

201427008A・B

平成 26 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政策研究事業)

違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性
評価法の確立と乱用実態把握に関する研究

課題番号：H24-医薬-一般-008

平成 26 年度 総括・分担研究報告書
平成 24-26 年度 総合研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者：船田正彦

目次

平成 24～26 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政策研究事業) (課題番号: H24-医薬一般-008)

違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性評価法の確立と乱用実態把握に関する研究

I. 平成 26 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 26 年度 分担研究報告書	
研究-1: 合成カンナビノイドの細胞毒性: 培養筋細胞による評価 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	----- 11
研究-2: コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの 有害性予測法に関する研究 栗原正明 (国立医薬品食品衛生研究所)	----- 20
研究-3: 培養細胞を用いた覚せい剤類似化合物の新規検出システムの構築 富山健一 (放射線医学総合研究所緊急被ばく医療研究センター)	----- 25
研究-4: 合成危険ドラッグの神経細胞毒性-構造相関の評価 浅沼幹人 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)	----- 33
研究-5: クラブイベント来場者における違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)	----- 45
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 52
IV. 平成 24～26 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)	----- 54
V. 平成 24～26 年度 分担研究報告書 [3 年間のまとめ]	
研究-1: 危険ドラッグの包括指定に関する研究: 行動薬理学特性に基づく解析 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	----- 72
研究-2: コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの 有害性予測法に関する研究 栗原正明 (国立医薬品食品衛生研究所)	----- 78
研究-3: 危険ドラッグの細胞毒性評価法に関する研究 富山健一 (放射線医学総合研究所緊急被ばく医療研究センター)	----- 89
研究-4: 危険 (違法) ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関 浅沼幹人 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)	----- 94
研究-5: クラブイベント来場者における違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)	----- 103
VI. 3 年間の研究成果の刊行に関する一覧表	----- 107

総合研究報告書

違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性評価法の確立と

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)

【研究概要】

危険ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）の流通拡大は深刻である。危険ドラッグを含む製品としては、パウダー、リキッドおよびハーブの3タイプが主流であり、合成カンナビノイドやカチノン系化合物が検出されている。合成カンナビノイドやカチノン系化合物において、特定の化学物質が規制されるとその類似構造を有する別の化学物質が登場する悪循環が続いている。危険ドラッグの流通拡大を阻止するために規制範囲の適切な拡大が必要である。そこで、流通している危険ドラッグの化学構造類似性に着目し、その化学構造と有害作用発現の関連性を検討し、危険ドラッグにおける包括的規制の導入が急務である。妥当性を検証した。本研究では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物の行動薬理作用発現におけるカンナビノイド受容体およびモノアミントランスポーターの役割について検討し、危険ドラッグ包括規制の範囲の化学的妥当性を検証した。

研究-1：危険ドラッグの包括指定に関する研究：行動薬理学特性に基づく解析

行動薬理的解析：合成カンナビノイドの行動薬理作用発現におけるカンナビノイド CB₁ 受容体の役割について検討した。合成カンナビノイドによる運動活性および体温に対する影響を検討した。すべての合成カンナビノイドにより、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。同様に、体温下降作用の発現が確認された。これらの効果は、CB₁ 受容体拮抗薬の AM251 前処置によって抑制された。無動状態および体温下降の発現には、CB₁ 受容体が関与することが明らかになった。合成カンナビノイドの無動状態および体温下降の発現と、CB₁ 受容体に対する親和性強度に関する相関性を検討したところ、正の相関が認められた。カチノン系化合物の行動薬理作用発現におけるモノアミントランスポーターの役割について検討した。カチノン系化合物による運動活性に対する影響を検討した。カチノン系化合物によって運動促進作用が発現し、中枢興奮作用を有することが明らかになった。中枢興奮作用とドパミントランスポーター(DAT)およびセロトニントランスポーター(SERT)に関する定量的構造活性相関(QSAR)法解析による QSAR 値との相関性を検討したところ、DAT において相関性が確認された。カチノン系化合物における運動促進作用の発現強度は、DAT の QSAR 値により推測可能である事が示唆された。

研究-2：コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの有害性予測法に関する研究

合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物の包括指定の範囲としては、実効性の高い範囲を指定するために、文献値及び QSAR（定量的構造活性相関）法による予測値を効果的に用いることで

その範囲を検討した。合成カンナビノイドでは、既に麻薬に指定されている JWH-018 (1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole) に着目して3-(1-naphthoyl)indole構造を有する物質に関する包括指定の対象範囲の妥当性を検討した。合成カンナビノイドの作用発現は、カンナビノイド CB₁受容体に対する親和性強度(QSAR 値)から推測可能であった。カチノン系化合物の包括指定の範囲としては、カチノン系化合物において流通化合物を考慮し、504 化合物について QSAR (定量的構造活性相関)法によって活性予測 (ドパミン取り込み作用およびセロトニン取り込み作用の 50%抑制濃度=IC₅₀ 値の予測)を行った。指定範囲のカチノン系化合物では、ドパミン取り込み阻害作用に関する QSAR 値から、中枢作用の発現強度の予測が可能であった。

研究-3：危険ドラッグの細胞毒性評価法に関する研究

本研究では、合成カンナビノイドの細胞毒性に関する新たな評価系の確立を試みた。マウス forebrain 由来初代培養細胞での評価から、合成カンナビノイドは細胞毒性を誘導することが判明した。この効果は、CB₁受容体拮抗薬 AM251 を前処置しておくことで抑制された。したがって、合成カンナビノイドは CB₁受容体を介して細胞毒性を誘発することが明らかとなった。カチノン系化合物は、中枢興奮作用を有しており、その薬理機序は脳内神経伝達物質のドパミン、ノルエピネフリンそしてセロトニンの遊離促進および再取り込みの阻害であると考えられる。そこで、薬物の作用点であるドパミントランスポーター(DAT)、ノルエピネフリントランスポーター(NET)そしてセロトニントランスポーター(SERT)を安定的に発現する細胞株を作成し、生物学的応答をもとに薬理効果から薬物の種類を推測可能なスクリーニングシステム構築を試みた。マルチクローニングサイトに DAT、NET そして SERT 遺伝子を挿入したベクターCMV6-Entry と Viafect を用いて CHO 細胞にトランスフェクションを行った。その結果、DAT および SERT タンパク質を発現する安定細胞株を得ることができた。今後は、この細胞を用いて各モノアミントランスポーター機能の確認を進め、簡便で正確なスクリーニングシステムの構築を行う。

研究-4：危険（違法）ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関

培養神経細胞を用いた危険（違法）ドラッグの神経毒性評価系を用いて、平成 24 年度は最近乱用が問題視されているインドールアルカロイド系危険（違法）ドラッグの 5MeO-DALT、カチノン系危険（違法）ドラッグの ethcathinone (エトカチノン)、覚醒剤類似体の para-chloroamphetamine (PCA) の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 細胞における細胞生存率、形態学的変化ならびに暴露早期におけるミトコンドリアでの活性酸素種生成について検討した。平成 25 年度は、fluoro 基を有するカチノン系危険（違法）ドラッグである 2-fluorocathinone (2-FCAT), 3-fluorocathinone (3-FCAT)および 4-fluorocathinone (4-FCAT)の両神経細胞に対する神経毒性と構造相関について、ethcathinone と比較し検討した。そして、平成 26 年度はこれまで検討してきた多種のドラッグそれぞれの神経毒性発現レベルを比較することで、危険ドラッグの毒性構造相関を包括的に評価した。本研究より、培養神経細胞株を用いて危険（違法）ドラッグ曝露後の細胞生存率、形態学的変化ならびに酸化ストレスを評価することで、危険（違法）ドラッグの特定の骨格がもたらす神経細胞障害・神経毒性を予測することができることを明らかにできた。また、形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の違法ドラッグ曝露早期においてセロトニン系神経細胞内でのミトコンドリアでの活性酸素種生成を検出できることを明らかにしてきた。これまでの結果からも、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、迅速かつ感度良く、しかも軽微な細胞障害性を評価できる方法として、乱用薬物の神経障害性の評価に有用であると考えられた。

研究-5：クラブイベント来場者における違法ドラッグの乱用実態把握に関する研究

本研究では、危険ドラッグの乱用実態および、危険ドラッグ対策の一つである指定薬物制度に対する周知状況を把握することを目的に、クラブイベント来場者を対象に調べた。調査協力の得られたクラブイベントの来場者（16歳以上）に対して、ノート型パソコン（オフライン）を用いた自記式調査を実施した。解析の結果、(1) クラブイベント来場者における危険ドラッグの生涯経験率は、ハーブ系 22.8%、パウダー系 7.2%、リキッド系 3.3%であった。また、過去1年経験率は、ハーブ系 13.0%、パウダー系 1.6%、リキッド系 1.0%であった。(2) 危険ドラッグの主な使用動機は、「友達に誘われたから (37.3%)」、「好奇心や興味 (37.3%)」、「合法だから (28.0%)」であった。また、主な入手経路は「友人・知人からもらった (61.3%)」であった。(3) 危険ドラッグ使用による主な健康被害としては、「めまい (25.3%)」、「口渇 (22.7%)」、「呂律が回らない (22.7%)」、「動作がぎこちなくなった (21.3%)」、「眠気、だるさ (20.0%)」が報告された。(4) リキッド系経験者は非経験者に比べて、「心悸亢進」、「神経過敏・不安」、「活動的・興奮的」といった中枢神経興奮作用が疑われる症状が有意に高く報告された。

指定薬物制度に対する周知状況は、未周知群である「全く知らない」23.1%、「どちらかと言えば知らない」23.1%、および周知群である「どちらかと言えば知っている」42.3%、「詳しく知っている」15.4%に分類されたが、危険ドラッグ使用者はいずれも指定薬物制度を認知していなかった。

本研究では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物に関する包括指定の対象範囲の妥当性を検討した。包括指定の範囲としては、実効性の高い範囲を指定するために、文献値及びQSAR（定量的構造活性相関）法による予測値を効果的に用いることでその範囲を検討した。合成カンナビノイドでは、カンナビノイドCB₁受容体に対する親和性強度に関する解析より、包括指定の範囲として総数 778 化合物を抽出した。カチノン系化合物では、ドパミントランスポーター (DAT) に対する親和性強度に関する解析より、包括指定の範囲として総数 504 化合物を抽出した。包括指定範囲内の合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物について行動薬理学的解析により、範囲内のカチノン系化合物は中枢興奮作用を発現する危険性が示唆され、包括指定範囲の妥当性が確認された。

本研究のカンナビノイド受容体およびモノアミントランスポーターに対する作用強度を解析する評価システムは、危険ドラッグの中枢作用および有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。また、培養細胞による細胞毒性の評価は迅速かつ高感度の検出法として有用である。

分担研究者：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
依存性薬物研究室長

分担研究者：栗原正明

国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部 部長

分担研究者：富山健一

放射線医学総合研究所
緊急被ばく医療研究センター
博士研究員

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
神経ゲノム学 教授

分担研究者：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
心理社会研究室長

A. 研究目的

危険ドラッグ使用時の交通事故が多発し、その乱用が大きな社会問題となっている。平成25年6月に東京都池袋で、危険ドラッグ(いわゆる脱法ハーブ)乱用が原因とされる交通事故が発生し死傷者がでており、危険ドラッグの蔓延が表面化した。この事故がきっかけになり、それまで汎用されていた「脱法ドラッグや合法ドラッグ」という呼称が「危険ドラッグ」に統一されるに至った。

危険ドラッグの最大の問題点は、国内で流通する段階では「未規制化合物」である場合が多い点である。しかしながら、その作用は麻薬や覚せい剤と類似した効果を示すのである。現在までに国内で流通が確認された危険ドラッグとしては、トリプタミン誘導体であ

る5-MeO-DIPTやフェネチルアミン誘導体である「2Cシリーズ、2CT-2、2CT-4、2CT-7」である。最近の問題としては、平成24年1月以降表面化した「脱法ハーブ」と称される製品の流通拡大である。その乱用による健康被害が多数発生し、救急搬送される事例が増大した。脱法ハーブは乾燥した植物片に精神作用を示す薬物が混ぜ込まれており、この混在する薬物を乱用しているのが現状である。現在のところ、検出される化学物質の多くは、合成カンナビノイドである事が判明している。

危険ドラッグ製品からは、合成カンナビノイドが検出されている。この合成カンナビノイドは多くの類縁体の存在が知られている。

同様に、危険ドラッグの原末や液状の製品からは、覚せい剤と類似の効果を示すカチノン系化合物が検出される場合が多い。カチノン系化合物もその種類は多いため、包括規制を実施する必要がある。こうした危険ドラッグは特定の薬物を規制しても、次々に新しい薬物が登場する状況が続いている。

危険ドラッグの化学構造に着目して、類似したものを一括で規制するいわゆる「包括規制」の導入が急務である。

本研究では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物の行動薬理作用発現におけるカンナビノイドCB₁受容体およびDATの役割について検討した。量的構造活性相関(QSAR)解析による予測値と運動機能調節強度の相関性を検討し、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物における包括規制範囲の拡大を念頭に妥当性について検証した。

合成カンナビノイド、カチノン系化合物、セロトニン系化合物といった危険ドラッグが数多く流通している。各系統の危険ドラッグに着目し、迅速に毒性発現等の有害作用を検出する評価システムの構築が重要である。現在までの研究から、培養細胞を利用する毒性評価は迅速かつ客観的な解析法として有用であると考えられる。本研究では、生体組織の培養細胞およびモノアミン系樹立安定株細胞を利用した毒性評価を行い、危険ドラッグに

よる細胞毒性評価のシステム構築並びに構図活性相関について検討した。

一方、危険ドラッグの取締りにおいては、強化が進んでいる。厚生労働省では「未認可医薬品」、東京都では「知事指定薬」として規制されるケースもあり、乱用防止に貢献している。しかしながら、取締りの強化により、危険ドラッグの流通はアンダーグラウンド化していく傾向があり、その乱用の実態把握はきわめて重要になっている。危険ドラッグに関する乱用実態を把握することは、流通している薬物の情報が収集できるとともに、薬物乱用防止対策の立案、遂行の基礎資料として重要である。

本研究では、危険ドラッグの包括指定範囲の拡大を目指し、神経科学的機能と QSAR (定量的構造活性相関) 法による指定範囲の設定を行った。同様に、危険ドラッグの有害作用を明確にする目的で、培養細胞を利用した神経細胞毒性の発現を評価し、その発現メカニズムに関する基盤研究を行なった。また、危険ドラッグの研究および評価の際の基礎資料を提供する目的で、クラブユーザーを対象に、危険ドラッグを含む薬物乱用実態に関する疫学調査を実施した。

B. 各研究の目的、方法、結果

[研究-1: 危険ドラッグの包括指定に関する研究: 行動薬理学特性に基づく解析]

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
依存性薬物研究室長

危険ドラッグ (いわゆる脱法ドラッグ) の流通拡大は深刻である。危険ドラッグを含む製品としては、パウダー、リキッドおよびハーブの3タイプが主流であり、合成カンナビノイドやカチノン系化合物が検出されている。合成カンナビノイドやカチノン系化合物において、特定の化学物質が規制されるとその類

似構造を有する別の化学物質が登場する悪循環が続いている。危険ドラッグの流通拡大を阻止するために規制範囲の適切な拡大が必要である。そこで、流通している危険ドラッグの化学構造類似性に着目し、その化学構造と有害作用発現の関連性を検討し、危険ドラッグにおける包括的規制の導入が急務である。妥当性を検証した。本研究では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物の行動薬理作用発現におけるカンナビノイド受容体およびモノアミントランスポーターの役割について検討し、危険ドラッグ包括規制の範囲の化学的妥当性を検証した。

合成カンナビノイドの行動薬理作用発現におけるカンナビノイド CB₁ 受容体の役割について検討した。10 種類の合成カンナビノイドによる運動活性および体温に対する影響を検討した。すべての合成カンナビノイドにより、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。同様に、体温下降作用の発現が確認された。これらの効果は、CB₁ 受容体拮抗薬の AM251 前処置によって抑制された。無動状態および体温下降の発現には、CB₁ 受容体が関与することが明らかになった。合成カンナビノイドの無動状態および体温下降の発現と、CB₁ 受容体に対する親和性強度に関する相関性を検討したところ、正の相関(無動状態: $r=0.789$, 体温下降: $r=0.853$)が認められた。

カチノン系化合物の行動薬理作用発現におけるモノアミントランスポーターの役割について検討した。カチノン系化合物 16 種類について、行動薬理学的特性を解析した。行動薬理学的解析: 16 種類のカチノン系化合物による運動活性に対する影響を検討した。すべてのカチノン系化合物において、運動促進作用が発現した。この効果は、ドパミン受容体拮抗薬の前処置により有意に抑制されることから、作用発現にはドパミン神経系が関与していることが確認された。カチノン系化合物: 16 種によって運動促進作用が発現し、中枢興奮作用を有することが明らかになった。ドパミントランスポーター(DAT)およびセロトニ

ントランスポーター(SERT)に関する定量的構造活性相関(QSAR)法解析による QSAR 値との相関性を検討したところ、DAT：相関係数 $r=0.883$ 、SERT：相関係数 $r=0.04$ であった。カチノン系化合物における運動促進作用の発現強度は、DAT の QSAR 値により推測可能である事が示唆された。

[研究-2: コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの有害性予測法に関する研究]

栗原正明
国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部 部長

合成カンナビノイドのうち、既に麻薬に指定されている JWH-018 (1-pentyl-3-(1-naphthoyl) indole) に着目して 3-(1-naphthoyl)indole 構造を有する物質に関する包括指定の対象範囲の妥当性を検討した。包括指定の範囲としては、実効性の高い範囲を指定するために、文献値及び QSAR (定量的構造活性相関) 法による予測値を効果的に用いることでその範囲を検討した。カチノン系化合物の包括指定の範囲としては、カチノン系化合物において流通化合物を考慮し、活性に重要な 3 つの置換基 (R^1, R^2, R^3) について、そのバリエーションにより考えられる 504 化合物について QSAR (定量的構造活性相関) 法によって活性予測 (ドパミン取り込み作用およびセロトニン取り込み作用の 50%抑制濃度=IC₅₀ 値の予測) を行った。指定範囲のカチノン系化合物では、ドパミン取り込み阻害作用 QSAR 値(0.04~20.8 μ M)およびセロトニン取り込み阻害作用 QSAR 値(0.02~334.8 μ M)であった。さらに、カチノン系化合物の包括指定の範囲を拡張するために、長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物について活性予測を行った。

[研究-3: 危険ドラッグの細胞毒性評価法に関する研究]

富山健一
放射線医学総合研究所
緊急被ばく医療研究センター
博士研究員

本研究では、危険ドラッグの中枢毒性と新たな評価系の確立を行い、薬物依存性評価システムの新しい一面の構築を試みた。本研究では、合成カンナビノイド誘導体 CP-55,940、CP-47,497、CP-47,497-C8、HU-210、JWH-018、JWH-203、JWH-210、AM-2201、MAM-2201、RCS-4 について、初代培養による神経細胞に対する細胞毒性を検討した。1) マウス forebrain の初代培養：カンナビノイド(CB₁)受容体の発現解析を行った。神経細胞マーカーである MAP-2 陽性細胞上に、CB₁受容体の発現が認められた。2) 神経細胞に対する細胞毒性：培養 7 日目の forebrain 由来初代培養細胞に 10 種類の合成カンナビノイドを処理し、細胞毒性の指標であるプロテアーゼを定量した。その結果、全ての合成カンナビノイド誘導体は、forebrain 由来の神経細胞に対して有意な細胞毒性を誘導した。また、CB₁受容体拮抗薬 AM251 を前処置しておくこと、合成カンナビノイド誘導体によって誘導される細胞毒性は、有意に抑制された。したがって、合成カンナビノイド誘導体は CB₁受容体を介して細胞毒性を誘発することが明らかとなった。3) アポトーシスの評価：forebrain 初代培養細胞に 10 種類の合成カンナビノイド誘導体を処理し、アポトーシスマーカーである Annexin-V 染色を行った。その結果、forebrain 由来初代培養細胞は、合成カンナビノイド誘導体の処理によって Annexin-V 陽性細胞の有意な増加が認められた。本研究より、合成カンナビノイド誘導体は、神経細胞に対して細胞毒性を誘導することが明らかになった。さらに、細胞毒性の指標となる細胞死由来プロテアーゼは、神経細胞のアポトーシスによって放出されると考えられた。そして、合成カンナビノイド誘導体による細胞毒性は、CB₁受容体が重要な役割を担っていると考えられ

た。合成カンナビノイド誘導体は、神経細胞に対して重大な障害を誘発する可能性が示唆された。一方で、合成カンナビノイドと同様に覚せい剤と類似構造を有するカチノン系誘導体の流通とその乱用が問題となっている。カチノン誘導体は、中枢興奮作用を有しており、その薬理機序は脳内神経伝達物質のドーパミン、ノルエピネフリンそしてセロトニンの遊離促進および再取り込みの阻害であると考えられる。流通の形態としては、ハーブ、リキッドそしてパウダーなど様々な形態で販売されている。現在これらの製品から未規制の薬物を検出には、検出方法等の問題から非常に時間がかかっている。そこで本研究では、流通している製品より簡便に未知の未規制薬物を検出するために、動物を用いた行動薬理学的試験や GS-MS のような高度な技術を必要とする検出系とは異なり、薬物の作用点であるドーパミントランスポーター(DAT)、ノルエピネフリントランスポーター(NET)そしてセロトニントランスポーター(SERT)を安定的に発現する細胞株を作成し、生物学的応答をもとに薬理効果から薬物の種類を推測可能なスクリーニングシステム構築を試みた。マルチクローニングサイトに DAT、NET そして SERT 遺伝子を挿入したベクターCMV6-Entry と Viafect を用いて CHO 細胞にトランスフェクションを行った。その結果、DAT および SERT タンパク質を発現する安定細胞株を得ることができた。

[研究-4: 危険(違法)ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関]

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

ゲノム学 教授

培養神経細胞を用いた危険(違法)ドラッグの神経毒性評価系を用いて、平成24年度は最近乱用が問題視されているインドールアルカロイド系危険(違法)ドラッグの

5MeO-DALT、カチノン系危険(違法)ドラッグの ethcathinone (エトカチノン)、覚醒剤類似体の para-chloroamphetamine (PCA)のドー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 細胞における細胞生存率、形態学的変化ならびに暴露早期におけるミトコンドリアでの活性酸素種生成について検討した。平成25年度は、fluoro基を有するカチノン系危険(違法)ドラッグである 2-fluorocathinone (2-FCAT), 3-fluorocathinone (3-FCAT) および 4-fluorocathinone (4-FCAT)の両神経細胞に対しての神経毒性と構造相関について、ethcathinone と比較し検討した。そして、平成26年度はこれまで検討してきた多種のドラッグそれぞれの神経毒性発現レベルを比較することで、危険ドラッグの毒性構造相関を包括的に評価した。本研究より、培養神経細胞株を用いて危険(違法)ドラッグ曝露後の細胞生存率、形態学的変化ならびに酸化ストレスを評価することで、危険(違法)ドラッグの特定の骨格がもたらす神経細胞障害・神経毒性を予見することができることを明らかにできた。また、形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の違法ドラッグ暴露早期においてセロトニン系神経細胞内でのミトコンドリアでの活性酸素種生成を検出できることを明らかにしてきた。これまでの結果からも、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、迅速かつ感度良く、しかも軽微な細胞障害性を評価できる方法として、乱用薬物の神経障害性の評価に有用であると考えられた。

[研究-5: クラブイベント来場者における違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

精神保健研究所薬物依存研究部

心理社会研究室長

危険ドラッグ乱用者による犯罪や、重大な交通事故を引き起こす事案が後を絶たず、

深刻な社会問題となっている背景を踏まえ、本研究では、危険ドラッグ対策の一つである指定薬物制度の周知状況等について、クラブイベント来場者を対象に調べた。調査協力が得られた関東地方の1店舗で開催された2回（平成27年1月）の音楽イベントの来場者（16歳以上）のうち46名に調査協力を依頼し、計26名（女性50%、平均44.7歳）に対してノート型パソコン（スタンドアロン型、オフライン）を用いた自記式調査を実施した（回収率：56.5%）。

指定薬物制度に対する周知状況は、未周知群である「全く知らない」23.1%、「どちらかと言えば知らない」23.1%、および周知群である「どちらかと言えば知っている」42.3%、「詳しく知っている」15.4%に分類されたが、危険ドラッグ使用者はいずれも指定薬物制度を認知していなかった。指定薬物制度の未周知群は「危険ドラッグと名称を変更することで使用者は減る」と考える対象者が多いのに対して、周知群では「危険ドラッグに名称を変更しても使用者は変わらない」と考える対象者が多かった。

危険ドラッグ乱用者による犯罪や、重大な交通事故を引き起こす事案が後を絶たず、深刻な社会問題となっている背景を踏まえ、本研究では、危険ドラッグの乱用実態および、危険ドラッグ対策の一つである指定薬物制度に対する周知状況を把握することを目的に、クラブイベント来場者を対象に調べた。

調査協力の得られたクラブイベントの来場者（16歳以上）に対して、ノート型パソコン（オフライン）を用いた自記式調査を実施した。

解析の結果、(1)クラブイベント来場者における危険ドラッグの生涯経験率は、ハーブ系22.8%、パウダー系7.2%、リキッド系3.3%であった。また、過去1年経験率は、ハーブ系13.0%、パウダー系1.6%、リキッド系1.0%であった。ハーブ系経験者の半数以上が過去1年以内にも使用していることから、反復使用されている可能性が示唆された。

(2)危険ドラッグの主な使用動機は、「友達に誘われたから(37.3%)」、「好奇心や興味(37.3%)」、「合法だから(28.0%)」であった。また、主な入手経路は「友人・知人からもらった(61.3%)」であった。これらの結果より、友人・知人など身近な存在から誘いが、危険ドラッグ乱用の契機となっていた可能性が高い。

(3)危険ドラッグ使用による主な健康被害としては、「めまい(25.3%)」、「口渇(22.7%)」、「呂律が回らない(22.7%)」、「動作がぎこちなくなった(21.3%)」、「眠気、だるさ(20.0%)」が報告されたことから、対象者が使った危険ドラッグには、合成カンナビノイドが含有されていた可能性が高い。

(4)リキッド系経験者は非経験者に比べて、「心悸亢進」、「神経過敏・不安」、「活動的・興奮的」といった中枢神経興奮作用が疑われる症状が有意に高く報告されたことから、対象者が使用したリキッド系危険ドラッグには合成カチノン等の興奮物質が含有されていた可能性が高い。

指定薬物制度に対する周知状況は、未周知群である「全く知らない」23.1%、「どちらかと言えば知らない」23.1%、および周知群である「どちらかと言えば知っている」42.3%、「詳しく知っている」15.4%に分類されたが、危険ドラッグ使用者はいずれも指定薬物制度を認知していなかった。

C. 考察

1. 危険ドラッグの包括指定に関する研究：行動薬理学特性に基づく解析

本研究では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物に関する包括指定の対象範囲の妥当性を検討した。包括指定の範囲としては、実効性の高い範囲を指定するために、文献値及びQSAR（定量的構造活性相関）法による予測値を効果的に用いることでその範囲を検討した。合成カンナビノイドでは、カンナビノイドCB₁受容体に対する親和性強度に

関する解析より、包括指定の範囲として総数 778 化合物を抽出した。カチノン系化合物では、ドパミントランスポーター (DAT) に対する親和性強度に関する解析より、包括指定の範囲として総数 504 化合物を抽出した。包括指定範囲内の合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物について行動薬理学的解析により、範囲内のカチノン系化合物は中枢興奮作用を発現する危険性が示唆され、包括指定範囲の妥当性が確認された。

本研究のカナビノイド受容体およびモノアミントランスポーターに対する作用強度を解析する評価システムは、危険ドラッグの中枢作用および有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。また、培養細胞による細胞毒性の評価は迅速かつ高感度の検出法として有用である。

2. コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの有害性予測法に関する研究

合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物に関する包括指定の対象範囲の妥当性を検討した。包括指定の範囲としては、実効性の高い範囲を指定するために、文献値及び QSAR (定量的構造活性相関) 法による予測値を効果的に用いることでその範囲を検討した。合成カンナビノイドはカンナビノイド CB₁ 受容体に対する親和性強度に関する解析により、包括指定の範囲の拡大が可能であると考えられる。

カチノン系化合物に関する包括指定の対象範囲の妥当性を検討した。包括指定の範囲としては、実効性の高い範囲を指定するために、文献値及び QSAR (定量的構造活性相関) 法による予測値を効果的に用いることでその範囲を検討した。DAT に対する親和性強度に関する解析により、包括指定の範囲の拡大が可能であると考えられる。

3. 危険ドラッグの細胞毒性評価法に関する研究

カチノン系化合物の作用点であるモノアミントランスポーターを安定発現する培養細胞株の樹立を試みた。本研究では、クローニングサイトに SLC6A3 (DAT) 、ELK3 (NET) および SLC6A4 (SERT) の遺伝子を導入したベクター CMV6-Entry と Viafect を用いて CHO 細胞にトランスフェクションを行った。その結果、DAT および SERT を安定発現する細胞株を得ることができた。今後は、各トランスポーターの機能評価を行うために、トリチウムラベルをしたドパミン、ノルエピネフリンそしてセロトニンを用いて再取り込み阻害作用を検討し、トランスポーターの働きを確認する。その後機能が正常に働く細胞株の中からより均一な細胞集団を得るためのクローニングを行う予定である。

4. 危険 (違法) ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関

多種のドラッグそれぞれの神経毒性発現レベルを比較することで、危険ドラッグの毒性構造相関を包括的に評価した。本研究より、培養神経細胞株を用いて危険 (違法) ドラッグ曝露後の細胞生存率、形態学的変化ならびに酸化ストレスを評価することで、危険 (違法) ドラッグの特定の骨格がもたらす神経細胞障害・神経毒性を予見することができることを明らかにできた。また、形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の違法ドラッグ暴露早期においてセロトニン系神経細胞内でのミトコンドリアでの活性酸素種生成を検出できることを明らかにしてきた。これまでの結果からも、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、迅速かつ感度良く、しかも軽微な細胞障害性を評価できる方法として、乱用薬物の神経障害性の評価に有用であると考えられた。

5. クラブイベント来場者における違法ドラッグの乱用実態把握に関する研究

クラブ利用者層全体では「指定薬物制度による使用や所持の禁止」が概ね認知されてい

るものの、危険ドラッグ使用者の間では十分に認知されていないことが示唆された。つまり、これらの使用者は制度を正しく理解せずに危険ドラッグを使用した可能性が考えられる。「制度を正しく理解していない使用者」に対しては、「使用や所持の禁止」を正しく理解させることで、危険ドラッグの使用を減らしていくことが可能かもしれない。また、周知群は制度を正しく理解しているからこそ、名称変更だけで使用者を減らすことは困難であり、販売店やインターネットでの販売を規制するといった供給側に対する規制や、使用や所持を禁止するといった需要側に対する規制を強化していかなければ、本質的な問題解決とはならないと考えているのかも知れない。

D. 結論

本研究では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物の包括指定に係る対象範囲を検討した。包括指定の範囲は、カンナビノイド受容体および DAT の機能解析に関する文献値及び QSAR (定量的構造活性相関) 法による予測値により決定できることが示唆された。また、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物において、筋培養細胞、DAT、SERT 発現細胞およびモノアミン系培養神経細胞株と化学発光による細胞毒性評価、蛍光指示薬を用いての酸化ストレスの検出法は細胞障害性を迅速かつ感度良く、定量的に評価できる方法として有用であることが確認された。カンナビノイド受容体およびモノアミントランスポーターに対する作用強度を解析する評価システムは、危険ドラッグの中枢作用および有害作用発現の迅速な評価法として有用である。また、培養細胞による細胞毒性の評価は迅速かつ高感度の検出法として有用である。

危険ドラッグに関する実態調査から、クラブ利用者層全体では「指定薬物制度による使用や所持の禁止」が概ね認知されているものの、危険ドラッグ使用者の間では十分に認知されていないことが示唆された。

本研究の危険ドラッグに対する作用強度を解析する評価システムは、危険ドラッグの中枢作用および有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。危険ドラッグの乱用拡大は依然として深刻な状況であり、乱用防止のために規制の在り方を再考し一層の啓発が必要であろう。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグの中枢作用、毒性および乱用実態把握に関する研究であり、結果はすべて健康危険情報に該当する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 富山健一, 船田正彦:カンナビノイド誘導体の弁別刺激特性と細胞毒性. 日本アルコール・薬物医学会雑誌. (2012) 47 : 135-143.
- 2) K Tomiyama, M Funada : Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol.* 274:17-23. 2013.
- 3) Funada M, Mori T, Maeda J, Tsuda Y, Komiya S, Shimizu N, Kamei J, Suzuki T., Splenectomy modifies hyperactive states of the dopaminergic system induced by morphine in C57BL/6J-bgJ/bgJ (beige-J) mice. *Eur J Pharmacol.* 742C: 89-93, 2014.
- 4) Mori T, Funada M, Tsuda Y, Maeda J, Uchida M, Suzuki T., Dopaminergic hyperactivity accompanied by hyperlocomotion in C57BL/6J-bg(J)/bg(J) (beige-J) mice. *J Pharmacol Sci.* 125(2): 233-236, 2014.

- 5) 栗原正明：コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測 .YAKUGAKU ZASSHI, 133, 13-16 (2013)
- 6) Demizu, Y., Sano, K., Terayama, N., Hakamata, W., Sato, Y., Inoue, H., Okuda, H., Kurihara, M.: Solid-phase nucleophilic fluorination, Synth. Commun., 42, 1724-1730 (2012)
- 7) Y. Demizu, K. Okuhira, H. Motoi, A. Ohno, T. Shoda, K. Fukuhara, H. Okuda, M. Naito, M. Kurihara: Design and synthesis of estrogen receptor degradation inducer based on a protein knockdown strategy. Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 793-1796(2012)
- 8) Demizu, Y., Doi, M., Kurihara, M., Maruyama, T., Suemune, H., Tanaka, M.: One-Handed Helical Screw Direction of Homopeptide Foldamer Exclusively Induced by Cyclic α -Amino Acid Side-Chain Chiral Centers. Chem. Eur. J., 18, 2430-2439 (2012)
- 9) Y. Demizu, Y. Yabuki, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, M. Kurihara: Conformations of helical Aib peptides containing a pair of L-amino acid and D-amino acid J. Pept. Sci., 18: 466-475 (2012)
- 10) K. Anan, Y. Demizu, M. Oba, M. Kurihara, M. Doi, H. Suemune, M. Tanaka: Helical structures of bicyclic α -amino acid homo-chiral oligomers with the chiral centers at the side-chain fused-ring junctions. Helv. Chim. Acta., 95, 1694-1713 (2012)
- 11) Y. Demizu, S. Nagoya, M. Doi, Y. Sato, M. Tanaka, M. Kurihara: Twisted Structure of a Cyclic Hexapeptide Containing a Combination of Alternating L-Leu-D-Leu-Aib Segments. J. Org. Chem., 77, 9361-9365 (2012)
- 12) Y. Demizu, S. Nagoya, M. Shirakawa, M. Kawamura, N. Yamagata, Y. Sato, M. Doi, M. Kurihara: Development of stapled short helical peptides capable of inhibiting vitamin D receptor (VDR)-coactivator interactions. Bioorg. Med. Chem. Lett., 23, 4292-4296 (2013)
- 13) N. Sakakibara, T. Hamasaki, M. Baba, Y. Demizu, M. Kurihara, K. Irie, M. Iwai, E. Asada, Y. Kato, T. Maruyama; Synthesis and evaluation of novel 3-(3,5-dimethylbenzyl) uracil analogs as potential anti-HIV-1 agents. Bioorg. Med. Chem., 21, 5900-5906 (2013)
- 14) Okuhira, K.; Demizu, Y.; Hattori, T.; Ohoka, N.; Shibata, N.; Nishimaki-Mogami, T.; Okuda, H.; Kurihara, M.; Naito, M.; Development of small molecules that induce degradation of estrogen receptor-alpha and necrosis in breast cancer cells. Cancer Science, 104, 1492-1498 (2013)
- 15) T. Shoda, K. Okuhira, M. Kato, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara: Design and synthesis of tamoxifen derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator. Bioorg. Med. Chem. Lett., 24, 87-89 (2014)
- 16) Yamashita, H., Demizu, Y., Shoda, T., Sato, Y., Oba, M., Tanaka, M., Kurihara, M.: Amphipathic short helix-stabilized peptides with cell-membrane penetrating ability. Bioorg. Med. Chem. 22, 2403-2408(2014)
- 17) Nagakubo, T., Demizu, Y., Kanda, Y., Misawa, T., Shoda, T., Okuhira, K., Sekino, Y., Naito, M., Kurihara, M.: Peptides as Inhibitors of Estrogen Receptor-Mediated Transcription. Bioconjugate Chem., 2014, 25, 1921-1924
- 18) T. Shoda, K. Okuhira, M. Kato, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara: Design and synthesis of tamoxifen derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator. Bioorg. Med. Chem. Lett., 24, 87-89 (2014)
- 19) T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N. Yamagata, M. Kurihara: Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 1055-1061
- 20) 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*, 33: 2462-2477, 2012.
- 21) Morinaga, H., Sugiyama, H., Inoue, T., Takiue, K., Kikumoto, Y., Kitagawa, M., Akagi, S., Nakao, K., Maeshima, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M., Hiramatsu, M. and Makino, H.: Effluent free radicals are associated with residual renal function and predict technique failure in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.*, 32: 453-461, 2012.
- 22) Tanaka, K., Ogo, H., Kaji, H., Miyatake, K., Tokudome, E., Sonoda, K., Ogawa, N. and Asanuma, M.: Dipeptidyl compounds ameliorate the serum-deprivation-induced reduction in cell viability via the neurotrophin-activating effect in SH-SY5Y cells. *Neurol. Res.*, 34: 619-622, 2012.
- 23) Asanuma, M., Miyazaki, I., Kikkawa, Y., Kimoto, N., Takeshima, M., Murakami, S., Miyoshi, K.: Cyclooxygenase-independent neuroprotective effects of aspirin against dopamine quinone-induced neurotoxicity. *Neurochem. Res.*, 37: 1944-1951, 2012.
- 24) 林 宏美, 土居真穂, 尾上由華, 鋤塚圭子, 三宅彩香, 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及びそのメカニズムに関する検討. *薬学雑誌*, 132: 173-178, 2012.
- 25) 喜多大三, 浅沼幹人, 宮崎育子, 竹島美香: テアニンの中樞作用に関する文献的考察. *九州栄養福祉大学研究紀要*, 9: 45-58, 2012.
- 26) Sogawa, N., Hirai, K., Sogawa, C., Ohyama, K., Miyazaki, I., Tsukamoto, G., Asanuma, M., Sasaki, A., Kitayama, S.: Protective effect of cepharanthin on cisplatin-induced renal toxicity through metallothionein expression. *Life Sci.*, 92: 727-732, 2013.
- 27) Kuwatsuka, K., Hayashi, H., Onoue, Y., Miyazaki, I., Koyama, T., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: The mechanisms of electroconvulsive stimuli in BrdU-positive cells of the dentate gyrus in ACTH-treated rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 122: 34-41, 2013.
- 28) Asanuma, M., Miyazaki, I., Diaz-Corrales, F.J., Higashi, Y., Namba, M. and Ogawa, N.: Transplantation of melanocytes obtained from the skin ameliorates apomorphine-induced abnormal behavior in rodent hemi-parkinsonian models. *PLoS ONE*, 8(6): e65983, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0065983
- 29) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Takeshima, M., Torigoe, N., Kitamura, Y. and Miyoshi, K.: Targeting 5-HT1A receptors in astrocytes to protect dopaminergic neurons in parkinsonian models. *Neurobiol. Dis.*, 59: 244-256, 2013.
- 30) 喜多大三, 浅沼幹人, 宮崎育子, 竹島美香: お茶の旨味成分テアニンの培養アストログリア細胞における細胞保護効果. *九州栄養福祉大学研究紀要*, 10: 179-191, 2013.
- 31) 浅沼幹人, 宮崎育子: アストロサイトと Parkinson 病治療. *神経内科*, 79 (2): 257-261, 2013.
- 32) Tachibana, H., Ogawa, D., Sogawa, N., Asanuma, M., Miyazaki, I., Terami, N., Hatanaka, T., Horiguchi, C.S., Nakatsuka, A., Eguchi, J., Wada, J., Yamada, H., Takei, K. and Makino, H.: Metallothionein deficiency exacerbates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 306(1):F105-115, 2014.
- 33) Onoue, Y., Kuwatsuka, K., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Effects of bupropion and pramipexole on

- cell proliferation in the hippocampus of adrenocorticotrophic hormone-treated rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 37: 327-330, 2014.
- 34) Miyake, A., Kitamura, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Effects of (+)-8-OH-DPAT on the duration of immobility during the forced swim test and hippocampal cell proliferation in ACTH-treated rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 122: 240-245, 2014.
- 35) Miyoshi, K., Kasahara, K., Murakami, S., Takeshima, M., Kumamoto, N., Sato, A., Miyazaki, I., Matsuzaki, S., Sasaoka, T., Katayama, T. and Asanuma, M.: Lack of dopaminergic inputs elongates the primary cilia of striatal neurons. *PLoS ONE*, 9(5): e97918, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0097918.
- 36) Murakami, S., Miyazaki, I., Sogawa, N., Miyoshi, K. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of metallothionein against rotenone-induced myenteric neurodegeneration in parkinsonian mice. *Neurotox. Res.*, 26: 285-98, 2014. doi: 10.1007/s12640-014-9480-1
- 37) Kasahara, K., Miyoshi, K., Murakami, S., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Visualization of astrocytic primary cilia in the mouse brain by immunofluorescent analysis using the cilia marker Arl13b. *Acta Med. Okayama*, 68: 317-322, 2014.
- 38) Ohmori, I., Kawakami, N., Liu, S., Wang, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Michiue, H., Matsui, H., Mashimo, T. and Ouchida, M.: Methylphenidate improves learning impairments and hyperthermia-induced seizures caused by a Scn1a mutation. *Epilepsia*, 55(10): 1558-1567, 2014. doi: 10.1111/epi.12750
- 39) Asanuma, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Diaz-Corrales, F.J. and Ogawa, N.: Striatal astrocytes act as a reservoir for L-DOPA. *PLoS ONE*, 9(9): e106362, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0106362.
- 40) Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y., Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., Asanuma, M., Toyokuni, S., Mochizuki, H., Uchiyama, Y., Hattori, N. and Iwai, K.: Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration. *Neurosci. Lett.*, 588: 29-35, 2015.
- 41) 嶋根卓也 : 変わる薬物依存・変わる支援～危険ドラッグから処方薬乱用まで～. 季刊リカバリーアイランド沖縄, Vol.007, p6-7, 2015.
- 42) 和田清, 松本俊彦, 船田正彦, 嶋根卓也, 邱冬梅 : 薬物乱用・依存の疫学. *精神科*, 26 (1) 44-49, 2015.
- 43) 嶋根卓也 : 社会問題化する危険ドラッグに薬剤師はどのように関われるか. *日本薬剤師会雑誌* 2014, 66 (11) : 17 - 20, 2014.
- 44) 嶋根卓也 : 青少年はなぜ薬物に手を出すのか. *教育と医学* 738 : 58-67, 2014.
- 45) Shimane T., Hidaka Y, Wada K, Funada M. Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) use among Japanese rave population, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 67:12-19,2013.
- 46) Wada, K., Funada, M., Matsumoto, T., Shimane, T.: Current status of substance abuse and HIV infection in Japan. *Journal of Food and Drug Analysis*, 21(4):33-36, 2013.
- 47) 嶋根卓也. 薬物依存における新たな動向 - 多様化する乱用薬物. *精神医学*. 54(11):1119-1126, 2012.
2. 学会発表
- 1) 船田正彦 : 脱法ドラッグの有害作用 : 脱法ハーブの依存性と毒性の評価研究を中心に. 第 108 回日本精神神経学会学術総会. 札幌. 2012.5.24.

- 2) Funada M, Tomiyama K, Aoo N, Wada K : Discriminative properties and cytotoxicities of cannabinoid receptor agonist CP 55,490. 73th Annual Meeting -College on Problems of Drug Dependence-, Hollywood, Florida, June 23, 2011.
- 3) Funada M, Tomiyama K, Wada K : Activation of the brain noradrenergic system during cannabinoid withdrawal in mice. - College on Problems of Drug Dependence -, Palm Springs, CA, June 11, 2012.
- 4) Shimane T, Hidaka Y, Wada K, Funada M: Problematic behavior and MDMA use among Japanese rave populations. 74th Annual Meeting - College on Problems of Drug Dependence. Palm Springs, CA. 2012.6.9-14.
- 5) 船田正彦、富山健一、和田清、脱法ドラッグに含まれる合成カンナビノイドの神経細胞毒性、平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会、岡山コンベンションセンター、10 月 5 日・2013 年
- 6) M. Funada, K. Tomiyama, K. Wada, Role of dopamine system on the expression of behavioral and cytotoxicological properties of MDPV in mice. 75th Annual Meeting - College on Problems of Drug Dependence. June 15-20, 2013, San Diego, CA, USA
- 7) 船田正彦：「脱法ドラッグ」の依存性・細胞毒性評価と対応策としての「包括指定」。第 110 回日本精神神経学会。横浜。6 月 27 日。2014.
- 8) 船田正彦：脱法ハーブの危険性を知る：薬物依存性・細胞毒性ならびにその法規制。第 14 回日本外来精神医療学会。宇都宮。7 月 12 日。2014.
- 9) 船田正彦：脱法ドラッグによる有害作用の評価：合成カンナビノイドの包括的規制を目指して。平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会。第 49 回日本アルコール薬物・医学会総会。横浜。10 月 3 日。2014.
- 10) 竹林美佳、富山健一、和田 清、船田正彦：3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) の行動薬理学的特性と有害作用。平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会。第 49 回日本アルコール薬物・医学会総会。横浜。10 月 4 日。2014.
- 11) Funada, M.: Abuse of law-evading herbs as a new trend in Japan: harmful effect and legislation. The 3rd Congress of Asia-Pacific Society for Alcohol and Addiction Research. Shanghai, April 26, 2014.
- 12) 栗原 正明：コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの活性予測。日本薬学会第 132 年会（2012/03/29-31, 札幌）
- 13) 村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人：慢性ロテノン曝露の腸管神経叢ニューロンおよびグリアへの影響。第 85 回日本薬理学会年会，京都，2012,3.15.
- 14) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，浅沼幹人：パーキンソン病モデルマウスにおける 5-HT1a アゴニスト 8-OH-DPAT による神経保護効果。第 85 回日本薬理学会年会，京都，2012,3.16.
- 15) 浅沼幹人：アストロサイトを標的とする神経保護薬の開発。第 11 回国際バイオテクノロジー展/技術会議アカデミックフォーラム，東京，2012.4.27.
- 16) 宮崎育子，浅沼幹人：アストロサイトの抗酸化因子の賦活機構と神経保護候補薬剤の探索。第 53 回日本神経学会総会，東京，2012.5.25.
- 17) 浅沼幹人，宮崎育子：アストロサイトの部位特異的プロファイルがもたらす脳内環境と神経保護。平成 24 年度新学術領域研究「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」研究班夏の班会議ならびにワークショップ，仙台，2012, 7, 23-24.
- 18) 浅沼幹人：アストロサイトの部位特異的プロファイルに基づく神経保護薬の開発をめざして。ワークショップ II，H24

- 年度新学術領域研究「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」研究班夏の班会議ならびにワークショップ，仙台，2012，7，24.
- 19) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，黒田啓介，貝淵弘三，片山泰一，浅沼幹人：Disc1 に 25 塩基対の欠損を持つマウスの解析．第 35 回日本神経科学大会，名古屋，2012,9.21.
 - 20) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，黒田啓介，貝淵弘三，片山泰一，浅沼幹人：マウス Disc1 遺伝子 exon6 の 25 塩基対の欠損は Disc1 タンパクの発現を消失させる．第 34 回日本生物学的精神医学会，神戸，2012.9.28.
 - 21) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人：Primary cilia and extra-synaptic neurotransmission. 第 55 回日本神経化学会大会・第 11 回アジア太平洋神経化学会，神戸，2012,9.30.
 - 22) 宮崎育子，村上真樹，三好 耕，浅沼幹人：Rotenone-induced neurotoxicity in enteric and cerebral neuron-glia mixed culture.第 55 回日本神経化学会大会・第 11 回アジア太平洋神経化学会，神戸，2012,10.1.
 - 23) 浅沼幹人：アストロサイトとパーキンソン病治療．オープニングセミナー 1，第 6 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres，京都，2012,10,11.
 - 24) 三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久：ACTH 反復投与ラットにおける 5-HT1A 受容体アゴニストの海馬神経新生および細胞内シグナリング伝達系に関する検討．第 6 回次世代を担う若手医療科学シンポジウム，京都，2012.11.23.
 - 25) 服部紗代，三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久：ドキシルピシン，シクロホスファミド処置ラットにおける精神障害の評価および解析．第 6 回次世代を担う若手医療科学シンポジウム，京都，2012.11.23.
 - 26) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，鳥越菜央，三好 耕，北村佳久，浅沼幹人：5-HT1A アゴニスト 8-OH-DPAT による神経保護効果はアストロサイトを標的とする．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.
 - 27) 鳥越菜央，宮崎育子，村上真樹，小山敏広，北村佳久，浅沼幹人：アストロサイトの部位特異的プロファイリングと、その抗酸化防御機構を標的とした神経保護．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.
 - 28) 北村佳久，服部紗代，三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人：ドキシルピシンおよびシクロホスファミド投与ラットにおける精神機能変化および病態機序解明．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.
 - 29) 三宅彩香，北村佳久，服部紗代，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，千堂年昭：ACTH 反復投与ラットにおける 5-HT1A 受容体アゴニストの抗うつ効果および海馬神経新生に与える影響．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.21.
 - 30) 村上真樹，宮崎育子，鳥越菜央，十川紀夫，浅沼幹人：中枢および末梢神経系におけるロテノンによる神経変性に対するメタロチオネインの関与．第 86 回日本薬理学会年会，福岡，2013.3.23.
 - 31) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，三好 耕，浅沼幹人：セロトニン 1A アゴニストによるアストロサイトを標的としたドパミン神経保護．第 54 回日本神経学会学術大会，東京，2013.5.29.
 - 32) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，鳥越菜央，三好 耕，北村佳久，浅沼幹人：セロトニン 1A アゴニストによる神経-アストロサイト連関の修飾．第 36 回日本神経科学大会・第 56 回日本神経化学会大

- 会・第23回日本神経回路学会大会合同大会，京都，2013.6.22.
- 33) 村上真樹，宮崎育子，十川紀夫，浅沼幹人：ロテノン神経毒性に対する中枢および末梢神経系のニューロンとグリアの変化とメタロチオネインの関与．第36回日本神経科学大会 第56回日本神経化学会大会・第23回日本神経回路学会大会合同大会，京都，2013.6.22.
- 34) 三好 耕，笠原恭輔，村上真樹，宮崎育子，黒田啓介，貝淵弘三，片山泰一，浅沼幹人：Mice carrying a 25-base-pair deletion in exon 6 of the *Disc1* gene lack the *Disc1* protein. 第11回世界生物学的精神医学会国際会議 (WFSBP2013KYOTO)・第35回日本生物学的精神医学会合同大会，京都，2013.6.23.
- 35) Asanuma, M. and Miyazaki, I: Astrocytes in the striatum act as a reservoir of L-DOPA but less convert to dopamine. XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, 2013.7.3-4.
- 36) Miyazaki, I., Murakami, S., Takeshima, M, and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of serotonin1A agonist target astrocytes. XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, 2013.7.5-6.
- 37) 米田紗緒里，服部紗代，中村絃子，渡邊沙織，村上真樹，宮崎育子，浅沼幹人，北村佳久，千堂年昭：抗がん剤投与動物における精神機能および神経新生に関する検討．第24回霧島神経薬理フォーラム，鹿児島，2013.8.18.
- 38) 北村佳久，服部紗代，米田紗緒里，三宅彩香，小山敏広，宮崎育子，浅沼幹人，千堂年昭：ラットの行動変化から推察する抗がん剤投与による精神機能変化ードキシソルビシンおよびシクロホスファミド投与による影響ー．第26回日本サイコオンコロジー学会，大阪，2013.9.20-21.
- 39) 浅沼幹人，宮崎育子：創薬標的としてのアストロサイトのメタロチオネイン．メタルバイオサイエンス研究会2013，シンポジウムI：メタロチオネイン研究の新发展 ーメタロチオネインと疾患、創薬を探る(1)，静岡，2013.9.26.
- 40) 三好 耕，松崎伸介，宮崎育子，浅沼幹人，片山泰一：ニューロンの1次繊毛の解析．第40回日本脳科学会，浜松，2013.9.28.
- 41) 喜多大三，浅沼幹人，宮崎育子，竹島美香：お茶の旨味成分テアニンの神経保護機構に関する研究 ー培養アストログリア細胞におけるテアニンの細胞保護効果についてー 第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会 合同年会，沖縄，2013.10.25.
- 42) 鳥越菜央，宮崎育子，村上真樹，北村佳久，千堂年昭，浅沼幹人：線条体アストロサイトが酸化ストレスに対して発現誘導する因子の網羅的解析．第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.
- 43) 宮崎育子，村上真樹，竹島美香，村上真樹，三好 耕，北村佳久，浅沼幹人：セロトニン1Aアゴニストによるアストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護．第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.
- 44) 村上真樹，宮崎育子，鳥越菜央，十川紀夫，浅沼幹人：環境毒誘発性パーキンソン病モデルマウスの中核・末梢神経系障害におけるアストロサイトとメタロチオネインの関与．第23回日本臨床神経精神薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会，沖縄，2013.10.25.
- 45) Kitamura, Y., Miyake, A., Hattori, S.,

- Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma M. and Sendo, T.: Involvement of the 5-HT1A receptor function in the 8-OH-DPAT treatment on neurogenesis in ACTH-treated rats. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience2013), San Diego, 2013.11.9.
- 46) Nakamura, H., Yoneda, S., Miyake, A., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Ketamine exerts antidepressant-like effects during the forced swim test in adrenocorticotrophic hormone-treated rats. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience2013), San Diego, 2013.11.9.
- 47) Yoneda, S., Hattori, S., Nakamura, H., Watanabe, S., Koyama, T., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Comparative study of psychological response on treatment with doxorubicin and cyclophosphamide between rats and mice. 43rd Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience2013), San Diego, 2013.11.13.
- 48) 鳥越菜央, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭, 浅沼幹人: 酸化ストレスに対するアストロサイトの神経保護作用における、脳部位特異的プロファイリング. 第20回創薬・薬理フォーラム岡山, 岡山, 2013.12.21.
- 49) 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越菜央, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるレベチラセタムによる神経保護効果. 第87回日本薬理学会年会, 仙台, 2014.3.19.
- 50) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるレベチラセタムの神経保護とアストロサイトの関与. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014.5.24.
- 51) 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越菜央, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイトを介したレベチラセタムのドパミン神経保護効果に関する検討. 第125回日本薬理学会近畿部会, 岡山, 2014.6.20.
- 52) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン皮下投与による中枢・末梢神経系における経時的組織学的変化. 第125回日本薬理学会近畿部会, 岡山, 2014.6.20.
- 53) 村上真樹, 宮崎育子, 十川紀夫, 浅沼幹人: 農薬ロテノン誘発パーキンソン病モデルマウスにおける中枢および腸管神経障害とメタロチオネインによる神経保護. 第21回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2014.7.26.
- 54) 村上真樹, 宮崎育子, 十川紀夫, 浅沼幹人: ロテノン誘発パーキンソン病モデルマウスの中枢および腸管神経系におけるメタロチオネインの変化. 第67回日本酸化ストレス学会学術集会, 京都, 2014.9.4.
- 55) 三好 耕, 笠原恭輔, 宮崎育子, 松崎伸介, 黒田啓介, 貝淵弘三, 浅沼幹人, 片山泰一: Disc1 遺伝子 exon 6 に欠損を持つマウスを用いた Disc1 の解析. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.12.
- 56) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: アストロサイトは L-DOPA のリザーバーとなりうる. 第37回日本神経科学大会, 横浜, 2014.9.13.
- 57) 中野剛志, 鳥越菜央, 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人, 北村佳久, 千堂 年昭: ALSモデルマウスにおけるセロトニン 1A アゴニストによる神経保護効果の検討. 第36回日本生物学的精神医学会, 第57回日本神経化学会大会合同年会, 奈良, 2014.9.29.
- 58) 宮崎育子, 村上真樹, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおけるアストロサイトでの L-DOPA 取り込み. 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会合同年会, 名古屋, 2014.11.22.
- 59) 三好 耕, 松崎伸介, 宮崎育子, 浅沼幹人, 片山泰一: ドパミン欠乏による線条体ニューロ

- ンの1次繊毛の伸長. 第 41 回日本脳科学会, 福井, 2014.11.22.
- 60) 嶋根卓也: 繁華街の若者における脱法ドラッグの乱用状況: クラブユーザー調査より. シンポジウム 3 脱法ドラッグの蔓延とその危険性: 検出からその規制まで, 平成 26 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2014.10.3 - 4.
- 61) 嶋根卓也, 和田 清, 日高庸晴, 船田正彦: クラブ利用者層における脱法ドラッグ乱用の実態と乱用に伴う身体・精神症状について. シンポジウム 52「脱法ドラッグ」乱用・依存の実態と対応策について, 第 110 回日本精神神経学会学術総会, 神奈川, 2014.6.27.
- 62) 嶋根卓也, 和田 清, 日高庸晴, 船田正彦: クラブイベント来場者における形状別にみた脱法ドラッグの使用パターンと使用に伴う主観的症狀について. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所平成 25 年度研究報告会(第 25 回). 国立精神・神経医療研究センター, 東京, 2014.3.10.
- 63) 嶋根卓也, 日高庸晴, 和田清, 船田正彦: 「クラブ」における薬物乱用の実態. シンポジウム 8 薬物乱用の動向とその防止策, 平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会 合同総会, 岡山, 2013.10.3-5.
- 64) 嶋根卓也, 和田清, 日高庸晴, 船田正彦: 脱法ドラッグ使用による主観的症狀と形状の関係 - クラブユーザー調査より -. 一般演題, 平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会 合同総会, 岡山, 2013.10.3-5.
- 65) 和田 清, 船田正彦, 嶋根卓也, 松本俊彦: 薬物の乱用・依存・中毒と脱法ドラッグ, 日本法中毒学会第 32 年会, 千葉, 2013.7.5-6.

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