

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Tomiyama K., Funada M. : 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.* 207:12-7. 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.
- 5) Funada M., Tomiyama K., Wada K.: DISCRIMINATIVE PROPERTIES AND CYTOTOXICITIES OF CANNABINOID RECEPTOR AGONIST CP 55,490. College on problems of drug dependence (CPDD) 73rd Annual Meeting • Hollywood, Florida, June 18-23(2011).

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誘導体の薬物弁別刺激特性

	CP-55, 940 との般化	CB ₁ 受容体	CB ₂ 受容体
Non-classical cannabinoid			
CP-55,940	般化	○	-
CP-47,497	般化	○	-
CP-47,497-C8	般化	○	-
Aminoalkylindole			
JWH-018	般化	○	-
JWH-203	般化	○	-
JWH-210	般化	○	-
RCS-4	般化	○	-
CB ₁ 受容体作用薬			
WIN55212-2	般化		
ACEA	般化		
CB ₂ 受容体作用薬			
JWH-133	-		
規制薬物			
Δ ⁹ -THC	般化		
morphine	-		
MDMA	-		
diazepam、	-		
5-Meo-dipt	-		

○：関与が認められる

—：影響がない

合成カンナビノイド誘導体および規制薬物において、薬物弁別試験を行うことにより、効率良く化学物質の自覚効果の類似性を評価できることが確認された。

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]

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

分担研究者：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 准教授）
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 助教）

【研究要旨】

違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、違法ドラッグおよび規制薬物の構造修飾による神経毒性変化をいくつかの障害指標を用いて多角的に、しかも迅速に明らかにし、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。これまでに、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」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対して強い細胞毒性を示し、MDMA、METH との併用あるいは「2C シリーズ」同士の同時乱用はとくにセロトニン含有神経細胞に強い神経毒性をもたらす危険性があることを明らかにしてきた。3年間にわたり、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、2C-C と MDMA あるいは METH との同時添加がセロトニン系神経細胞に強い神経毒性をもたらすこと、さらに非常に低濃度の T-2C-H はセロトニン系神経細胞における 2C-C の神経毒性を増強させる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 μM 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。

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低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 および覚醒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¹⁾、²⁾。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³⁾。

平成 19 年度は、覚醒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: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)が、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⁴⁾。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、さらに乱用薬物の神経毒性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示した。

平成 20 年度は、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)といった覚醒剤に構造が類似しているピペラジン系違法ドラッグが、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、これらのピペラジン系違法ドラッグが、神経細胞にとって極めて毒性の強い薬物であることを示した⁵⁾。

また、これらの検討に先立って平成 18 年度には、フェネチルアミン系違法ドラッグである「2C シリーズ」と称される薬物群のうち、2,5-dimethoxy-4-propylthiophenethylamine (2CT-7:平成 18 年 4 月より麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-isopropylthiophenethylamine (2CT-4:平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月より麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-ethylthiophenethylamine (2CT-2:平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月より麻薬指定)、2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I:平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月より麻薬指定)が、単独で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、また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、2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-I 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⁶⁾。

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いくつかの障害指標を用いて多角的に、しかも迅速に明らかにし、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。

3年間にわたり、フェネチルアミン系の違法ドラッグ「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 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、活性酸素種に対する蛍光指示薬を用いて、ミトコンドリアにおける活性酸素種生成についても検討した。

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モノアミン系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^{7,8)}。

ドパミン系神経細胞 CATH. a 細胞での 24 時間暴露による LDH 放出量の IC₅₀ 値で比較すると、規制薬物である METH, MDMA やメチロン³⁾やフェネチルアミン系違法ドラッグ 4FMP, PMMA⁴⁾、ピペラジン系違法ドラッグ PP⁶⁾が、高濃度(IC₅₀: 1 mM 以上)の暴露により細胞毒性ならびに細胞死を惹起するのに対して、LDH 放出量: 2CT-7 (100 μM)、T-2C-H (100 μM) > 2C-C (150 μM)、2CT-2 (150 μM)、2CT-4 (200 μM) > 2C-I (250 μM) であり、「2C シリーズ」は、ドパミン系神経細胞に対して規制薬物の MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い毒性を発揮し、なかでも 2CT-7, T-2C-H, 2C-C がドパミン系神経細胞に対して極めて強い神経毒性を有することが明らかになった。

また、モノアミン系セロトニン含有培養神

経細胞 B65 細胞での 24 時間暴露による LDH 放出量の IC₅₀ 値で比較しても、METH, MDMA, メチロン³⁾や 4FMP, PMMA⁴⁾、PP⁵⁾が、高濃度(IC₅₀: 1 mM 以上)の暴露により細胞毒性ならびに細胞死を惹起するのに対して、LDH 放出量: T-2C-H (100 μM) > 2CT-7 (150 μM)、2C-I (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM)、2C-C (350 μM) であり、「2C シリーズ」は、セロトニン含有神経細胞に対しても規制薬物 MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い細胞毒性を発揮し、とくに T-2C-H, 2CT-7, 2C-I がセロトニン系神経細胞に対して極めて強い神経毒性を有することが明らかになった。さらに、T-2C-H の 2C-C との B65 細胞への併用暴露では、単独では障害性のみられない濃度の T-2C-H (25 μM) は、2C-C (100~500 μM) による LDH 放出量の増加ならびにアポトーシス様の形態変化をさらに増強させ、T-2C-H による 2C-C の神経毒性に対する相乗効果がみられた。

以上のことから、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モノアミン系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^{7,8)}、2C-C と MDMA あるいは METH との同時添加がセロトニン系神経細胞に強い神経毒性をもたらすこと⁷⁾、さらに非常に低濃度の T-2C-H はセロトニン系神経細胞における 2C-C の神経毒性を増強させること⁸⁾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、T-2C-H および 2C-C (最終濃度 25~100 μM) のセロトニン含有培養神経細胞 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 μM 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^{7,8)}。平成 20 年度のピペラジン系違法ドラッグ 2CPP, 4CPP, 4MPP の B65

細胞への添加 3 時間後においても、形態変化が認められない低濃度暴露での細胞内、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⁵⁾。

そこで、平成 23 年度は、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 をモノアミン系セロトニン含有培養神経細胞 B65 細胞に比較的 low 濃度 (50, 100, 250 μM) 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 (蛍光指示薬である MitoTracker CM-H₂XRos による) について検討した。その結果、250 μM 2C-I での細胞質内の空胞化を除いては顕著な形態変化が認められない暴露 3 時間という早期に、2CT-7, 2CT-2, 2C-I では低濃度 (50 μM) から既に細胞内、とくにミトコンドリアでの活性酸素種生成の有意な亢進がみられた。B65 細胞への単独 24 時間暴露による細胞毒性を LDH 放出量の IC₅₀ は、T-2C-H (100 μM) > 2CT-7 (150 μM), 2C-I (150 μM) > 2CT-2 (250 μM) > 2CT-4 (300 μM), 2C-C (350 μM) の順であり^{6,7,8)}、本検討結果とも相関する。これらのフェネチルアミン系違法ドラッグ「2C シリーズ」は共通骨格を有しており、なかでも 2CT-7, 2CT-2, 2C-I は、2,5 位の dimethoxy 基だけでなく、4 位の thiophenethylamine 基、iodophenethylamine 基といった直鎖構造が極めて類似している。このような共通骨格がセロトニン系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。以上の結果から、これらフェネチルアミン系違法ドラッグ「2C シリーズ」は暴露早期よりミトコンドリアの機能障害ならびに酸化ストレスを惹起し得る可能性が示唆された。このような培養神経細胞株と蛍光指示薬を用いての細胞内での活性酸素種生成の検出法は、これまでの LDH 放出量による細胞毒性の評価や形態学的評価で変化が生じていないごく早期のミ

トコンドリアへの負荷を評価でき、さらに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。

結論

本検討結果とこれまでの検討結果を考えあわせると、フェネチルアミン系違法ドラッグの「2C シリーズ」は、単独で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示し、MDMA あるいは METH との同時乱用はとくにセロトニン系神経細胞に強い神経毒性をもたらす危険性があることを明らかにできた。なかでも 2CT-7, T-2C-H, 2C-C がドパミン系神経細胞に対して、2CT-7, T-2C-H, 2C-I がセロトニン系神経細胞に対して極めて強い神経毒性を発揮すると考えられる。

また、「2C シリーズ」のなかでも 2CT-7, 2CT-2, 2C-I, 2C-C や T-2C-H が、形態変化がほとんどみられない比較的 low 濃度の暴露早期においても、モノアミン系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」の共通骨格が、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も考えられる。さらに、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活性酸素種生成の検出法は、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であるといえる。

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.
- 9) 浅沼幹人, 宮崎育子: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. 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.
- 10) 浅沼幹人, 宮崎育子: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. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「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). P81-108, 2009.
- 11) 浅沼幹人, 宮崎育子: 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. 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.
- 12) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグによる神経・細胞毒性の発現機序に関する多角的検討. 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現機序と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). P38-55, 2010.
- 13) 浅沼幹人, 宮崎育子:フェネチルアミン系違法ドラッグによる神経細胞毒性の検討. 平成 22 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現機序と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). P42-57, 2011.

研究発表

1. 論文発表

- 1) Diaz-Corrales, F.J., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ruano, D. and Rios, R.M.: Centrosomal aggregates and Golgi fragmentation disrupt vesicular trafficking of DAT. *Neurobiol. Aging*, in press.
- 2) Ogawa, D., Asanuma, M., Miyazaki, I., Tachibana, H., Wada, J., Sogawa, N., Sugaya, T., Kitamura, S., Maeshima, Y., Shikata, K. and Makino, F.: High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells. *Exp. Diabetes Res.*, 2011:534872, 2011.
- 3) Takeshima, M., Murata, M., Urasoe, N., Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Kita, T.: Protective effects of baicalein against excess L-DOPA-induced dopamine quinone neurotoxicity. *Neurol. Res.*, 33: 1050-1056, 2011.
- 4) Ishida, S., Kawasaki, Y., Araki, H., Asanuma, M., Matsunaga, H., Sendo, T., Kawasaki, H., Gomita, Y. and Kitamura, Y.: Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the central amygdaloid nucleus alter naloxone-induced withdrawal following a

- single exposure to morphine.
Psychopharmacology, 214: 923-931, 2011.
- 5) Kitamura, Y., Doi, M., Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Miyazaki, I., Shinomiya, K., Koyama, T., Sendo, T., Kawasaki, H., Asanuma, M. and Gomita, Y.: Chronic treatment with imipramine and lithium increases cell proliferation in the hippocampus in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. Biol. Pharm. Bull., 34: 77-81, 2011.
 - 6) Miyazaki, I., Asanuma, M., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Murakami, S., Miyoshi, K., Sogawa, N. and Kita, T.: Astrocyte-derived metallothionein protects dopaminergic neurons from dopamine quinone toxicity. Glia, 59: 435-451, 2011.
 - 7) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Antioxidative and neuroprotective effects of metallothioneins on dopaminergic neurons. In: (ed.) Kozyrev, D. and Slutsky, V., *Handbook of Free Radicals: Formation, Types and Effects*, Nova Science Publishers, New York, pp557-568, 2010.
 - 8) Doi, M., Miyazaki, I., Nagamachi, T., Shinomiya, K., Matsunaga, H., Sendo, T., Kawasaki, H., Asanuma, M., Gomita, Y. and Kitamura, Y.: Effects of imipramine and lithium on the suppression of cell proliferation in the dentate gyrus of the hippocampus in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. Acta Med Okayama, 64: 219-223, 2010.
 - 9) Kitamura, Y., Yagi, T., Kitagawa K., Shinomiya, K., Kawasaki H., Asanuma, M. and Gomita, Y.: Effects of bupropion on the forced swim test and release of dopamine in the nucleus accumbens in ACTH-treated rats. Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 382: 151-158, 2010. (published online June 6, 2010)
 - 10) Morimoto, N., Nagai, M., Miyazaki, K., Ohta, Y., Kurata, T., Takehisa, Y., Ikeda, Y., Matsuura, T., Asanuma, M. and Abe, K.: Induction of parkinsonism-related proteins in the spinal motor neurons of transgenic mouse carrying a mutant SOD1 gene. J. Neurosci. Res., 88: 1804-1811, 2010.
 - 11) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J., Kimoto, N., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Miyoshi, K. and Murata, M.: Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. Ann. Neurol., 67: 239-249, 2010. (published online October 2, 2009)
 - 12) Kita, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Takeshima, M. and Wagner, G.C.: Dopamine-induced behavioral changes and oxidative stress in methamphetamine-induced neurotoxicity. Int. Rev. Neurobiol., 88: 43-64, 2009.
 - 13) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Approaches to prevent dopamine quinone-induced neurotoxicity. Neurochem. Res., 34: 698-706, 2009.
 - 14) Miyoshi, K., Kasahara, K., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Lithium treatment elongates primary cilia in the mouse brain and in cultured cells. Biochem. Biophys. Res. Commun., 388: 757-762, 2009. (published online August 21, 2009)
 - 15) Miyoshi, K., Kasahara, K., Miyazaki, I., Shimizu, S., Taniguchi, M., Matsuzaki, S., Tohyama, M. and Asanuma, M.: Pericentrin, a centrosomal protein related to microcephalic primordial dwarfism, is required for olfactory cilia assembly in mice. FASEB J., 23: 3289-3297, 2009. (published online May 26, 2009)
 - 16) Tanaka, K., Yagi, T., Shimakoshi, R., Azuma, K., Nanba, T., Ogo, H., Tamura, A. and Asanuma, M.: Effects of galantamine on L-NAME-induced behavioral impairment in

- Y-maze task in mice. *Neurosci. Lett.*, 462: 235-238, 2009.
- 17) Kitagawa, K., Kitamura, Y., Miyazaki, T., Miyaoka, J., Kawasaki, H., Asanuma, M., Sendo, T. and Gomita, Y.: Effects of pramipexole on the duration of immobility during the forced swim test in normal and ACTH-treated rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 380: 59-66, 2009.
- 18) Tsuji, T., Asanuma, M., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Ogawa, N.: Reduction of nuclear peroxisome proliferator-activated receptor γ expression in methamphetamine-induced neurotoxicity and neuroprotective effects of ibuprofen. *Neurochem. Res.*, 34: 764-774, 2009.
2. 学会等発表
- 1) 村上真樹, 宮崎育子, 十川紀夫, 浅沼幹人: ロテノン暴露パーキンソン病モデルの腸管神経叢での神経障害とメタロチオネインの関与. 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 2011, 名古屋, 2011.12.8.
- 2) 浅沼幹人, 宮崎育子: アストロサイトの酸化機構を標的とした神経保護. 第9回神経科学研究会, 東京, 2011.11.26.
- 3) 竹島美香, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: L-テアニンのアストログリアでのグルタチオン増加を介したドーパミン神経保護効果. 第64回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011.11.20.
- 4) 宮崎育子, 村上真樹, 竹島美香, 浅沼幹人: ロテノン曝露パーキンソン病モデルの腸管神経叢における神経障害およびグリア細胞の関与. 第64回日本薬理学会西南部会, 福岡, 2011.11.20.
- 5) Koyama, T., Hayashi, H., Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Doi, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y.: Effects of electroconvulsive stimuli on neurogenesis in dentate gyrus of ACTH-treated rats. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.16.
- 6) Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Hayashi, H., Doi, M., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y.: Effects of imipramine and lithium on the suppression of cell proliferation in the dentate gyrus of the hippocampus in ACTH-treated rats. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.16.
- 7) Kitamura, Y., Ishida, S., Kawasaki, Y., Asanuma, M., Koyama, T., Matsunaga, H., Sendo, T., Araki, H., Kawasaki, H.: Effects of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist injected into the amygdala on naloxone-induced place aversion in rats following a single exposure to morphine. 41th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2011.11.13.
- 8) 三好 耕, 笠原恭輔, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: 非シナプス性の神経伝達装置である神経細胞1次繊毛はドーパミン受容体を発現する. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.29.
- 9) 笠原恭輔, 三好 耕, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ドーパミン伝達系とニューロンの1次繊毛の関与. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.28.
- 10) 喜多大三, 竹島美香, 三島頭人, 宮崎育子, 浅沼幹人: 培養グリア細胞系におけるメタンフェタミンによる細胞毒性発現. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会, 東京, 2011.10.27.
- 11) 浅沼幹人, 村上真樹, 竹島美香, 三好 耕, 宮崎育子: アストロサイトに取り込まれたL-DOPAおよびドーパミンの代謝に関する検討. 第21回日本臨床精神神経薬理学

- 会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会，東京，2011.10.27.
- 12) 浅沼幹人，宝田剛志，中川貴之，成田 年，小泉修一，宮崎育子：スタディグループ 3。「神経精神疾患の治療標的としてのアストロサイト」第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会合同年会，東京，2011.10.27.
 - 13) 浅沼幹人，村上真樹，宮崎育子：ロテノン曝露の腸管神経叢における神経およびグリア細胞への影響。第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres，品川，2011.10.7.
 - 14) 宮崎育子，村上真樹，浅沼幹人：線条体アストロサイトに取り込まれたL-DOPAの利用効率。第54回日本神経化学会大会，加賀市，2011.9.26.
 - 15) 浅沼幹人，村上真樹，宮崎育子：L-DOPAの初代培養ドパミン神経保護効果およびそれに対する3-OMDの抑制作用はアストロサイトを標的としている。第54回日本神経化学会大会，加賀市，2011.9.26.
 - 16) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人：ドーパミン受容体は非シナプス性の神経伝達装置である神経細胞1次繊毛に局在する。第34回日本神経科学大会，横浜，2011.9.17.
 - 17) 村上真樹，宮崎育子，竹島美香，三好 耕，浅沼幹人：ロテノン慢性投与パーキンソン病モデルにおける腸管神経叢ニューロンおよびグリアの変化。第34回日本神経科学大会，横浜，2011.9.15.
 - 18) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，三好 耕，浅沼幹人：腸管神経叢ニューロンおよびグリアに対するロテノン曝露の影響。第34回日本神経科学大会，横浜，2011.9.15.
 - 19) 浅沼幹人：覚せい剤の取り込みと神経毒性。日本法中毒学会第30年会 シンポジウム「薬物代謝能力の変動/個人差と乱用薬物の作用・毒性」，長崎，2011.6.10.
 - 20) 笠原恭輔，三好 耕，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人：ドーパミン伝達がニューロンの1次繊毛に及ぼす影響。第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
 - 21) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人：非シナプス性の神経伝達を1次繊毛が媒介する可能性について。第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
 - 22) 浅沼幹人，竹島美香，村上真樹，三好 耕，宮崎育子：L-DOPAによるドパミン神経細胞増殖作用と3-OMDの抑制効果におけるアストロサイトの関与。第52回日本神経学会総会，名古屋，2011.5.20.
 - 23) 林 宏美，土居真穂，尾上由華，鋤塚圭子，三宅綾香，小山敏広，四宮一昭，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久：ACTH反復投与ラットにおける海馬細胞新生の減少およびそのメカニズムに関する検討。日本薬学会第131年会 学生シンポジウム，静岡，2011.3.29.
 - 24) 林 宏美，土居真穂，尾上由華，鋤塚圭子，小山敏広，四宮一昭，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久：ACTH反復投与ラットにおける海馬細胞新生の減少に対するimipramine、lithiumの作用に関する検討。第84回日本薬理学会年会，横浜，2011.3.24.
 - 25) 田中健一，園田佳奈子，浅沼幹人： α -synuclein神経毒性におけるL-buthionine-SR-sulfoximineの作用に関する検討。第84回日本薬理学会年会，横浜，2011.3.23.
 - 26) 石田 茂，河崎陽一，浅沼幹人，松永 尚，千堂年昭，荒木博陽，川崎博己，北村佳久： $\alpha 7$ ニコチン受容体 agonistの扁桃体注入はmorphine単回投与ラットにおけるnaloxone誘発条件付け場所嫌悪行動を抑制する。第84回日本薬理学会年会，横浜，2011.3.22.
 - 27) 浦添夏帆，村田麻衣子，竹島美香，宮崎育子，浅沼幹人，喜多大三：メタンフェ

- タミンによるグリア細胞毒性発現とアセチル-L-カルニチンの細胞保護効果について. 第 63 回日本薬理学会西南部会・第 20 回日韓薬理学会合同セミナー, 鹿児島, 2010.11.26.
- 28) 笠原恭輔, 三好 耕, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタンフェタミンが神経細胞一次繊毛に及ぼす影響. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 北九州, 2010.10.9.
- 29) 三好 耕, 笠原恭輔, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: 繊毛が媒介する非シナプス性の神経伝達と精神疾患. 第 32 回日本生物学的精神医学会, 北九州, 2010.10.9.
- 30) 田中健一, 難波 雄, 八木崇夫, 園田佳奈子, 浅沼幹人: 一過性健忘モデルマウスに対するニコチン性アセチルコリン受容体 $\alpha 7$ サブユニット作動薬の学習能力改善作用. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.16.
- 31) 石田 茂, 河崎陽一, 浅沼幹人, 松永 尚, 千堂年昭, 荒木博陽, 川崎博己, 北村佳久: Morphine 単回投与ラットの naloxone 誘発退薬行動に対する nicotine の効果における扁桃体の関与. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.16.
- 32) 浦添夏帆, 村田麻衣子, 竹島美香, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: 培養グリア細胞系におけるメタンフェタミン細胞毒性に対するアセチル-L-カルニチンの作用. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.16.
- 33) 宮崎育子, 吉川友理, 竹島美香, 三好 耕, 船田正彦, 浅沼幹人: フェニルアルキルアミン系違法ドラッグによるモノアミン神経毒性に関する検討. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.16.
- 34) 竹島美香, 宮崎育子, 吉川友理, 村上真樹, 喜多大三, 浅沼幹人: 緑茶成分テアニンのアストロサイトでの抗酸化機構の賦活作用とドパミン神経保護効果. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会, 仙台, 2010.9.15.
- 35) 竹島美香, 宮崎育子, 喜多大三, 浅沼幹人: 緑茶成分テアニンはアストログリアでのグルタチオン合成促進を介して酸化ストレスによる神経細胞死を抑制する. 第 57 回日本栄養改善学会学術総会, 埼玉, 坂戸, 2010.9.10-12.
- 36) 浦添夏帆, 村田麻衣子, 竹島美香, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: アセチル-L-カルニチンの培養グリア細胞系への作用. 第 57 回日本栄養改善学会学術総会, 埼玉, 坂戸, 2010.9.10-12.
- 37) 宮崎育子, 吉川友理, 竹島美香, 三好 耕, 喜多大三, 浅沼幹人: アストロサイトによるドパミンキノン毒性に対する神経保護. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010.9.3.
- 38) 三好 耕, 笠原恭輔, 宮崎育子, 浅沼幹人: リチウムは神経細胞 1 次繊毛を伸長する. 第 33 回日本神経科学大会・第 53 回日本神経化学学会大会・第 20 回日本神経回路学会大会合同大会, 神戸, 2010.9.3.
- 39) Kitamura, Y., Doi, M., Hayashi, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kawasaki, H.: Influence of the suppression of cell proliferation and neurogenesis in the ability of antidepressants in an ACTH-induced animal model of treatment-resistant. The 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (World Pharma2010), Copenhagen, 2010.7.17-23.
- 40) Ishida, S., Ukutani, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Matsunaga, H., Senndo, T., Araki, H., Kawasaki, H., Kitamura, Y.: Involvement of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor on the conditioned place aversion induced by

- naloxone in single-dose morphine-treated rats. The 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (World Pharma2010), Copenhagen, 2010.7.17-23.
- 41) 石田 茂, 河崎陽一, 浅沼幹人, 松永 尚, 千堂年昭, 荒木博陽, 川崎博己, 北村佳久: Morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動に対する扁桃体中心核内 $\alpha 7$ ニコチン受容体の関与. 第 117 回日本薬理学会近畿部会, 徳島, 2010.7.8.
- 42) 浅沼幹人, 宮崎育子: 線条体アストロサイトにおける L-DOPA およびドパミンの取り込みと代謝. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010.5.21.
- 43) 浅沼幹人: アストロサイトを標的とした神経保護の可能性. 第 51 回日本神経学会総会 ランチョンセミナー5, 東京, 2010.5.20.
- 44) 田中健一, 難波 雄, 小郷裕也, 園田佳奈子, 田村明子, 浅沼幹人: アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ガランタミンのニコチン受容体を介した学習能力改善作用. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.18.
- 45) 生田祐一, 石田 茂, 宮崎育子, 浅沼幹人, 荒木博陽, 松永 尚, 北村佳久, 千堂年昭: Morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘導条件付け場所嫌悪行動および c-Fos 発現に対するニコチン受容体の関与. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.17.
- 46) 石田 茂, 生田祐一, 浅沼幹人, 松永 尚, 千堂年昭, 荒木博陽, 川崎博己, 北村佳久: Nicotine の扁桃体内注入は morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘導条件付け場所嫌悪行動を抑制する. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.17.
- 47) 八木貴彦, 宮崎敏明, 北川航平, 四宮一昭, 浅沼幹人, 千堂年昭, 北村佳久: ACTH 反復投与ラットを用いた bupropion の抗うつ効果におけるドパミン神経機能の関与. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.17.
- 48) 土居真徳, 長町智子, 江川真希, 宮崎育子, 川崎博己, 千堂年昭, 浅沼幹人, 北村佳久: ACTH 反復投与ラットを用いた海馬歯状回における細胞増殖およびアストログリア活性に及ぼす影響. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.17.
- 49) 村田麻衣子, 浦添夏帆, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: 培養ドパミン神経系におけるメタンフェタミン神経毒性に対するドコサヘキサエン酸の作用. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16.
- 50) 宮崎育子, 吉川友理, 竹島美香, 浅沼幹人: 活性化アストロサイトにおけるドパミントランスポーターを介したドパミン特異的メタロチオネイン誘導. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16.
- 51) 竹島美香, 宮崎育子, 吉川友理, 喜多大三, 浅沼幹人: L-テアニンはアストロサイトのグルタチオンを増加させ, 過剰ドパミンによる神経細胞死を抑制する. 第 83 回日本薬理学会年会, 大阪, 2010.3.16.
- 52) 八木貴彦, 松永康臣, 江角 悟, 四宮一昭, 千堂年昭, 浅沼幹人, 北村佳久: 精神疾患改善薬スクリーニングモデル動物を用いたローヤルゼリーの薬効評価. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 京都, 2009. 11. 14.
- 53) 浦添夏帆, 村田麻衣子, 竹島美香, 吉川友理, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: 培養ドパミン細胞系におけるフィチン酸の効果. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 京都, 2009. 11. 14.
- 54) 竹島美香, 宮崎育子, 村田麻衣子, 吉川友理, 浦添夏帆, 喜多大三, 浅沼幹人: ドパミンキノン誘発神経障害に対するバイカレインの保護効果. 第 19 回日本臨床

- 精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会 合同年会, 京都, 2009. 11. 14.
- 55) Doi, M., Miyazaki, I., Shinomiya, K., Asanuma, M., Kitamura, Y.: Effects of imipramine and lithium on the suppression of cell proliferation and neurogenesis of dentate gyrus of hippocampus in ACTH-treated rats. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会 合同年会, The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都, 2009. 11. 14.
- 56) Miyoshi, K., Kasahara, K., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Effects of psychotropic drugs and pericentrin mutation on neuronal primary cilia. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会 合同年会, The 1st Meeting of Asian College of Neuropsychopharmacology, 京都, 2009. 11. 14.
- 57) 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次繊毛に対するメタンフェタミンの作用. 第19回日本臨床精神神経薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会 合同年会, 京都, 2009. 11. 13.
- 58) 宮崎育子, 浅沼幹人: 酸化ストレスに対するアストロサイトでのメタロチオネイン発現はドパミン神経保護的に作用する. 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 2009, 東京, 2009. 10. 16.
- 59) 三好 耕, 笠原恭輔, 宮崎育子, 浅沼幹人: 129系由来のDisc1欠損変異を持つマウスの解析. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 2009. 9. 16.
- 60) 宮崎育子, 吉川友理, 竹島美香, 三好 耕, 喜多大三, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性におけるアストロサイトでのメタロチオネイン発現誘導. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 2009. 9. 18.
- 61) 三好 耕, 笠原恭輔, 宮崎育子, 浅沼幹人: 129系由来のDisc1欠損変異を持つマウスの解析. 第32回日本神経科学大会, 名古屋, 2009. 9. 16.
- 62) Miyazaki, I., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Miyoshi, K., Asanuma, M.: Neuroprotective properties of astrocytes through induction of quinone-quenching molecules in parkinsonian model. 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN)/the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Joint Meeting, Busan, Korea, 2009. 8. 25.
- 63) Asanuma, M., Miyazaki, I., Kikkawa, Y., Takeshima, M., Miyoshi, K., Kita, T.: Reduction of PPAR- γ in methamphetamine-induced neurotoxicity and protective effects of interferon- γ . 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN)/the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) Joint Meeting, Busan, Korea, 2009. 8. 24.
- 64) 浅沼幹人, 宮崎育子, 福岡早紀, 穂積宏彰, 辻武史, 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 γ およびPPAR γ アゴニストの保護効果. 第52回日本神経化学会大会, 伊香保, 2009. 6. 22-24.
- 65) 宮崎育子, 吉川友理, 竹島 美香, 三好 耕, 浅沼幹人: アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導によるドパミン神経保護. 第52回日本神経化学会大会, 伊香保, 2009. 6. 22-24.
- 66) Miyazaki, I., Asanuma, M.: L-DOPA treatment-specific induction of metallothionein in reactive astrocytes in the striatum of parkinsonian model and its neuroprotective effects

- against dopaminergic neurotoxicity. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009, 6, 10.
- 67) Asanuma, M., Miyazaki, I.: A novel anti-parkinsonian agent zonisamide has astrocyte-proliferating effect and neuroprotective effect against 6-OHDA-induced dopaminergic neurodegeneration. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009, 6, 8.
- 68) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病モデルのアストロサイトでのキノン消去分子の誘導を介した抗酸化機構. 第50回日本神経学会総会, 仙台, 2009.5.20.
- 69) 村田麻衣子, 竹島美香, 染矢 恵, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: ドコヘキサエン酸の培養ドパミン神経系への作用. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.18.
- 70) 染矢 恵, 竹島美香, 村田麻衣子, 宮崎育子, 浅沼幹人, 喜多大三: L-テアニンの培養ドパミン神経系への作用. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.18.
- 71) 石田 茂, 師橋一徳, 生田祐一, 瀧頭一朗, 河崎陽一, 浅沼幹人, 荒木博陽, 千堂年昭, 北村佳久, 川崎博巳: Morphine 単回投与ラットにおける naloxone 誘発条件付け場所嫌悪行動に対するドパミン神経系の関与. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.17.
- 72) 福岡早紀, 穂積宏彰, 木本直孝, 吉川友理, 辻 武史, 宮崎育子, 北村佳久, 千堂年昭, 喜多大三, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性における PRAR- γ の関与とインターフェロン- γ の保護効果. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.17.
- 73) 池上大悟, 成田 年, 朝戸めぐみ, 鶴川百合, 新倉慶一, 成田道子, 浅沼幹人, 喜多大三, 葛巻直子, 鈴木 勉: 薬物依存の研究 (第436報): Methamphetamine ならびに methylphenidate 誘発神経毒性発現機序の相違. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.17.
- 74) 江本清香, 北村佳久, 宮崎育子, 北川航平, 長町智子, 土居真穂, 石丸由衣, 浅沼幹人, 千堂年昭: ACTH 反復投与ラットにおける中枢ドパミントランスポーター発現に関する検討. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.16.
- 75) 木本直孝, 福岡早紀, 吉川友理, Diaz-Corrales, Francisco J., 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン暴露後早期のアストロサイトの反応. 第82回日本薬理学会年会, 横浜, 2009.3.16.

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

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]

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 薬物依存研究部)
研究協力者 日高庸晴 (宝塚大学看護学部)
和田 清 (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)
三島健一 (福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室)
藤原道弘 (福岡大学薬学部臨床疾患薬理学教室)

【研究概要】

MDMA 等クラブドラッグの乱用実態把握を目的として、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クラブ内の人目につく場所 (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。

MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamine) は、麻薬に指定されている錠剤型合成麻薬であり、覚せい剤(methamphetamine)と幻覚薬(mescaline)の2つの化学構造を有し、中枢興奮作用と幻覚作用を併せ持つ薬物として知られている。代表的なクラブドラッグの一つであり、クラブイベントやレイブパーティで使用されることが多い薬物とされる。

MDMA を摂取した後1~2時間程度は、多幸感、精神高揚、他人への感情移入、時間と知覚の歪曲などが発現し、その後、不安、感情の落ち込み、食欲不振、攻撃性、睡眠障害、物事への興味の低下などが1週間程度継続する場合がある。また、過量摂取により、体温調節機能の影響を及ぼし、異常高熱(hyperthermia)を引き起こし、結果として肝臓、腎臓、循環器不全となり、死に至る場合もある。

わが国では、2002年に外国人女性の急性中毒例が報告され、2008年にはHIV陽性の男性同性愛者の急性中毒例も報告されている。近年においては、複数の急性中毒死が報告されており、その多くがクラブやレイブパーティといった音楽イベントに関連するものであった。

また、MDMA以外のクラブドラッグとしては、Ketamine(ケタミン)、Methamphetamine、Cocaine、LSD(d-lysergic acid diethylamide)、gamma-hydroxybutyrate (GHB)、フルニトラゼパム(ロヒプノール、他)などが代表例であるが、国内の若年層におけるこれらの薬物の乱用状況についてもほとんどわかっていない。

そこで本分担研究では、平成21~23年度にかけて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。

1) 大学生の違法ドラッグを含む薬物乱用実態に関する研究(平成21年度)

定点大学1校(総合大学)における新入生382名および4年生250名を対象に、無記名

自記式の質問紙調査を大学の講義時間内に実施した。最も乱用されていた薬物は大麻であり、新入生の0.5%、4年生の1.3%が生涯経験を有していた。

MDMAの乱用は新入生においてはみられず、4年生でも0.4%と低率であった。一般住民(15~64歳の男女)におけるMDMA生涯経験率は0.2%であり、20~24歳においては乱用者がいないと報告されている。

つまり、一般大学生における薬物使用状況は、一般住民のそれに近い可能性があり、若年層におけるMDMA等のクラブドラッグの乱用実態を捉えるためには、一般大学生集団では困難であることが示唆された。

2) 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(平成22年度)

平成21年度の結果をもとに、MDMA等のクラブドラッグの使用者が比較的多い可能性のある「クラブユーザー」にターゲットを移し、イベント来場者を直接的にリクルートするアプローチでの実態調査を試みた。

薬物の自己使用自体が違法行為とされるわが国の社会環境の中で、クラブ来場者の使用経験をたずねる本研究への協力をクラブ経営者やイベント主催者から得ることに当初は難航した。

しかし、関係者との協議を繰り返した結果、ノート型パソコンにインストールされた調査用ソフトウェアを用いることで、クラブイベントの雰囲気や損ねることや、対象者の警戒心を煽ることがないように配慮しながら、クラブ利用者の薬物乱用状況を把握できる調査方法を開発した(以下、パソコン調査と表記)。

パソコン調査実施にあたっては、事前に調査員を十分トレーニングし、来場者とのトラブル回避を心がけた。調査は深夜から早朝にかけて実施され、来場者の中にはアルコール酩酊下の者も少なくないため、危機管理上の安全対策にも万全を期した。

また、重複回答者を除外し、回収率を算出

する目的で、イベント会場入口で来場者全員にカードを配布した。このカードは調査参加券として用いるもので、パソコン調査への参加希望者は、クラブ内に設置されたアンケートブースにこのカードを持参することになる。

結果として、研究協力の得られた関東地方3店舗のクラブで開催された計4回のイベントで、673枚のカード(参加券)を配布し、324名より調査協力を得た(回収率48.1%)。

重複回答者を除く305名(男性52.1%)の分析結果、対象者の生涯経験率は一般住民のそれを大きく上回ることが明らかになった。対象者の生涯経験率は、大麻32.1%、MDMA7.9%、覚せい剤6.2%、コカイン6.2%、有機溶剤4.6%、ケタミン3.3%であった(表1)。

また、MDMA使用者の特徴として、①30代男性が中心であること、②クラブ利用頻度が高いこと、③多剤乱用者が多いこと、④薬物使用に伴うネガティブな症状がみられること、⑤攻撃的行動との合併例が多いことの5点が明らかになった。

3)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(平成23年度)

平成23年度は、平成22年度に引き続き、クラブ利用者層を対象とするパソコン調査を関東地方2店舗のクラブで開催された計4回のイベントにて実態調査を実施した。会場入口にて計420枚のエントリーカード(調査参加券)を配布し、会場内に設営された調査ブースにてノートパソコンを用いた無記名調査を実施し、237名より回答を得た(回収率56.4%)。

重複回答者除く208名(男性60.1%)の分析結果、平成22年度同様に一般人口を大きく上回る生涯経験率が報告された(大麻32.7%、MDMA9.1%、LSD8.2%、コカイン5.8%、ケタミン3.8%など)。

平成23年度調査では、現在の乱用状況をより強く反映している過去1年間の経験にも踏み込み、過去1年経験率は大麻20.0%、

LSD2.9%、コカイン2.9%、覚せい剤1.9%であった(表1)。これらの結果より、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。

MDMA使用群は非使用群に比べ、他の薬物使用経験率(大麻など7種類)や問題飲酒経験率(ブラックアウト)が高く、アルコールや多剤との併用による健康被害が多く、ダンスフロア・ラウンジといった場所での薬物使用経験率が有意に高いという結果も得た。MDMAは錠剤型の合成麻薬であるため、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が可能と考えられる。

また、MDMA使用者においては、薬物使用に伴う健康被害も報告されていることから、クラブ利用者層に向けた薬物乱用・依存の予防介入が求められよう。

さらに、クラブ内の個室(VIPルームなど)利用経験についても調査したところ、個室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。

【総括】

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。今後は、脱法ハーブ(スパイスなど)など、近年社会問題となっ

ている薬物についても踏み込み、その実態を把握する必要がある。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。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) 嶋根卓也、和田清、三島健一、藤原道弘：危険飲酒行動と薬物乱用リスクグループとの関連について—大学新生を対象とした調査より—。日本アルコール・薬物医学会雑誌.44(6):649-658,2009.
- 2) 嶋根卓也：定時制高校に在籍する思春期のこころ、思春期のこころと性「故意に自分の健康を害する」症候群（編集 松本俊彦）、現在のエスプリ、ぎょうせい、509,39-52,2009.
- 3) 嶋根卓也：思春期における飲酒・薬物乱用の実態と予防について、小児科医のための思春期医学・医療。小児科,50(11),1923-1929,2009.
- 4) 嶋根卓也：思春期の薬物乱用の現状と課題,思春期学 28(3);267-272,2010.
- 5) 嶋根卓也：薬物依存症—薬物依存症のトレンド—薬物依存症の予防・防止の社会的取り組み,日本臨牀 68(8);1531-1535,2010.
- 6) 森田展彰、嶋根卓也：薬物依存症—薬物依存症のトレンド—幻覚剤,日本臨牀 68(8);1486-1493,2010.
- 7) 嶋根卓也：アディクション 薬物乱用・依存。Journal of Integrated Medicine.20(5),356-359,2010.
- 8) 嶋根卓也：Q1 麻薬とは、どのようなものでしょうか？麻薬の語源は、何ですか？、「薬物依存」Q&A 集.こころのりんしょう a・la・carte 29(1): 7, 2010.
- 9) 嶋根卓也：Q2 覚せい剤とは、どのようなものですか？麻薬ではないのですか？いろいろな俗称もあるようですが？、「薬物依存」Q&A 集.こころのりんしょう a・la・carte 29(1): 8, 2010.
- 10) 嶋根卓也：Q3 アヘンとは、何ですか？けし、ヘロイン、モルヒネなども同じ種類に属するのでしょうか？、「薬物依存」Q&A 集.こころのりんしょう a・la・carte 29(1): 9, 2010.
- 11) 嶋根卓也：Q4 コカインは、どのような薬物ですか？、「薬物依存」Q&A 集.こころのりんしょう a・la・carte 29(1): 10, 2010.
- 12) 嶋根卓也：思春期における薬物乱用の実態と対策,産婦人科治療 103(2),144-150,2011.
- 13) 嶋根卓也：思春期における薬物乱用の実態と予防,思春期学 29(1),13-18,2011.
- 14) 嶋根卓也：薬剤師から見た向精神薬の過量服薬,精神科治療学 27(1),87-93,2012.
- 15) 松本俊彦、嶋根卓也、尾崎茂、小林桜児、和田清：乱用・依存の危険性の高いベンゾジアゼピン系薬剤同定の試み、精神医学 54(2);201-209,2012.

2. 学会発表

- 1) 嶋根卓也：大麻種子の取り扱いに関する研究-薬物依存リハビリテーション施設における調査より-、第 68 回日本公衆衛生学会総会、奈良、2009.10.21-23.

2) 嶋根卓也, 和田清: 民間リハビリテーション施設の薬物依存者における違法ドラッグの乱用状況について. 第44回日本アルコール・薬物医学会総会, 横浜, 2009.9.7-9.

との親和性と MDMA 使用との関連. 第70回日本公衆衛生学会総会、秋田、2011.10.19-21.

3) 和田清、尾崎茂、嶋根卓也: 大麻乱用の諸問題 薬物乱用・依存の今日的状況 有機溶剤、覚せい剤から脱法ドラッグ、リタリン、大麻等、使用しても捕まらない薬物へのシフト. 第44回日本アルコール・薬物医学会総会, 横浜, 2009.9.7-9.

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

4) 嶋根卓也、日高庸晴: クラブカルチャー

表1. 薬物使用の生涯経験率の比較

対象	アウトカム	大麻	MDMA	ケタミン	コカイン	覚せい剤	LSD	有機溶剤
大学生 (平成21年)	生涯経験率	1.3%	0.4%	—	0.4%	0.4%	—	0.4%
クラブユーザー (平成22年)	生涯経験率	32.1%	7.9%	3.3%	6.2%	6.2%	—	4.6%
クラブユーザー (平成23年)	生涯経験率	32.7%	9.1%	3.8%	5.8%	2.9%	8.2%	3.4%
クラブユーザー (平成23年)	1年経験率	20.0%	1.0%	1.0%	2.9%	1.9%	2.9%	1.0%
一般住民*1	生涯経験率	1.4%	0.2%	—	誤差内	0.3%	—	1.9%
一般住民*1	1年経験率	0.03%	0.0%	—	0.0%	0.0%	—	0.0%
中学生*2	生涯経験率	0.3%	—	—	—	0.3%	—	0.7%

*1和田ら、薬物使用に関する全国住民調査 (2009年)

*2和田ら、薬物乱用に関する全国中学生意識・実態調査 (2010年)

3年間の研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.
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.
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
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
Ogawa, D., Asanuma, M., Miyazaki, I., Tachibana, H., Wada, J., Sogawa, N., Sugaya, T., Kitamura, S., Maeshima, Y., Shikata, K. and Makino, F.	High glucose increases metallothionein expression in renal proximal tubular epithelial cells.	Exp. Diabetes Res.	2011	534872	2011
Takeshima, M., Murata, M., Urasoe, N., Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Kita, T.	Protective effects of baicalein against excess L-DOPA-induced dopamine quinone neurotoxicity.	Neurol. Res.	33	1050-105 6	2011
Ishida, S., Kawasaki, Y., Araki, H., Asanuma, M., Matsunaga, H., Sendo, T., Kawasaki, H., Gomita, Y. and Kitamura, Y.	Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the central amygdaloid nucleus alter naloxone-induced withdrawal following a single exposure to morphine.	Psychopharmac ology	214	923-931	2011
Kitamura, Y., Doi, M., Kuwatsuka, K., Onoue, Y., Miyazaki, I., Shinomiya, K., Koyama, T., Sendo, T., Kawasaki, H., Asanuma, M. and	Chronic treatment with imipramine and lithium increases cell proliferation in the hippocampus in adrenocorticotropic hormone-treated rats.	Biol. Pharm. Bull.	34	77-81	2011