

201132023A-B

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

課題番号：H21-医薬-一般-031

平成 23 年度 研究報告書
平成 21-23 年度 総合研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者：船田正彦

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

課題番号：H21-医薬-一般-031

平成 23 年度 研究報告書
平成 21-23 年度 総合研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者：船田正彦

目次

平成 21～23 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) (課題番号: H21-医薬一般-031)

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

I. 平成 23 年度 総括研究報告書	
船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	1
II. 平成 23 年度 分担研究報告書	
研究-1: 脱法ハーブ含有合成カンナビノイドの薬物依存性および細胞毒性の評価 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	12
研究-2: 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 青尾直也 (国立精神・神経医療研究センター)	24
研究-3: 違法ドラッグの早期神経細胞毒性の簡易迅速評価 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)	37
研究-4: クラブユーザーにおける MDMA 等の クラブドラッグ乱用実態に関する研究 嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター)	50
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	68
IV. 平成 21～23 年度 総合研究報告書 [3 年間のまとめ] 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	71
V. 平成 21～23 年度 分担研究報告書 [3 年間のまとめ]	
研究-1: 合成カンナビノイドの精神神経薬理学特性並びに薬物依存性の解析 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	78
研究-2: 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 富山健一 (国立精神・神経医療研究センター)	84
研究-3: 違法ドラッグによる神経毒性および神経障害性の発現に関する検討 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)	89
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 嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター)	101
VI. 3 年間の研究成果の刊行に関する一覧表	106

平成 21 - 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)
(課題番号 : H21-医薬-一般-031)

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

平成 21-23 年度 研究報告書 [3 年間のまとめ]

平成 21～23 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)
(H21-医薬-一般-031)
総合研究報告書

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

研究代表者 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)

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（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：H21-医薬-一般-031）において、違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の薬物依存性、精神障害、細胞毒性の評価並びに、薬物の乱用実態調査を実施した。8 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）。

評価薬物は、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)、5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497)、5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxy-cyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8)、1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018)、4-ethylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-210) および (4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (RCS-4)、フェネチルアミン誘導体である 2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (2C-C) および trichloro-2C-H (T-2C-H) とした。

分担 1：合成カンナビノイドの精神神経薬理学特性並びに薬物依存性の解析

研究分担者：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）

分担 2：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

研究分担者：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）

分担 3：違法ドラッグによる神経毒性および神経障害性の発現に関する検討

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）

分担 4：違法ドラッグの乱用実態把握に関する研究

研究分担者：嶋根卓也（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

分担1：合成カンナビノイドの精神神経薬理学特性並びに薬物依存性の解析

(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。合成カンナビノイド誘導体である CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018、JWH-210 および RCS-4 において、運動抑制作用および体温下降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。また、合成カンナビノイドについては慢性処置によって、身体依存が形成される事を明らかにした。合成カンナビノイドの乱用により、精神依存及び身体依存が形成される危険性がある。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：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

(研究分担者：富山健一)

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。合成カンナビノイド誘導体である CP-55,940 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。CP-55,940 弁別獲得動物では、大麻の精神活性物質であり、麻薬として規制されている Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)において般化が認められた。同様に、CP-55,940 弁別獲得動物では、合成カンナビノイド誘導体である CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018、JWH-210 および RCS-4 において般化が認められた。したがって、合成カンナビノイド誘導体と麻薬である Δ^9 -THC の作用が類似している可能性が示唆された。薬物弁別試験法は訓練薬物の薬理効果を標準とすることで、麻薬等の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、類似化合物が多く存在している化学物質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：違法ドラッグによる神経毒性および神経障害性の発現に関する検討

(研究分担者：浅沼幹人)

違法ドラッグ「2C シリーズ」の神経毒性および神経障害性を数種の障害指標を用いて多角的に明らかにする目的で、ドパミン系培養神経細胞とモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞への添加を行い、神経細胞毒性ならびに形態学的変化を評価した。平成 21 年度および平成 22 年度には、「2C シリーズ」のなかでも、指定および規制を免れ、最近広く流通し、乱用されている 2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (2C-C) および 2C-C と類似の骨格を有する trichloro-2C-H (T-2C-H) をドパミン系培養神経細胞とセロトニン含有培養神経細胞に添加し、神経細胞毒性ならびに形態学的変化を評価した。その結果、2C-C ならびに T-2C-H が、他の「2C シリーズ」と同様に、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対して強い神経細胞毒性を示すことを明らかにした。また、形態変化がほとんどみられない状況下での細胞障害を評価するために、「2C シリーズ」T-2C-H および 2C-C のセロトニン含有神経細胞 B65 細胞への添加 3 時間後のミトコンドリアにおける活性酸素種生成を、活性酸素種に対する蛍光指示薬である MitoTracker CM-H₂XRos を用いて検出した。形態変化が認められない 50-100 μ M といった低濃度の 2C-C、T-2C-H 暴露 3 時間後の細胞内、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。さらに、平成 23 年度には、培養神経細胞を用いての暴露早期のミトコンドリアでの酸化ストレスの検出の簡易性、感度

および有用性を検証するために、2C-C や T-2C-H 以外の「2C シリーズ」2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-I をセロトニン含有神経細胞 B65 細胞に比較的低濃度で添加し、暴露早期における神経細胞毒性、形態学的変化ならびにミトコンドリアでの活性酸素種生成について検討した。形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の暴露早期においても、2CT-7, 2CT-2, 2C-I がセロトニン系神経細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした。「2C シリーズ」のうち、とくに 2CT-7, 2CT-2, 2C-I がセロトニン系神経細胞に対して神経細胞死を惹起する強い細胞毒性を発揮するというこれまでの検討結果をあわせると、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」の共通骨格が、モノアミン系セロトニン含有神経細胞に対して極めて強い酸化ストレス・細胞毒性をもたらす危険性があると考えられる。また、本検討で用いた培養神経細胞株と蛍光指示薬を用いての酸化ストレスの検出法は、低濃度のドラッグの暴露早期における細胞障害性を迅速かつ感度良く、しかも定量的に評価できる方法として有用であると思われる。

分担 4：違法ドラッグの乱用実態把握に関する研究

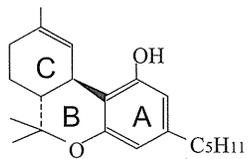
(研究分担者：嶋根卓也)

本研究では、若年層を対象とした疫学調査を実施し、MDMA 等クラブドラッグの乱用実態把握に関する研究を実施した。大学生（平成 21 年度）およびクラブユーザー（平成 22～23 年度）を対象に実態調査を行い、以下の知見を得た。

- 1) クラブ利用者層の多くは 20 代の若者であり、高学歴者が多い。
- 2) クラブ利用者層の薬物使用経験率は、一般人口のそれを大きく上回っている（平成 23 年度における生涯経験率：大麻 32.7%、MDMA 9.1%、LSD 8.2%、コカイン 5.8%、ケタミン 3.8%）。
- 3) 現在の乱用状況をより強く反映している過去 1 年経験率によれば、クラブ利用者層においては大麻が最も使用され、MDMA よりも LSD やコカインが流行している可能性が示唆される（平成 23 年度における過去 1 年経験率：大麻 20.0%、LSD 2.9%、コカイン 2.9%、MDMA 1.0%）
- 4) MDMA 使用者の特徴として、①30 代男性が中心であること、②クラブカルチャーとの親和性が高いこと、③多剤乱用者が多いこと、④問題飲酒行動がみられること、⑤アルコールや多剤との併用による健康被害がみられること、⑥攻撃的行動・非行履歴がみられること、⑥クラブ内の人目に付く場所（ダンスフロア・ラウンジ）での使用がみられること の 6 点が挙げられた。
- 5) MDMA は錠剤型の薬物であるため、ダンスフロア・ラウンジといった人目に付きやすい場所での使用を可能としているのかもしれない。
- 6) クラブ内の個室（VIP ルームなど）利用者は非利用者に比べ、女性の割合が高く、クラブ利用頻度が高く、薬物使用経験率（大麻）・問題飲酒経験率（イッキ飲み・ブラックアウト）が有意に高かった。これらの結果より、個室利用者は、クラブ利用者層におけるアルコール・薬物乱用のハイリスク群と捉えることができるかもしれない。

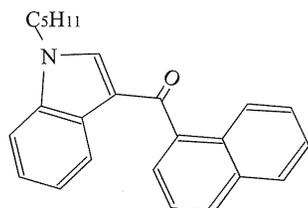
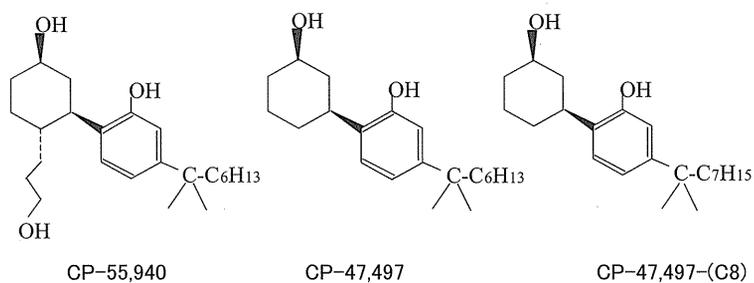
本研究では、クラブ利用者層向けのパソコン調査により、MDMA、LSD、コカインをはじめとするクラブドラッグの乱用状況の一端が把握されつつある。欧米のクラブドラッグ研究では主流となっているクラブユーザーを直接リクルートするアプローチはわが国ではこれまで行われたことがなく、本研究はわが国で初めての試みといえる。クラブ利用者層における薬物乱用状況は、時代と共に変化する可能性が常にあり、継続的な調査が求められる。また、アルコール・薬物のハイリスク層ともいえるクラブ利用者に対する予防的介入についても併せて検討していく必要がある。

A) Classical cannabinoid 誘導体



(-)- Δ^9 THC

B) Nonclassical cannabinoid 誘導体



JWH-018

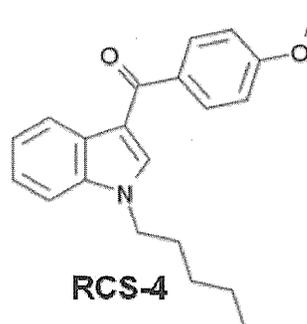
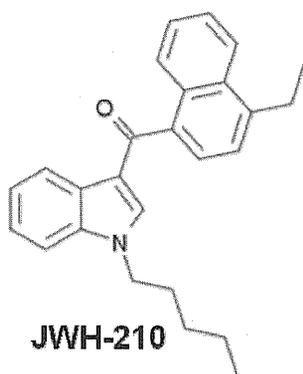


図1 合成カンナビノイドの化学構造

薬食発0920第1号
平成23年9月20日

各

都道府県知事
保健所設置市長
特別区長

 殿

厚生労働省医薬食品局長

薬事法第2条第14項に規定する指定薬物及び同法第76条の4に規定する医療等の用途を定める省令の一部改正について（施行通知）

薬事法（昭和35年法律第145号。以下「法」という。）第2条第14項に規定する指定薬物の指定等については、薬事法第2条第14項に規定する指定薬物及び同法第76条の4に規定する医療等の用途を定める省令（平成19年厚生労働省令第14号）にて定めているところである。

今般、薬事法第2条第14項に規定する指定薬物及び同法第76条の4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23年厚生労働省令第115号）が別添のとおり平成23年9月20日に公布されたので、貴職におかれては、下記事項について御了知の上、関係各方面に対する周知徹底及び適切な指導方御配慮願いたい。

記

1. 指定薬物の指定

(1) 新たに指定された物質

次に掲げる9物質について、中枢神経系の興奮若しくは抑制又は幻覚の作用（当該作用の維持又は強化の作用を含む。）を有する蓋然性が高く、かつ、人の身体に使用された場合に保健衛生上の危害が発生するおそれがあると認められたことから、法第2条第14項に規定する指定薬物として指定したこと。

- ・ 2- (エチルアミノ) - 1- (4-メチルフェニル) プロパン-1-オン及びその塩類
- ・ (4-エチルナフタレン-1-イル) (1-ペンチル-1 H-インドール-3-イル) メタノン及びその塩類
- ・ 2- (2-クロロフェニル) - 1- (1-ペンチル-1 H-インドール-3-イル) エタノン及びその塩類
- ・ 1- (ナフタレン-2-イル) - 2- (ピロリジン-1-イル) ペンタン-1-オン及びその塩類
- ・ 1- (4-フルオロフェニル) - 2- (メチルアミノ) プロパン-1-オン及びその塩類
- ・ [1- (5-フルオロペンチル) - 1 H-インドール-3-イル] (ナフタレン-1-イル) メタノン及びその塩類
- ・ [1- (5-フルオロペンチル) - 1 H-インドール-3-イル] (2-ヨードフェニル) メタノン及びその塩類
- ・ (1-ヘキシル-1 H-インドール-3-イル) (ナフタレン-1-イル) メタノン及びその塩類
- ・ (4-メトキシフェニル) (1-ペンチル-1 H-インドール-3-イル) メタノン及びその塩類

(2) 指定された物質を含む物

(1) に掲げる物質のいずれかを含有する物 (ただし、元来これらの物質を含有する植物を除く。) は指定薬物であり、規制の対象となること。

2. 医療等の用途の規定

上記1. に示した物質について、法第76条の4に規定する医療等の用途は次に掲げる用途であること。

(1) 次に掲げる者における学術研究又は試験検査の用途

- ① 国の機関
- ② 地方公共団体及びその機関

③ 学校教育法（昭和22年法律第26号）第1条に規定する大学及び高等専門学校並びに国立大学法人法（平成15年法律第112号）第2条第4項に規定する大学共同利用機関

④ 独立行政法人通則法（平成11年法律第103号）第2条第1項に規定する独立行政法人及び地方独立行政法人法（平成15年法律第118号）第2条第1項に規定する地方独立行政法人

(2) 法第69条第3項に規定する試験の用途

(3) 法第76条の6第1項に規定する検査の用途

(4) 犯罪鑑識の用途

(5) (1) から (4) までに掲げる用途のほか、厚生労働大臣が人の身体に対する危害の発生を伴うおそれがないと認めた用途

3. 施行期日

公布の日（平成23年9月20日）から起算して30日を経過した日（平成23年10月20日）から施行すること。

平成 21～23 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) (H21-医薬-一般-031)

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
分担研究報告書 [3年間のまとめ]

合成カンナビノイドの精神神経薬理学特性並びに薬物依存性の解析

研究分担者 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)

研究協力者 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)

【研究概要】

本研究では、違法ドラッグとして流通が確認されている合成カンナビノイドの中枢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。合成カンナビノイドとして (-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexanol (CP-55,940)、5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497)、5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8)、1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018)、4-ethylnaphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-210)および(4-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (RCS-4)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。合成カンナビノイドによりカタレプシー様の無動状態および体温下降が発現した。2) 精神依存性: マウスによる conditioned place preference (CPP)法により評価した。合成カンナビノイドの条件付け(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。3) 身体依存性: CP-55,940 (1 mg/kg, s.c.)の慢性投与は1日2回5日間にわたって行なった。6日目にCP-55,940(1 mg/kg, i.p.)を投与し4時間後にカンナビノイド受容体拮抗薬であるN-(Piperidin-1-yl)-5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (AM251, 1 mg/kg, i.p.)投与によって誘発される退薬症候の観察を行なった。AM251投与により、著しい跳躍行動および身震い行動の発現が確認された。CP-55,940慢性処置により、身体依存が形成される可能性が明らかになった。4) 脳内モノアミンに対する影響: 合成カンナビノイド投与後に、側坐核を含有するlimbic forebrainを分画しHPLC法によりドパミン、セロトニンおよび代謝産物の含量を測定した。合成カンナビノイドの投与により、ドパミン代謝産物であるDOPACもしくはHVAの有意な増加が認められた。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、脳内のドパミン代謝産物含量の増加が利用できると考えられる。5) 細胞毒性: NG108-15細胞およびマウス大脳皮質初代培養細胞を使用し、合成カンナビノイド処置による細胞毒性を評価したところ、濃度依存的に細胞毒性の発現が確認された。本研究より、合成カンナビノイドは精神依存形成能および身体依存形成能を有することが明らかになった。合成カンナビノイドの精神依存性を評価する場合は、「無動状態」の発現用量を参考にCPP試験を行うことにより、報酬効果を効率良く解析できると考えられる。また、合成カンナビノイド慢性処置後にカンナビノイド受容体拮抗薬誘発による退薬症候の観察により、身体依存形成能を評価できることが明らかになった。一方、細胞に対して毒性を示す危険性も有すると考えられる。合成カンナビノイドの細胞毒性は、NG108-15細胞およびマウス大脳皮質初代培養細胞を利用することで、効率良く評価できることが確認された。

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-methylenedioxymethamphetamine (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、薬物の中枢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合成カンナビノイドとして (-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)-phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl) cyclohexanol (CP-55,940) 、 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497) 、 5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8) 、 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018) 、 4-ethyl-naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl) methanone (JWH-210) および (4-methoxyphenyl) (1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (RCS-4) について、行動薬理学的特性の解析および精神依存性の評価を検討した。

1) 合成カンナビノイドの薬物依存性並びに行動薬理学的特性の評価

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化合物が、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、合成カンナビノイドである (-)-cis-3-[2-hydroxy-4-

(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl) cyclohexanol (CP-55,940) 、 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497)、 5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8) および 1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018) について、その精神依存性、運動活性並びに驚愕反応に対する影響を比較検討した。1) 行動解析：カンナビノイド受容体作用薬による運動活性に対する影響を検討した。CP-47,497、CP-47,497-C8 投与により、運動促進作用が発現した。薬物の精神依存形成能は、conditioned place preference (CPP) 法により評価した。CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 の条件付け（1日1回6日間）により、有意な CPP の発現が確認された。CP-55,940 の報酬効果は、ドパミン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。CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 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。驚愕反応における prepulse inhibition (PPI) 発現に対する影響を検討した。CP-55,940 により PPI 反応は抑制され、感覚フィルター機能等に障害が生じる可能性が示された。2) 脳内モノアミンに対する影響：CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 (1 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。CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 の投与により、ドパミン代謝産物である DOPAC もしくは HVA の有意な増加が認められた。カンナビノイドの乱用危険性を推測する生化学的マーカーとして、脳内のドパミン代謝産物含量の増加が利用できると考えられる。本研究より、CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8 および JWH-018 は精神依存形成能を有することが明らかになった。また、これらの薬物は PPI 反応に障害を

引き起こすことから、感覚フィルター機能等に障害を及ぼす危険性を有する。合成カンナビノイドにおいて、薬物による中枢興奮作用および中枢抑制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 (表 1)。

2) 脱法ハーブ含有合成カンナビノイドの薬物依存性の評価

乾燥した植物片に大麻の精神活性成分である Δ^9 -THC と薬理作用が類似した化合物を混在させたいわゆる“脱法ハーブ”の乱用が大きな社会問題になっている。本研究では、脱法ハーブより検出されている合成カンナビノイド 4-ethyl-naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-210) および (4-methoxyphenyl)-(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone (RCS-4) について、その精神依存性と行動薬理学的特性について検討した。1) 行動薬理学的解析: JWH-210、RCS-4 投与により、カタレプシー様無動状態が誘発された。また、体温下降が誘発された。この効果はカンナビノイド CB1 受容体拮抗薬の前処置により抑制された。2) 報酬効果: 薬物の報酬効果は、conditioned place preference (CPP) 法により評価した。JWH-210、RCS-4 の条件付け (1 日 1 回 6 日間) により、有意な CPP の発現が確認された。条件付けによって報酬効果が発現したことから、JWH-210 および RCS-4 は精神依存形成能を有することが示唆された。本研究より、合成カンナビノイドである JWH-210 および RCS-4 は報酬効果を示し、精神依存形成能を有することが明らかになった。また、JWH-210 および RCS-4 は、カンナビノイド CB1 受容体を介して、大麻成分である Δ^9 -THC と類似した中枢神経作用を発現する可能性が高く、乱用される危険性が極めて高いものと推測された。

3) 合成カンナビノイドの身体依存性評価

本研究では、合成カンナビノイドの標準薬として (-)-cis-3-[2-hydroxy-4-(1,1-dimethylheptyl)phenyl]-trans-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexanol (CP-55,940) に着目して、慢性投与による身体依存形成の有無について評価した。また、退薬症候発現時の脳内モノアミン神経系の変化についても解析した。1) 身体依存性: CP-55,940 (1 mg/kg, s.c.) の慢性投与は 1 日 2 回 5 日間にわたって行なった。6 日目に CP-55,940 (1 mg/kg, s.c.) を投与し 4 時間後にカンナビノイド受容体拮抗薬である N-(Piperidin-1-yl)-5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (AM251, 1 mg/kg, i.p.) 投与によって誘発される退薬症候の観察を行なった。その結果、跳躍行動、身震い行動および立ち上がり行動増加などの異常行動の発現が確認された。また、高架式十字迷路試験により、不安が惹起される可能性が示唆された。2) 脳内モノアミンに対する影響: AM251 誘発退薬症候の観察後、大脳皮質を分画し HPLC 法に従ってノルアドレナリンおよび代謝産物の含量を測定した。CP-55,940 慢性処置動物では、AM251 の投与によりノルアドレナリンおよびノルアドレナリン代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG) の有意な増加が認められた。CP-55,940 慢性処置により身体依存が形成され、急激な作用の遮断により激しい退薬症候が誘発されることが明らかになった。また、退薬症候の発現において、脳内ノルアドレナリン神経系の過剰興奮が一部関与する可能性が示唆された。合成カンナビノイドの身体依存性を推測する生化学的マーカーとして、AM251 誘発の脳内のノルアドレナリンおよびノルアドレナリン代謝産物含量の増加が利用できると考えられる。合成カンナビノイドの慢性処置後、カンナビノイド受容体拮抗薬誘発による退薬症候の観察により、身体依存形成能を評価できることが明らかになった。

4) 合成カンナビノイドの細胞毒性評価の有用性

樹立安定株である NG108-15 細胞およびマウス大脳皮質初代培養細胞を使用して、合成カンナビノイドの細胞毒性を評価した。死細胞由来プロテアーゼ遊離を指標に細胞毒性の発現を検討した。CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018、JWH-210 および RCS-4 処置による細胞毒性を評価したところ、濃度依存的に細胞毒性の発現が確認された。また、Annexin V 陽性細胞が観察されたことから、アポトーシス様の細胞死が惹起される可能性が示唆された。合成カンナビノイドは細胞毒性を示すことから、乱用により脳神経系に影響を及ぼし健康被害の発生が危惧される。本研究より、細胞に対して毒性を示す危険性も有すると考えられる。合成カンナビノイドの細胞毒性は、NG108-15 細胞およびマウス大脳皮質初代培養細胞を利用することで、迅速かつ効率良く評価できることが確認された。

【総括】

本研究より、合成カンナビノイドにおいて、中枢興奮作用および中枢抑制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。身体依存性の評価については、合成カンナビノイドの慢性処置後、カンナビノイド受容体拮抗薬誘発による退薬症候の観察により、身体依存形成能を評価できることが明らかになった。合成カンナビノイドの細胞毒性は、NG108-15 細胞およびマウス大脳皮質初代培養細胞を利用することで、効率良く評価できることが確認された。

【研究業績】

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.
 - 3) 船田正彦. 合成カンナビノイド誘導体の薬理学的特性とその乱用について. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 45(3): 167-174, 2010.
 - 4) 船田正彦. 薬物依存評価のための動物モデル. 日本臨牀 68: 1459-1664, 2010.
 - 5) 船田正彦. 大麻の薬理作用と薬物依存性. 医薬ジャーナル 46: 85-89, 2010.
 - 6) 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.
 - 7) 和田 清, 嶋根卓也, 船田正彦. :わが国における薬物乱用・依存の最近の特徴. 日本社会精神医学会雑誌 20(4): 407-414, 2011.
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.
 - 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40回日本神経精神薬理学会, 仙台, 2010. 9.15.

- 4) 船田正彦. 大麻乱用の有害作用:精神依存形成と細胞毒性の発現について.第45回日本アルコール薬物医学会, 小倉, 2010. 10.8.
- 5) 富山健一, 和田清, 船田正彦. 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. 第45回日本アルコール薬物医学会, 小倉, 2010. 10.9.
- 6) 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. 東京. 9月3日. 2011.
- 7) M. Funada, K Tomiyama, N Aoo, K. Wada, Discriminative properties and cytotoxicities of cannabinoid receptor agonist CP 55,490.73th Annual Meeting - College on Problems of Drug Dependence. June 18-23, 2011. Florida, USA.
- 8) 富山健一, 和田 清, 船田正彦. JWH-203 およびJWH-210の弁別刺激特性並びに細胞毒性の評価. 第46回日本アルコール・薬物医学会. 愛知県産業労働センター. 名古屋. 2011.10.13.

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 合成カンナビノイドの行動薬理学特性

合成カンナビノイド	運動作用	報酬効果	脳内ドパミン含量	細胞毒性
CP-55,940	促進、抑制	○	増加	○
CP-47,497	促進、抑制	○	増加	○
CP-47,497-C8	促進、抑制	○	増加	○
JWH-018	促進、抑制	○	—	○
JWH-210	促進、抑制	○	—	○
RCS-4	促進、抑制	○	—	○

○：発現が認められる

—：影響がない

合成カンナビノイドは、低用量では運動促進作用が発現し、高用量ではカタレプシー様の無動状態が発現する。この薬理学的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、合成カンナビノイドの毒性評価としては、樹立安定株である NG108-15 細胞およびマウス大脳皮質初代培養細胞を使用した解析が有用であることが確認された。

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

研究分担者 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)
研究協力者 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)

【研究概要】

本研究では、違法ドラッグの薬物依存性評価システムの構築の一環として、合成カンナビノイド誘導体の薬物弁別試験法の確立を試みた。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)を標準薬とし、麻薬である Δ^9 -THC、脱法ドラッグより検出されている合成カンナビノイド誘導体 5-(1,1-dimethylheptyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497)、5-(1,1-dimethyloctyl)-2-(3-hydroxycyclohexyl)-phenol (CP-47,497-C8)、1-pentyl-3-(1-naphthoyl)indole (JWH-018)、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)の6種類を評価した。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)、JWH-018 (1 mg/kg)、JWH-203 (1 mg/kg)、JWH-210 (1 mg/kg)および RCS-4 (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、今回評価を行った6種類の合成カンナビノイド誘導体は 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。4) カンナビノイド受容体の機能解析：CP-55,940 弁別獲得動物を用いて、CB₁受容体拮抗薬 AM251 (1 mg/kg)および CB₂受容体拮抗薬 AM630 (1 mg/kg)を前処置した動物に、CP-55,940 (0.1 mg/kg)を投与し般化試験を行った。また、CB₂受容体選択的合成カンナビノイド誘導体 JWH-133 (3 mg/kg)を用いて般化試験を行った。その結果、CB₁受容体拮抗薬 AM251 において CP-55,940 の弁別刺激効果が有意に抑制された。また、JWH-133 においても CP-55,940 との般化は認められなかった。一方で CB₂受容体拮抗薬 AM630 において CP-55,940 の弁別刺激効果の抑制は認められなかった。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)を有しており、その効果発現には CB₁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と考えられる。

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。特に 2007 年以降合成カンナビノイド誘導体が含まれている可能性の高い「合法ハーブ」と称した脱法ドラッグの爆発的増加が目立っている。こうした背景には、インターネット等の通信手段の普及により、薬物等の化学物質や法的規制に関する情報伝播が容易になったことが考えられる。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、「合法」とうたっては堂々と店舗販売を行っているケースも増加し、その入手可能性が高まっている。違法ドラッグを規制するために、薬物の中枢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合成カンナビノイド誘導体について、薬物の自覚効果の評価を検討した。

1) CP-55,940 を用いた薬物弁別実験の確立

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の自覚効果に対する影響を解析した。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った。

実験動物は、C57BL/6J マウスを用いており、実験装置はマウス用 five hole poke operant chamber (MED-NP5M-D1、ニューロサイエンス社) を使用した。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⁹⁾。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。

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

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 (表 1)。

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とカンナビノイド受容体の役割

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、CB₁ 受容体作用薬 WIN55212-2、ACEA および CB₂ 受容体選択的合成カンナビノイド誘導体 JWH-133 を用いた般化試験を行った結果、WIN55212-2 および ACEA は CP-55,940 と般化が認められた。一方で、JWH-133 においては CP-55,940 との般化は認められなかった (表 1)。また、CP-55,940 の薬物弁別刺激効果を獲得した動物に CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 または CB₂ 受容体拮抗薬 AM630 を併用した般化試験を行った結果、CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 において CP-55,940 の弁別刺激効果が有意に抑制された。一方で CB₂ 受容体拮抗薬 AM630 において CP-55,940 の弁別刺激効果の抑制は認めら

れなかった。これらの結果から、合成カンナビノイド誘導体 CP-55,940 は CB₁ 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。CB₂ 受容体選択的合成カンナビノイド誘導体 JWH-133 においては、CP-55,940 との薬物類似効果が認められなかったことから、CB₁ 受容体を介した薬理作用と CB₂ 受容体を介した薬理作用はそれぞれ異なっていると示唆された。これらの結果から、CB₁ 受容体に選択性の高い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。

4) 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 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、JWH-018、JWH-203、JWH-210 および RCS-4 を用いた般化試験を行った結果、これら 6 種類の合成カンナビノイド誘導体は CP-55,940 と般化が認められた（表 1）。また、薬物弁別刺激試験を実行する前に CP-55,940 の薬物弁別刺激効果を獲得した動物に CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 または CB₂ 受容体拮抗薬 AM630 を併用した般化試験を行った結果、CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 において CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018、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。一方で CB₂ 受容体拮抗薬 AM630 において CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018、JWH-203、JWH-210 および RCS-4 の弁別刺激効果の抑制は認められなかった。これらの結果から、合成カンナビノイド誘導体 CP-47,497、CP-47,497-C8、JWH-018、JWH-203、JWH-210 および RCS-4 は CB₁ 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、CB₁ 受容体に選択性の高い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。

5) CP-55,940 訓練動物における規制薬物の般化試験

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、規制薬物である morphine、MDMA、diazepam、5-Meo-DIPT のそれぞれの弁別刺激効果について検討した。その結果、規制薬物である morphine、MDMA、5-Meo-DIPT、および diazepam において CP-55,940 との般化が認められなかったことから（表 1）、合成カンナビノイド誘導体の薬理効果の発現機序は、オピオイド系またはベンゾジアゼピン系薬物の作用機序とは異なることが示唆された。

【総括】

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 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、CB₁ 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 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。