った結果、用量依存的な般化が認められた。すなわち、 Δ^9 -THC は CP-55,940 と類似の弁別刺激特性を有することが明らかになった。麻薬である Δ^9 -THC と CP-55,940 が類似の感覚効果を有することから、CP-55,940 を標準薬として、他の合成カンナビノイド誘導体の麻薬類似の感覚効果について解析が可能であると考えられる。

CP-55,940 および生理食塩液で薬物弁別訓練を行った動物を用いて、合成カンナビノイド誘導体 CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 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。すなわち、合成カンナビノイド誘導体 CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 は、CP-55,940 と類似の弁別刺激効果を有することが明らかになった。これらの結果から、合成カンナビノイド誘導体は、 Δ^9 -THC と類似の自覚効果(薬理効果)を示すことから、乱用危険性を有することが確認された。

本研究では、合成カンナビノイド誘導体である CP-55,940 を標準薬とした、薬物弁別確立の訓練条件が明らかになった。さらに、違法ドラッグである合成カンナビノイド誘導体は、 Δ^9 -THC と類似の自覚効果(薬理効果)を有していることが明らかになった。CP-55,940 を標準薬(訓練薬)とした薬物弁別試験は、合成カンナビノイド誘導体の依存性評価に有効である。

E. 結論

カンナビノイド受容体作用薬である CP-55,940 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、大麻成分で麻薬に指定されている Δ^9 -THC、合成カンナビノイド誘導体である CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 は、CP-55,940 と類似の自

覚効果(薬理効果)を有していることが明らかになった。合成カンナビノイド誘導体 CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 は大麻の精神活性成分であり、麻薬に指定されている Δ^9 -THC 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。

これらの結果から、薬物弁別試験法は規制されている薬物の薬理効果を標準とすることで、規制薬物と違法ドラッグの薬理効果の類似性を評価することが可能であることが明らかになった。さらに、薬物弁別試験法は、数多い違法ドラッグの自覚効果を迅速に評価できるため、規制のための科学的データの収集に適していると考えられる。

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) Lindigkeit R., Boehme A., Eiserloh I., Luebbecke M., Wiggermann M., Ernst L. and Beuerle T.: Spice: a never ending story? *Forensic Sci Int.* 191: 58-63, 2009.
- 3) 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.
- 4) Deneau G., Ynagita T., Seevera MH.: Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia*, 16(1): 30-48, 1969.
- 5) 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.

- 6) 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.
- 7) Wiley JL, Barrett RL, Lowe J, Balster RL, Martin BR: Discriminative stimulus effects of CP 55,940 and structurally dissimilar cannabinoids in rats. *34: 669-676, 1995.*

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

- 1) Funada M., Aoo N., Akitake Y., Wada K.: Involvement of dopamine system on psychostimulant-like properties of p-fluoroamphetamine in mice. College on problems of drug dependence (CPDD) 71th Annual scientific meeting, Reno, U.S.A. June 20-25 (2009).
- 2) 船田正彦, 青尾直也, 秋武義治, 和田 清: 大麻成分慢性処置によるメタンフェタミン報酬効果に及ぼす影響. 第 44 回日本アルコール薬物・医学会総会. 横浜. 9 月 9 日. 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特になし

実用新案登録

特になし

その他

特になし

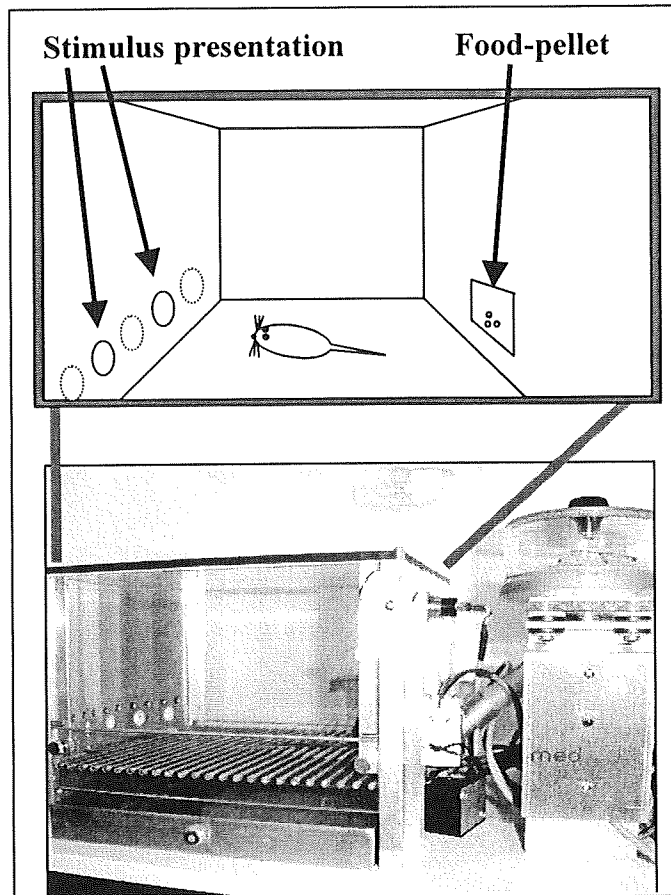


Fig. 1. Schematic diagram showing the hole configuration of five-hole poke operant chamber.

CP-55,940

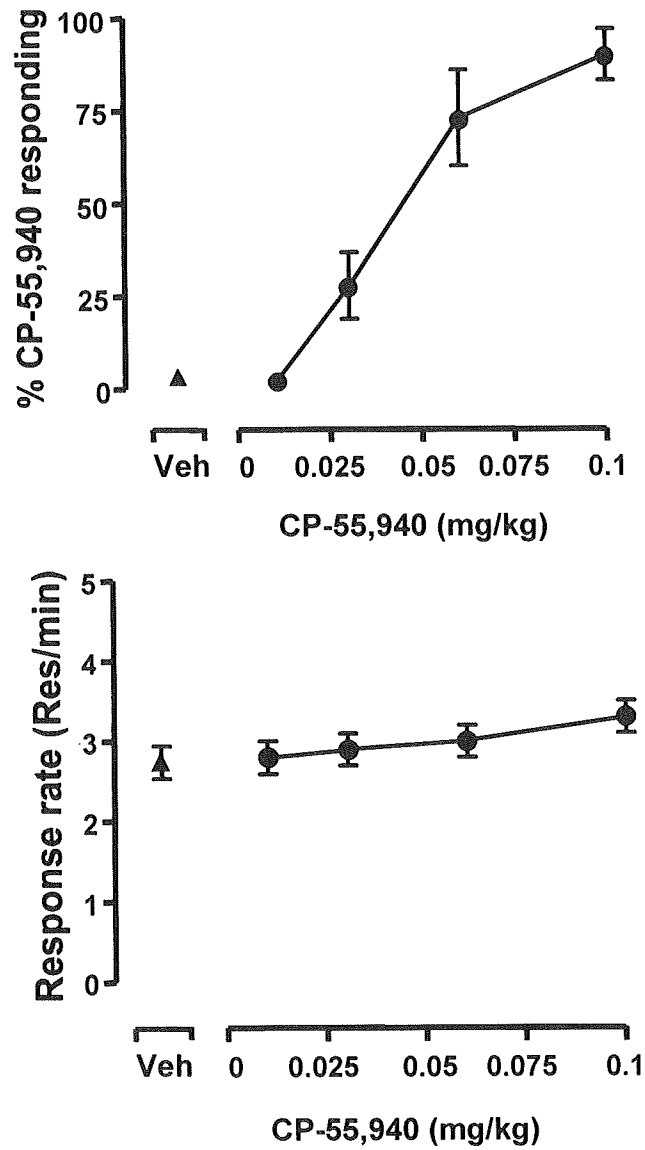


Fig. 2. Results of generalization test in mice ($n=12$) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses CP-55,940. The animal's response rates are shown in the lower panel. *Response rate was significantly ($p<0.05$) different from the saline control response rate.

Δ^9 -THC

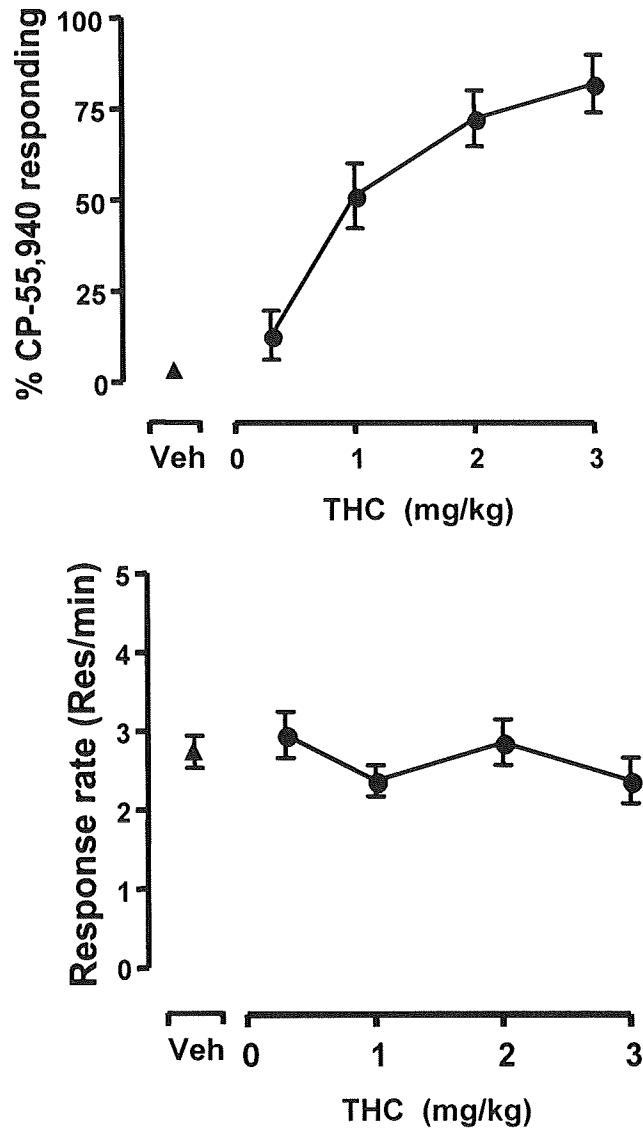


Fig. 3. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses Δ^9 -THC. The animal's response rates are shown in the lower panel.

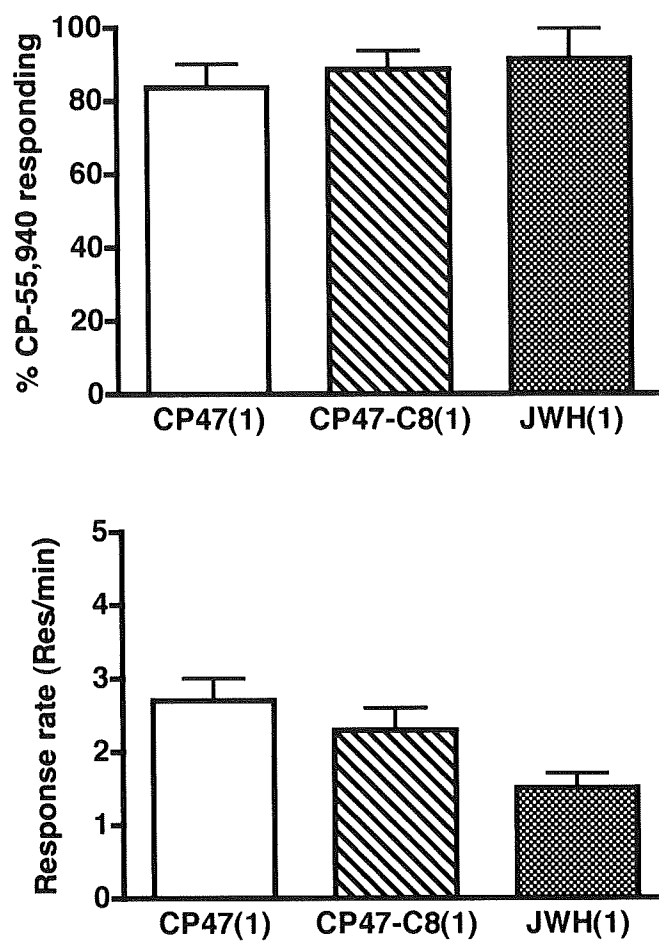


Fig.4. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean (\pm SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses CP-47,497, CP-47,497-C8 or JWH-018. The animal's response rates are shown in the lower panel.