

Fig. 1. Chemical structures of delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), (-)-cis-3-[2-Hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexanol (CP-55,940), 4-ethylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-210) and (4-methoxyphenyl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl) methanone (RCS-4).

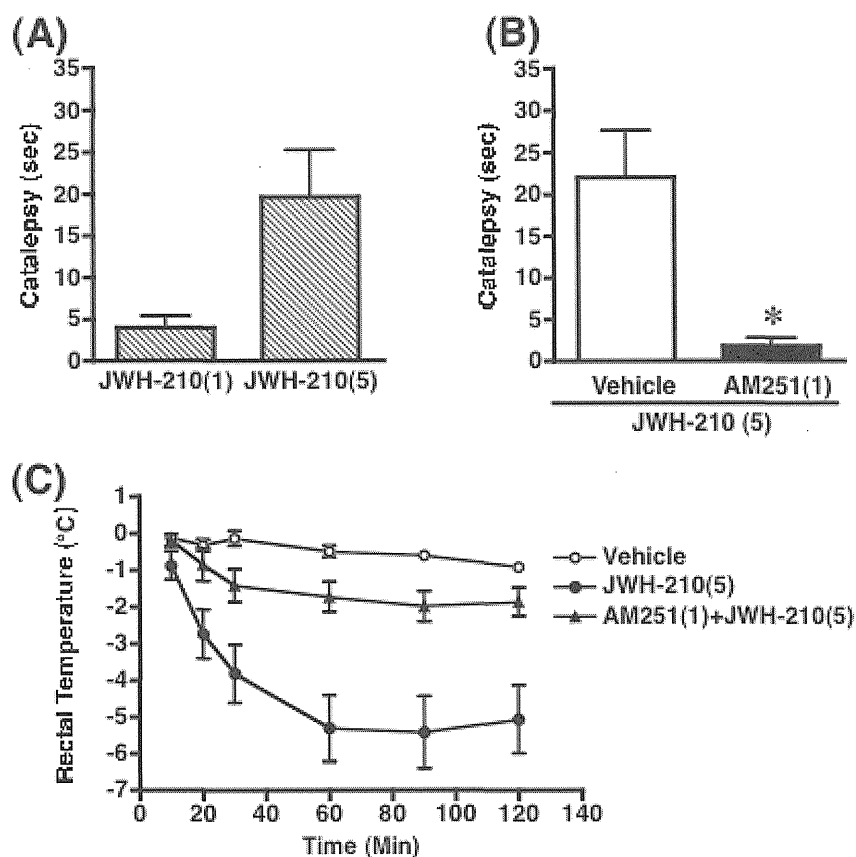


Fig. 2. Effects of synthetic cannabinoids on general behavior and rectal temperature in mice. (A) The incidence of immobility, evaluated with the forelimbs placed on a standard horizontal bar (4.5cm high). (B) Effect of pretreatment with a CB1 receptor antagonist AM251 on JWH-210-induced immobility in mice. For antagonist study, AM251 (1 mg/kg) was administered 15 min before treatment of JWH-210 (5 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 animals. (C) Effect of pretreatment with a CB1 receptor antagonist AM251 on JWH-210-induced hypothermia in mice. For antagonist study, AM251 (1 mg/kg) was administered 15 min before treatment of JWH-210 (5 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 animals. \*P<0.05 vs. vehicle group.

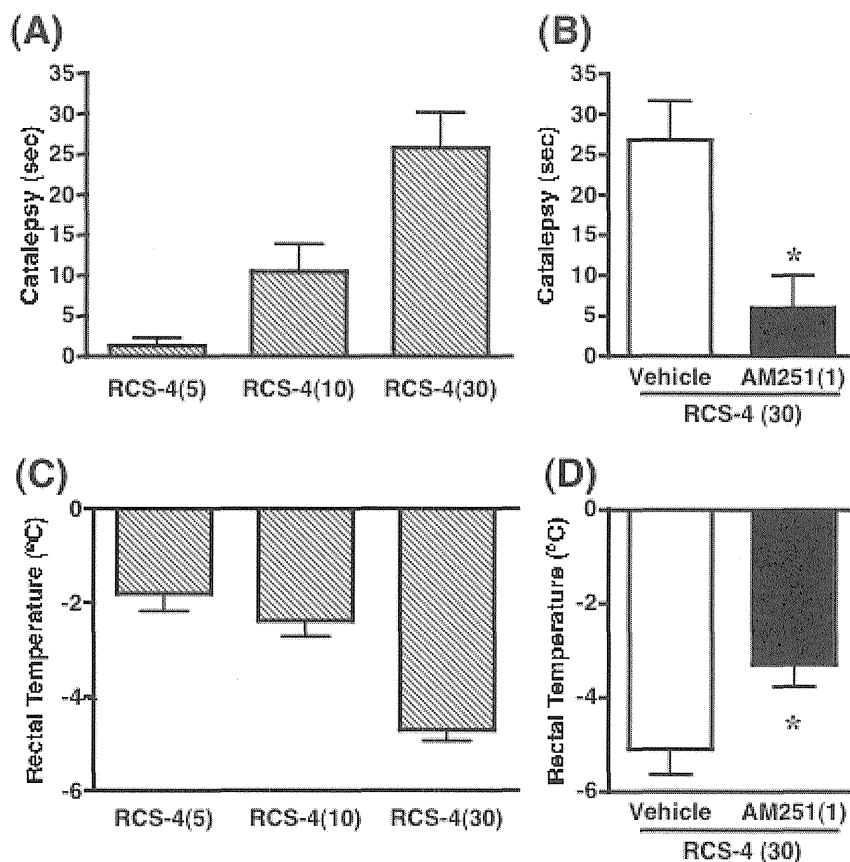


Fig. 3. Effects of synthetic cannabinoids on general behavior and rectal temperature in mice. (A) The incidence of immobility, evaluated with the forelimbs placed on a standard horizontal bar (4.5cm high). (B) Effect of pretreatment with a CB1 receptor antagonist AM251 on RCS-4-induced immobility in mice. For antagonist study, AM251 (1 mg/kg) was administered 15 min before treatment of RCS-4 (30 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 animals. (C, D) Effect of pretreatment with a CB1 receptor antagonist AM251 on RCS-4-induced hypothermia in mice. For antagonist study, AM251 (1 mg/kg) was administered 15 min before treatment of RCS-4 (30 mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 animals. \*P<0.05 vs. vehicle group.

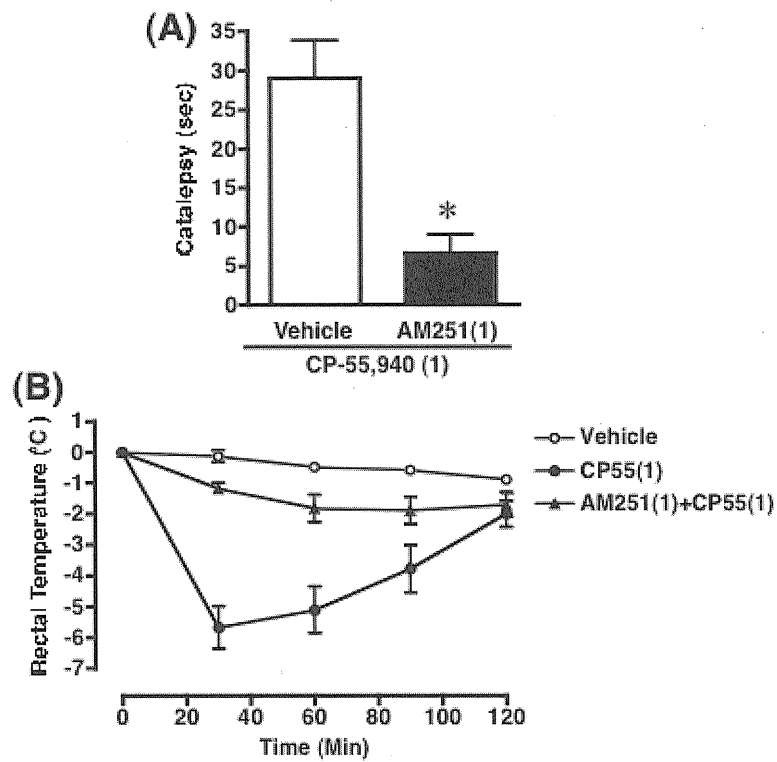


Fig. 4. Effects of synthetic cannabinoids on general behavior and rectal temperature in mice. (A) The incidence of immobility, evaluated with the forelimbs placed on a standard horizontal bar (4.5cm high). Effect of pretreatment with a CB1 receptor antagonist AM251 on CP-55,940-induced immobility in mice. For antagonist study, AM251 (1 mg/kg) was administered 15 min before treatment of CP-55,940 (1mg/kg). Each column represents the mean with S.E.M. of 10 animals. (B) Effect of pretreatment with a CB1 receptor antagonist AM251 on CP-55,940-induced hypothermia in mice. For antagonist study, AM251 (1 mg/kg) was administered 15 min before treatment of CP-55,940 (1 mg/kg). Each plot represents the mean with S.E.M. of 10 animals. \*P<0.05 vs. vehicle group.

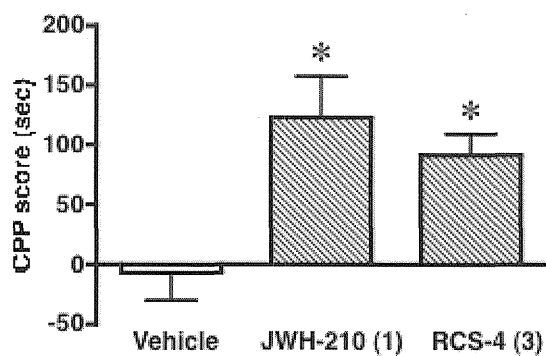


Fig. 5. Effects of synthetic cannabinoids on place conditioning in mice. Place conditioning produced by JWH-210 or RCS-4. Conditioning sessions (3 for drug; 3 for saline) were conducted. On day 7, test of conditioning was performed. Conditioning scores (CPP score) represent the time spent in the drug-paired place minus the time spent in the saline-paired place. Each column represents the mean with S.E.M. of 12 animals. \* $P < 0.05$  vs. vehicle-treated group.

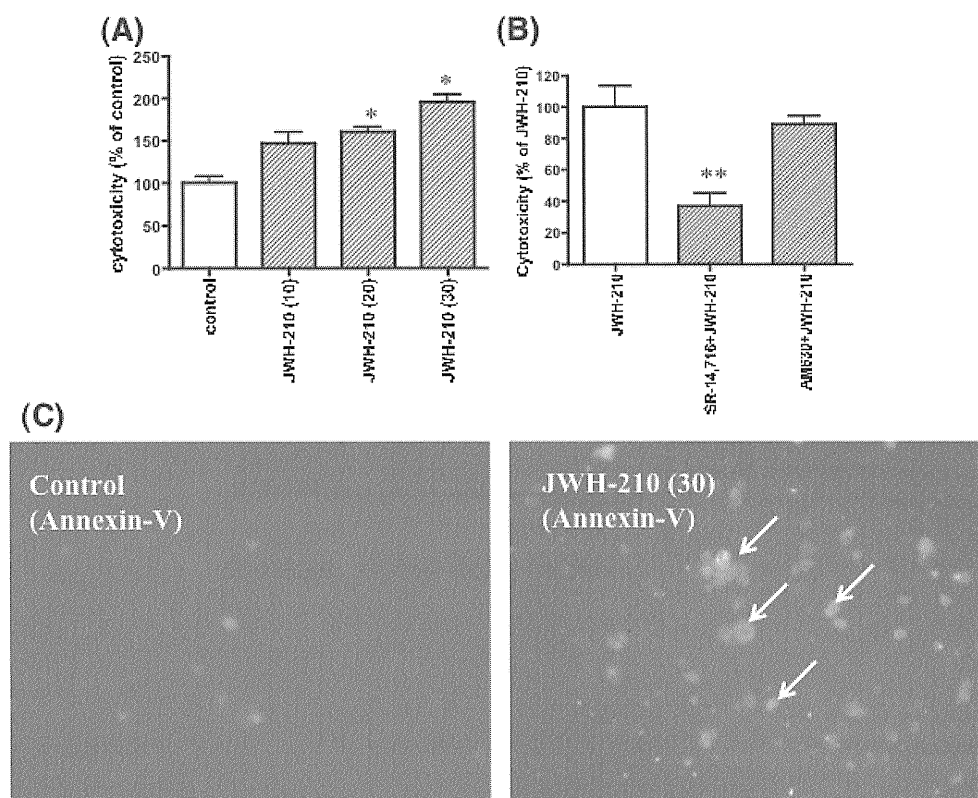


Fig. 6. Effect of synthetic cannabinoid receptor agonist JWH-210 on NG108-15 cells. (A) NG108-15 cells were plated at 96-well plate and evaluated for toxicity following 5 h exposure to JWH-210 (10-30  $\mu$ M). (B) Pretreatment with selective CB1 receptor antagonist AM251 (20  $\mu$ M) or selective CB2 receptor antagonist AM630 (20  $\mu$ M) was given 5 min prior to CP-55,940. Data are expressed as percent of the 0.1% DMSO control, and are presented as means $\pm$ SEM from six total wells analyzed across two independent experiments. (C) Photographs of NG108-15 cells treated synthetic cannabinoid receptor agonist JWH-210 (30  $\mu$ M). Apoptotic cells can be directly detected through their staining with fluorochrome-conjugated Annexin V. Dead cells are stained with both Annexin V and PI, whereas viable cells cannot be stained with either. \* $P$ <0.05 vs. vehicle-treated group. \*\* $P$ <0.01 vs. JWH-210-treated group.

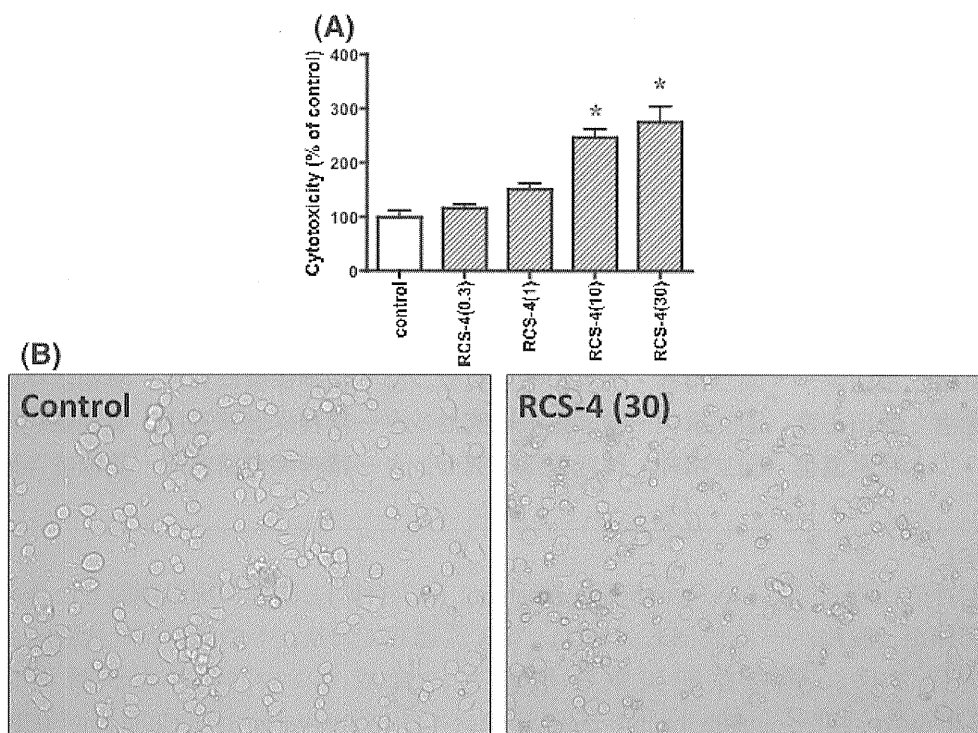


Fig. 7. Effect of synthetic cannabinoid receptor agonist RCS-4 on NG108-15 cells. (A) NG108-15 cells were plated at 96-well plate and evaluated for toxicity following 5 h exposure to RCS-4 (0.3-30  $\mu$ M). Data are expressed as percent of the 0.1% DMSO control, and are presented as means $\pm$ SEM from six total wells analyzed across two independent experiments. (B) Photographs of NG108-15 cells treated synthetic cannabinoid receptor agonist RCS-4 (30  $\mu$ M). \*P<0.05 vs. vehicle-treated group.

平成 23 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

合成カンナビノイドの薬物弁別刺激特性：カンナビノイド受容体の役割

分担研究者：富山健一（国立精神・神経医療研究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・神経医療研究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・神経医療研究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  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) と薬理作用が類似した合成カンナビノイド誘導体が、脱法ハーブ(脱法ドラッグ)として流通しており、その乱用が社会問題となっている。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)、2-(2-chlorophenyl)-1-(1-pentylindol-3-yl)ethanone (JWH-203)、4-ethylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-210)、2-(4-methoxyphenyl)-1-(1-pentyl-indol-3-yl)methanone (RCS-4) について、それぞれの薬物弁別刺激効果を解析し、 $\Delta^9$ -THC の効果と比較検討した。また、合成カンナビノイド誘導体の薬理作用は、カンナビノイド受容体を介して起るものと考えられることから、カンナビノイド受容体拮抗薬を併用した薬物弁別刺激効果発現の有無についても検討した。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)  $\Delta^9$ -THC の般化試験：CP-55,940 弁別獲得動物を用いて、 $\Delta^9$ -THC (0.1-3 mg/kg) の般化試験を行った。 $\Delta^9$ -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、CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SR-141,716 (1 mg/kg) を前処置した動物に、CP-55,940 (0.1 mg/kg)、JWH-203 (1 mg/kg)、JWH-210 (1 mg/kg) を投与し般化試験を行った。その結果、CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SR-141,716 において CP-55,940、JWH-203 および JWH-210 の弁別刺激効果が有意に抑制された。このことから、合成カンナビノイド誘導体 CP-55,940、JWH-203 および JWH-210 は CB<sub>1</sub> 受容体を介してその効果が発現すると示唆された。合成カンナビノイド誘導体は、 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -THC と類似の自覚効果（薬理効果）を有しており、その効果発現には CB<sub>1</sub> 受容体が関与していることが示唆された。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<sup>1)</sup>。国内では大麻の精神活性成分である $\Delta^9$ -tetrahydro-cannabinol ( $\Delta^9$ -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)等が乾燥した植物片に添加されて、合成ハーブ「Spice」等の名称で流通しており、その乱用が問題となっている<sup>2)</sup>。

$\Delta^9$ -THC は、カンナビノイド受容体 (CB 受容体)と結合し様々な薬理効果を発現する。CB<sub>1</sub>受容体と CB<sub>2</sub>受容体の2つの異なる CB 受容体が同定されており<sup>3)</sup>、主に脳組織に存在する CB<sub>1</sub>受容体を介して $\Delta^9$ -THC の精神薬理作用が発現すると考えられている<sup>4)</sup>。合成カンナビノイド誘導体は、CB 受容体作用薬として合成されており、その薬理作用の発現は、 $\Delta^9$ -THC と同様に CB<sub>1</sub>受容体または CB<sub>2</sub>受容体を介するものと考えられる。

依存性薬物の評価は条件付け場所嗜好性試験法<sup>5)</sup>、自己投与試験法<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

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 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -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 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、 $\Delta^9$ -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。CP-55,940 の弁別刺激効果を獲得した訓練動物を用いて、合成カンナビノイド誘導体 JWH-203、JWH-210 および RCS-4 を用いた般化試験を行った。また、合成カンナビノイド誘導体の薬理効果発現の機序解析のために、CB<sub>1</sub>受容体拮抗薬 SR-141,716 を併用した般化試験を行った。

## 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 $\Delta^9$ -tetrahydro-cannabinol ( $\Delta^9$ -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、CP-55,940、JWH-203、JWH-210、RCS-4 (Cayman Chem.)、CB<sub>1</sub>受容体拮抗薬 SR-141,716 (Tocris Bioscience) 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<sup>5,6)</sup>。

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」したと判断した。

## 2. CP-55,940 訓練動物における $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -THC の般化試験を行った。般化試験では、 $\Delta^9$ -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およびカンナビノイド受容体作用薬の般化試験

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、CB<sub>1</sub> 受容体作用薬 JWH-203、JWH-210、RCS-4 (3 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。CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SR-141,716 (1 mg/kg) を腹腔内投与し、15 分間静置した後に CP-55,940 (0.1 mg/kg) を皮下投与し、その 15 分後に試験を行った。また、それぞれの試験時間は 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 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -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、JWH-203、JWH-210、RCS-4 および SR-141,716 (1 mg/kg) と CP-55,940 (0.1 mg/kg) の併用における、それぞれの弁別刺激効果について検討した。JWH-203、JWH-210 および RCS-4 は、CP-55,940 hole を選択し、般化が認められた (Fig. 4-6)。また、JWH-203、JWH-210 および RCS-4 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. 4-6)。

SR-141,716 において CP-55,940、JWH-203、JWH-210 および RCS-4 の弁別刺激効果は有意に抑制された (Fig. 7)。また、SR-141,716 とこれら合成カンナビノイド誘導体の併用試験において、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. 7)。

## D. 考察

違法ドラッグ(脱法ドラッグ)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 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -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<sup>8)</sup>。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、 $\Delta^9$ -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、 $\Delta^9$ -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 $\Delta^9$ -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JWH-203、JWH-210およびRCS-4を用いた般化試験を行った結果、WH-203、JWH-210およびRCS-4はCP-55,940と般化が

認められた。CP-55,940の薬物弁別刺激効果を獲得した動物にCB<sub>1</sub>受容体拮抗薬SR-141,716を併用した般化試験を行った結果、CB<sub>1</sub>受容体拮抗薬SR-141,716においてCP-55,940、JWH-203、JWH-210およびRCS-4の弁別刺激効果が有意に抑制された。これらの結果から、合成カンナビノイド誘導体CP-55,940および評価を行った3種類の合成カンナビノイド誘導体はCB<sub>1</sub>受容体を介してその精神作用効果が発現すると示唆された。これらの結果から、CB<sub>1</sub>受容体に選択性の高い合成カンナビノイド誘導体は、 $\Delta^9$ -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。また、今回評価を行った合成カンナビノイド誘導体CP-55,940はnon-classical cannabinoidsに分類されるcyclohexylphenol類の化合物である<sup>9)</sup>。一方で、JWH-203、JWH-210およびRCS-4は $\Delta^9$ -THCなどのclassical cannabinoidsやCP-55,940などのnon-classical cannabinoidsとは異なった構造を持ちaminoalkylindolesに分類される<sup>10)</sup>。さらにJWH-203、JWH-210およびRCS-4は、phenylacetylindolesとnaphthoylindolesを組み合わせたJWH-203、naphthoylindolesを基本骨格とするJWH-210およびnaphthylmethylindolesとbenzoylindolesを組み合わせたRCS-4のように同じaminoalkylindoles類であるが化学構造の組み合わせが異なる合成カンナビノイド誘導体である。よってこれら合成カンナビノイド誘導体は、CP-55,940を基本訓練薬とした薬物弁別試験において全て一様に般化を認めたことから、基本構造の異なる合成カンナビノイド誘導体においてもCB<sub>1</sub>受容体を介してその精神作用効果が発現する化合物は、問題なく評価が可能であると考えられる。

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、 $\Delta^9$ -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  $\Delta^9$ -THC 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の中でも、CB<sub>1</sub> 受容体に選択性の高い合成カンナビノイド誘導体は大麻の精神活性成分であり、麻薬に指定されている  $\Delta^9$ -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) Munro S., Thomas K. L., Abu-Shaar M.: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 365: 61-65, 1993.
- 5) Devane WA., Dysarz FA., 3rd, Johnson MR., Melvin, LS., Howlett A. C.: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 34: 605-613, 1998.
- 6) Deneau G., Ynagita T., Seevera MH.: Self-administration of psychoactive substances by the monkey. *Psychopharmacologia*, 16(1): 30-48, 1969.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Compton DR., Johnson MR., Melvin LS., Martin BR.: Pharmacological profile of a series of bicyclic cannabinoid analogs: classification as cannabimimetic agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 260:201-209, 1992.
- 10) Aung MM., Griffin G., Huffman JW.:

Influence of the N-1 alkyl chain length of cannabimimetic indoles upon CB1 and CB2 receptor binding. Drug Alcohol Depend. 60:133-140, 2000.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) K. Tomiyama, M. Funada. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: the role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. Toxicol Lett. 207(1): 12-17, 2011.

##### 2. 学会発表

- 1) 船田正彦、富山健一、和田清、薬物依存性および毒性の評価法: 合成カンナビノイドの特性、第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 2011年、9月2-3日.
- 2) 富山健一、船田正彦、和田清、JWH-203 および JWH-210 の弁別刺激特性並びに細胞毒性の評価. 平成 23 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. 2011 年、10 月 13-15 日.
- 3) 船田正彦、富山健一、青尾直也、秋武義治、三島健一、藤原道弘、和田清、合成カンナビノイド誘導体の薬物依存性と細胞毒性の評価. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本精神神経薬理学会. 仙台. 2010 年、9 月 15-17 日.
- 4) 富山健一、船田正彦、和田 清: カンナビノイド受容体作用薬の弁別刺激特性と細胞毒性. 平成 22 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. 小倉. 2010 年 10 月 7-9 日.

#### 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

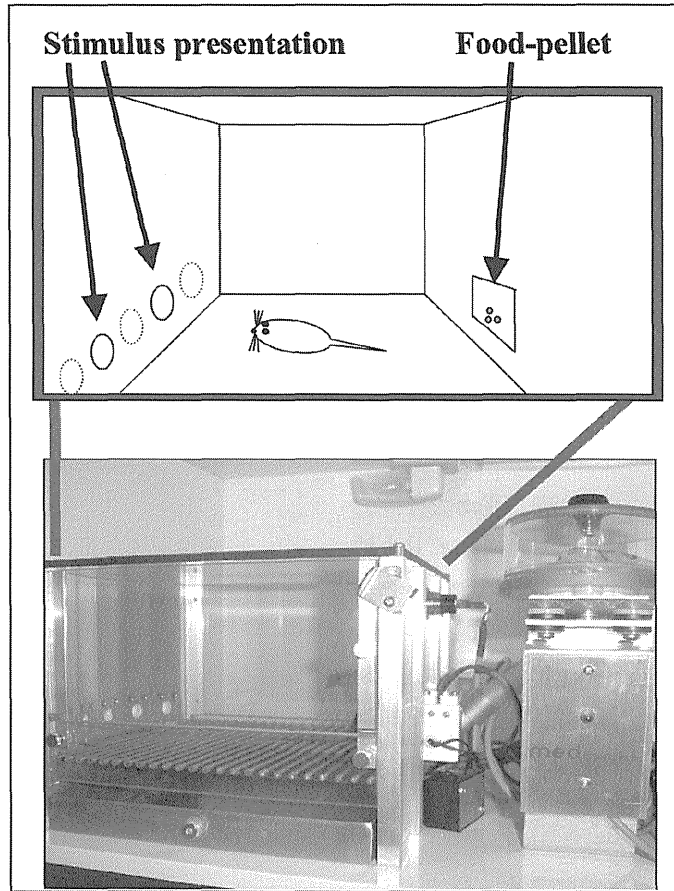


Fig. 1. Schematic diagram showing the hole configuration of five-hole poke operant chamber.

## CP-55,940

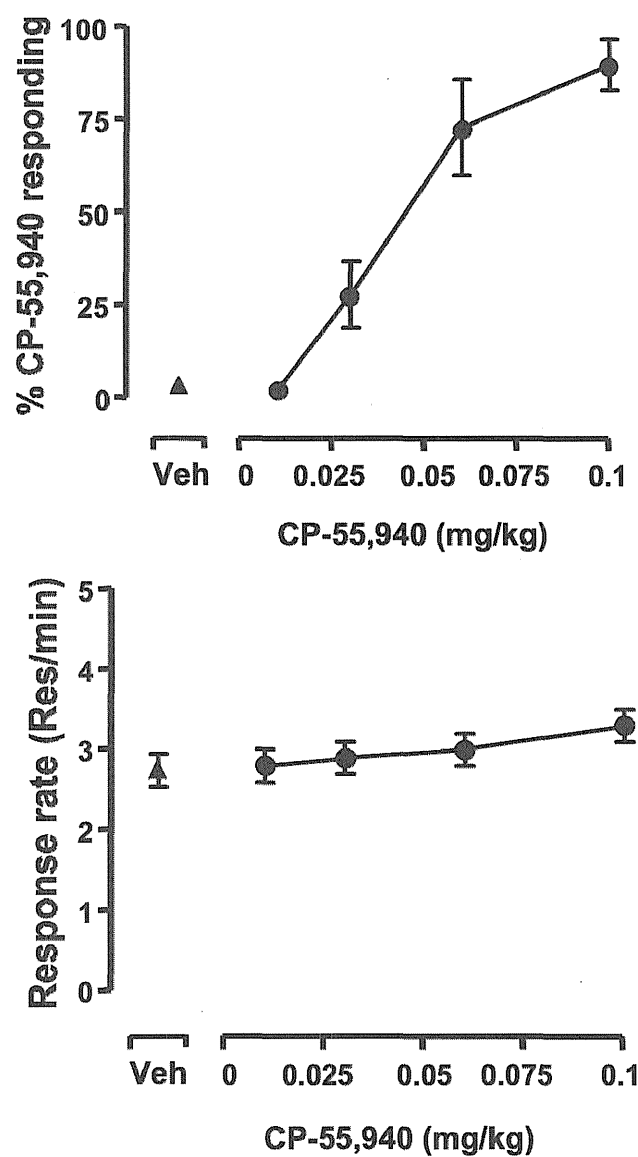


Fig. 2. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses CP-55,940. The animal's response rates are shown in the lower panel. \*Response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

## $\Delta^9$ -THC

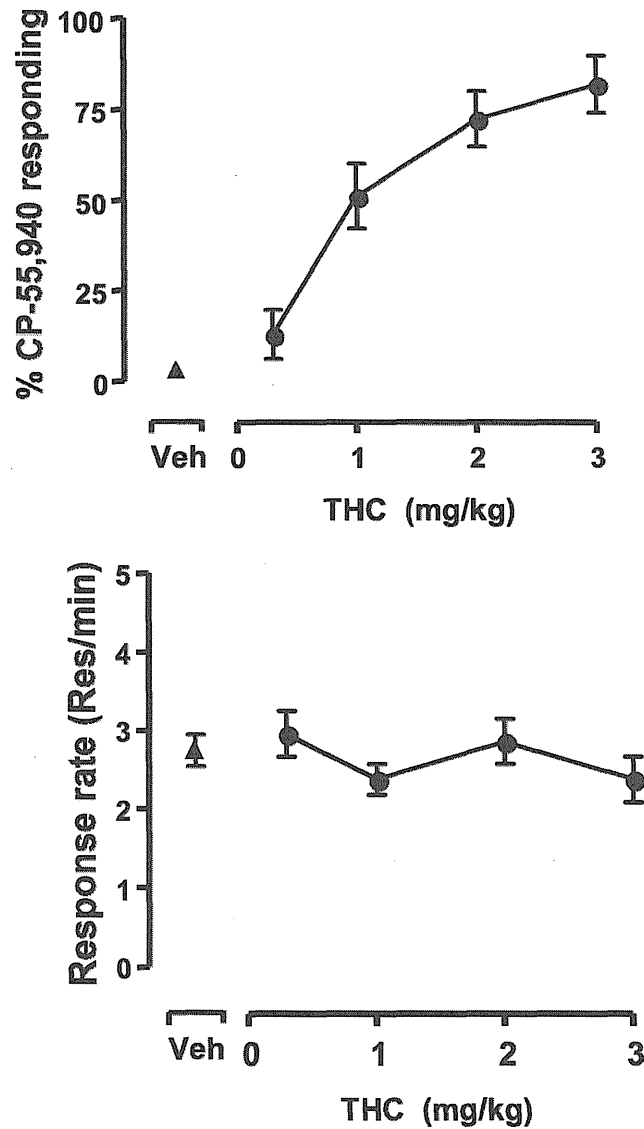


Fig. 3. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses  $\Delta^9$ -THC. The animal's response rates are shown in the lower panel.



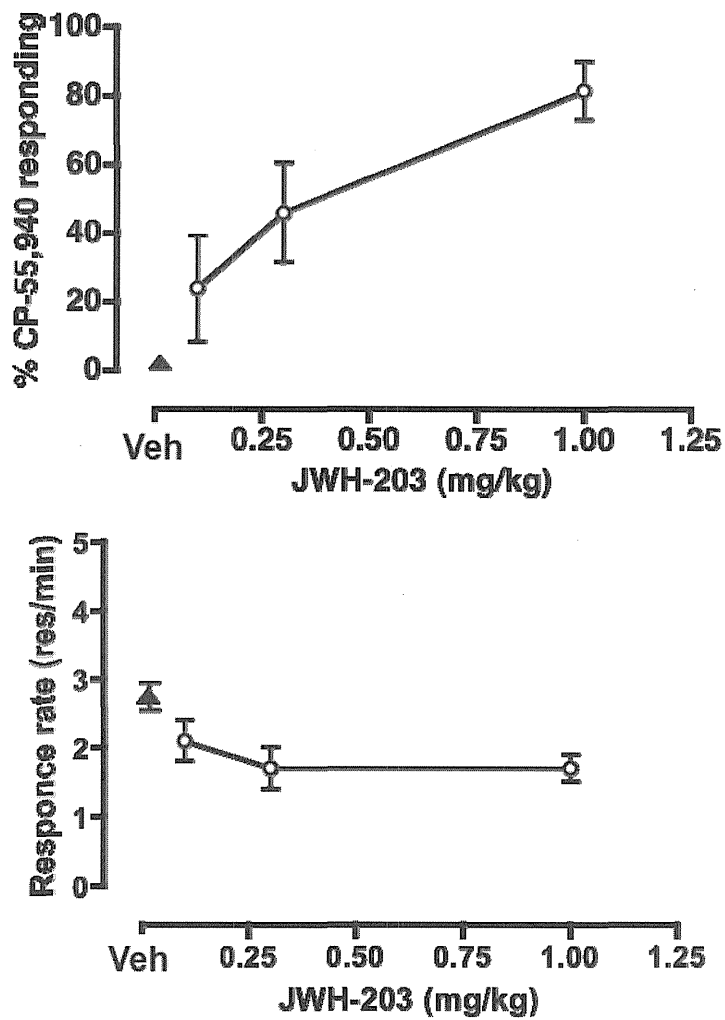


Fig.4. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses JWH-203. The animal's response rates are shown in the lower panel.

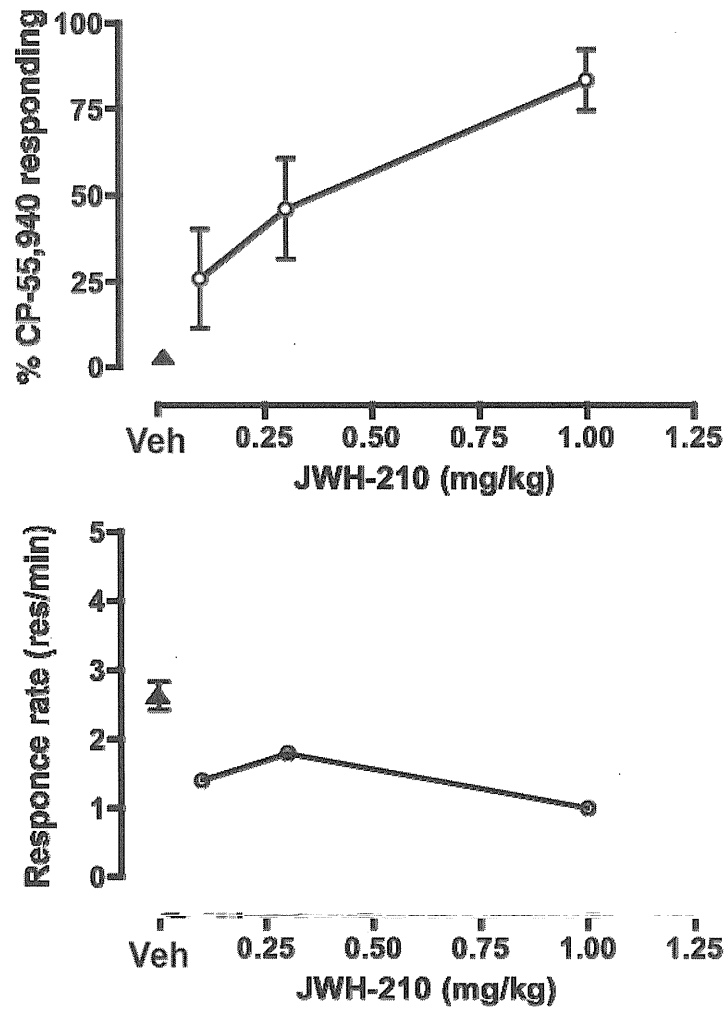


Fig.5. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses JWH-203. Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of dose CP-55,940 (0.1 mg/kg). The animal's response rates are shown in the lower panel.

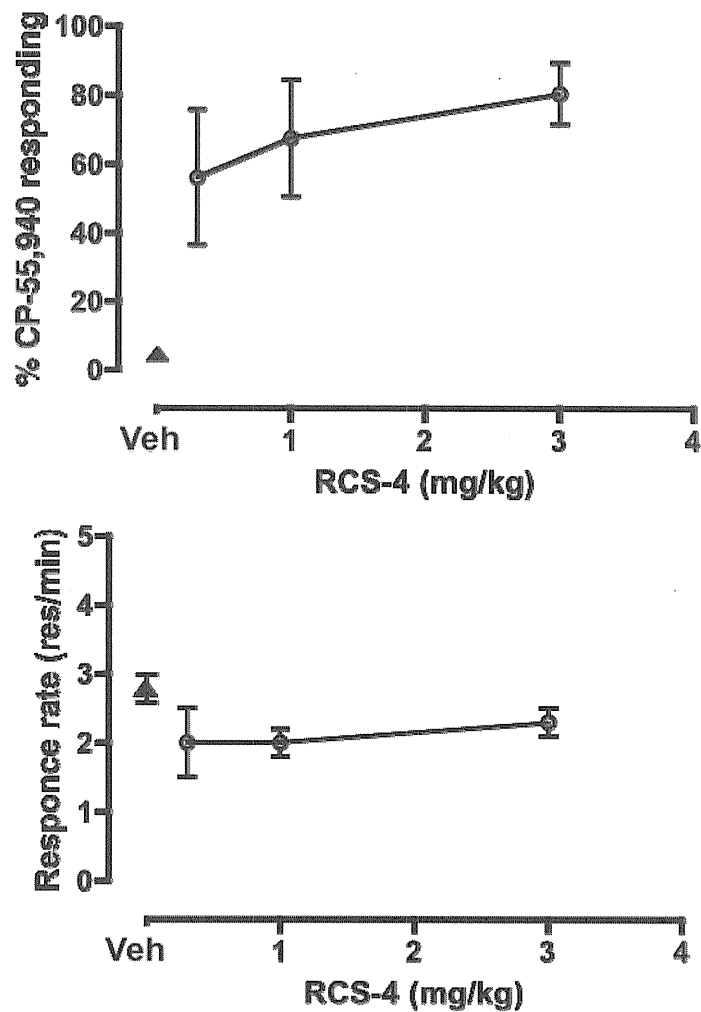


Fig.6. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of various doses RCS-4. Mean ( $\pm$ SEM) percent drug-appropriate responding following administration of dose CP-55,940 (0.1 mg/kg). The animal's response rates are shown in the lower panel.

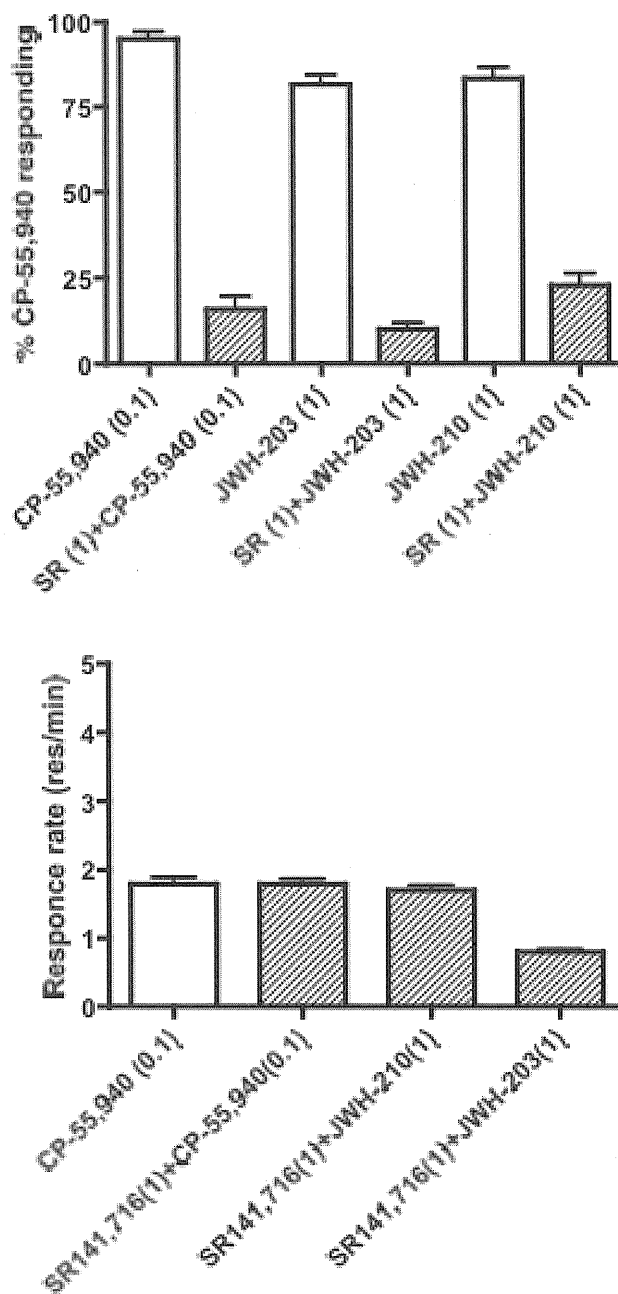


Fig.7. Results of generalization test in mice (n=12) trained to discriminate CP-55,940 (0.1 mg/kg) from vehicle (upper panel). Mice were pre-treated with SR-141,716 (1 mg/kg) for 15 min prior to challenge with CP-55,940. Mean ( $\pm$  SEM) percent drug-appropriate responding following administration of dose CP-55,940 (0.1 mg/kg). The animal's response rates are shown in the lower panel.