

の前処置によって有意に抑制されることから、この毒性発現にはCB₁受容体が重要な役割を担っていることが示された。

合成カンナビノイド誘導体の神経細胞毒性は、我々が確立している NG108-15 細胞を用いた細胞毒性評価の結果と一致している⁹⁾。すなわち、合成カンナビノイド誘導体による細胞毒性は、CB₁受容体を発現する NG108-15 細胞を用いることで効率よく簡便に評価できると考えられる。また、将来的に乱用拡大につながる化学物質を特定し規制薬物指定への早期の対策に有用であると考えられる。

本研究から、CB₁受容体に作用する合成カンナビノイド誘導体は、強力な細胞毒性を発現する可能性があり、乱用によって中枢神経に重大な障害をもたらす危険性が極めて高く、包括指定または麻薬規制など積極的に行う必要がある。

また、合成カンナビノイドと並んで危険ドラッグに含まれるカチノン誘導体は、非常に強力な中枢興奮作用および精神依存形成能を有している可能性が高く、その乱用は大変危険である。因果関係は明らかではないが、脱法ドラッグ使用中の死亡例や暴力事件も発生していることから、こうした違法性の高い薬物の迅速な取り締まりが求められる。流通規制のための法的整備は、包括規制による類縁化合物の一斉規制や麻薬指定の迅速化によって体制は整いつつある一方で、現場レベルでの製品からの薬物検出には一定の時間を必要とする現状は問題である。そのため誰もが利用可能で、正確かつ安定した簡便な薬物検出システムの構築は必須である。現在我々は、こうした問題を打開するための薬物スクリーニングシステムの構築および実用化を目指し、本研究でその足がかりとなる培養細胞の作成に成功した。また、我々は多分化能を有する幹細胞から効率よく神経細胞を分化誘導する方法を確立している。今後はこの手法を利用してカチノン誘導体の選択的作用点であるモノアミントランスポーターを有している機能的神経細胞の樹立を試み、より生体に近く

簡便な細胞毒性の評価系構築も可能であると考えられる。今後は、早期の実用化を目指した研究をすすめていくことになる。

また、我々は培養細胞とは別に動物を用いた行動評価および精神依存性を評価するシステムを構築している。したがって、培養細胞および動物を用いた薬理的試験を組み合わせた一連の評価システムにより、国内で流通が確認されている違法ドラッグの検出、精神依存性および神経毒性の検討を行い、危険化合物の迅速な発見に活用できると考えられる。また、将来的に乱用拡大につながる化学物質を特定し規制薬物指定への早期の対策に有用であると考えられる。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Tomiyama, K., Funada, M., 2012. [Drug discrimination properties and cytotoxicity of the cannabinoid receptor ligands]. Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi 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.

2. 学会発表

- 1) M. Funada., K. Tomiyama., N. Aoo, K., Wada. ACTIVATION OF THE BRAIN NORADRENERGIC SYSTEM DURING CANNABINOID WITHDRAWAL IN MICE., 74th Annual Meeting-College on Problems of Drug Dependence. June 9-14, 2012, Palm Springs, Ca, USA.
- 2) 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

- 3) M. Funada, K. Tomiyama, K. Wada, ROLE OF DOPAMINE SYSTEM IN EXPRESSING 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.

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

危険（違法）ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関

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）

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）

【研究概要】

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。

これまでに、危険（違法、脱法）ドラッグの培養神経細胞を用いた神経細胞毒性に関する一連の検討を行ってきた。

平成 15-17 年度には、当時脱法ドラッグとして乱用が社会問題となった 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5MeO-DIPT) および植物由来の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。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。

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危険（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、低濃度であっても、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。

平成 20 年度は、ピペラジン系危険（違法）ドラッグ 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)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、アストロサイトに対しても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危険（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。さらに、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、しかも定量的に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ことを示した。

また、これらに先立って平成 18 年度には、フェネチルアミン系危険（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。平成 23 年度は、「2C シリーズ」のなかでも 2CT-7, 2CT-2, 2C-I が、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。平成 21, 22 年度には、「2C シリーズ」のなかでも、規制を免れ、広く流通し、乱用されている 2,5-dimethoxy-4-chlorophenethylamine (2C-C: 平成 19 年 4 月より指定薬物)および 2C-C と類似の骨格を有する trichloro-2C-H (T-2C-H)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対して強い神経細胞毒性を示すこと、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、2C-C, T-2C-H は形態変化が認められない低濃度あるいは早期においても細胞内、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。

これらの結果から、フェネチルアミン系危険（違法）ドラッグの「2C シリーズ」の共通骨格が、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対して強い細胞毒性を示すと考えられた。また、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考えられた。

これまでの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。

1) インドールアルカロイド系危険ドラッグ 5MeO-DALT、カチノン系危険ドラッグの ethcathinone、覚醒剤類似体 PCA の神経毒性評価

5MeO-DIPT 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強い細胞障害性を示したのに対して、5MeO-DALT による障害はどちらの細胞においても軽度であった。5MeO-MIPT, 5MeO-DMT による神経細胞障害も 5MeO-DIPT よりも軽度であるというこれまでの検討結果をあわせると、5MeO-DIPT のインドール骨格に加え側鎖の diisopropyl 基が強い神経細胞毒性を惹起すると推測できる。また、ethcathinone、PCA のいずれもセロトニン含有神経細胞にはほとんど毒性を示さないのに対して、ドパミン系神経細胞には中等度の毒性を示した。ethcathinone と同様に MDMA 類似のメチロンも MDMA に比べて比較的毒性が弱いことから、カチノン骨格になることにより、神経毒性は低下すると考えられた。このように、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

することも可能になると考えられる。

2) fluoro 基を有するカチノン系危険ドラッグの神経毒性評価

Ethcathinone がドパミン系神経細胞に対して中等度の神経細胞毒性を有するのに対して、2-FCAT, 3-FCAT および 4-FCAT はドパミン系・セロトニン系両神経細胞に対してもほとんど毒性を示さなかった。2-FCAT, 3-FCAT および 4-FCAT のいずれも、セロトニン含有神経細胞に曝露した場合に、高濃度(1 mM)の 3 時間後においてのみ軽度のアポトーシス様形態変化が認められ、LDH 放出量に変化がなかったのに対して、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法では形態変化をきたさない濃度(500 μ M)でのミトコンドリアでの活性酸素生成の亢進という細胞障害性を検出できた。カチノン骨格はあまり強い神経毒性を呈さないが、カチノン類のベンゼン環の fluoro 基による修飾はさらにそのドパミン神経細胞毒性を低下させると考えられる。

3) 多種の危険ドラッグの神経毒性に関する包括的毒性構造相関の評価

覚醒剤 AMP, METH 構造類似体である PCA, 4FMP, PMMA は、いずれの細胞においても AMP, METH と同程度の神経毒性を発現しており、4 位の修飾によるそのモノアミン神経毒性への影響は少ないと考えられた。フェネチルアミン系危険（違法）ドラッグ「2C シリーズ」は、2,5 位に dimethoxy 基を有する共通骨格によりドパミン系・セロトニ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する。さらに、4 位の共通修飾構造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た。最近乱用が問題視されている fluoro 基を有するカチノン系危険（違法）ドラッグも含め広義のフェネチルアミン系危険（違法）ド

ラッグが有するカテコールアミンに類似した骨格が少なくともドパミン系神経細胞に対する強い親和性をもたらすと考えられた。また、カチノン骨格はあまり強い神経毒性を呈さないが、カチノン類のベンゼン環の fluoro 基による修飾はさらにそのドパミン神経細胞毒性を低下させると考えられた。さらに、蛍光指示薬による活性酸素種生成の検出法は、形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の危険（違法）ドラッグの曝露早期における神経細胞障害性を明らかにできることから、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有用であると考えられた。

【総括】

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。

【研究業績】

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*, 33: 2462-2477, 2012.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

- 9) 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
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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
- 18) 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.
- 19) 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
- 20) 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.
- 21) 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.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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 回日本神経化学学会大会・第 11 回アジア太平洋神経化学学会, 神戸, 2012,9.30.
- 10) 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 回日本神経化学学会大会・第 11 回アジア太平洋神経化学学会, 神戸, 2012, 10.1.
- 11) 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GRESS, 京都, 2012, 10, 11.
- 12) 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.
- 13) 服部紗代, 三宅彩香, 小山敏広, 宮崎育子, 浅沼幹人, 北村佳久: ドキソルビシン, 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 北村佳久, 服部紗代, 三宅彩香, 小山敏広, 宮崎育子, 浅沼幹人: ドキソルビ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.
- 17) 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-HT_{1A} 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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 Discl1 gene lack the Discl1 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.
- 23) 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.
- 24) Miyazaki, I., Murakami, S., Takeshima, M, and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of serotonin 1A agonist target astrocytes. XI European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Berlin, 2013.7.5-6.
- 25) 米田紗緒里, 服部紗代, 中村紘子, 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.
- 26) 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—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—. 第 26 回日本サイコロジ学会, 大阪, 2013.9.20-21.
- 27) 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□:メタロチオネイン研究の新展開メタロチオネインと疾患、創薬を探る(1), 静岡, 2013.9.26.
- 28) 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.
- 29) 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 — 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 — 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン皮下投与による中核・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.
- 41) 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核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.
- 42) 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核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.

- 43) 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.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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.
- 47) 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.

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

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 (2011-2013)

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 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)
日高庸晴 (宝塚大学看護学部)

【研究概要】

【目的】危険ドラッグ乱用者による犯罪や、重大な交通死亡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。

【方法】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。

【主な知見】

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。
 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。
-

近年、合法ハーブ・バスソルト・アロマリキッドなどと称して販売される危険ドラッグ（違法ドラッグ、脱法ドラッグ）の乱用者による犯罪や、重大な交通死亡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。

精神科や救急医療などの医療現場では、危険ドラッグ関連障害患者が急増しており、その対応に奮闘している。危険ドラッグ乱用に関する知見は、こうした医療現場からの報告が蓄積されつつある一方で、未だ医療的に事例化していない地域住民における乱用実態については、十分な知見が得られていない。

MDMAを代表とするクラブドラッグ(Club drugs)に関する実態調査によれば、クラブイベント来場者における薬物使用率は、一般地域住民に比べてはるかに高く、多剤乱用や過量摂取による健康被害が多いことが報告されている。こうした事実を踏まえれば、クラブ利用者層は未だ医療的に事例化していない、地域における危険ドラッグ使用者を数多く含む可能性が高く、乱用実態を把握するために適した集団であると考えた。そこで平成24～25年度は、クラブ利用者層を対象に、危険ドラッグの乱用実態を把握することを目的に、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。

一方、危険ドラッグ対策の一つとして指定薬物制度が知られている。指定薬物制度では、現在約1400物質が規制対象とされており、輸入・製造・販売のみならず、所持や使用についても禁止されている（平成26年4月より）。指定薬物制度に対する地域住民の周知状況については、未だ十分な情報が得られていないことを踏まえ、平成26年度は、クラブイベント来場者を対象とした同様の調査方法で、指定薬物制度の周知状況等について調べた。

1) 危険ドラッグの乱用実態に関する知見

平成24年8月～平成25年11月に実施された計4回のクラブイベントの来場者（16歳以

上）のうち、355名（回収率：60.6%）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、307名（平均年齢31歳、女性44%）より有効回答を得た（有効回答率：86.5%）。

主な知見は次の通りである。

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。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. 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。
5. 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。
6. リキッド系経験者は、非経験者に比べて、「車内」、「ホテル・ラブホテル」で使用する割合、「恋人・パートナー」と使用

する割合が有意に高いことから「セックスドラッグ（性交時あるいは性交前の使用）」として使われている可能性が高い。

2) 指定薬物制度の周知に関する知見

平成27年1月に実施された計2回の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（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、26名（回収率：56.5%）より有効回答を得た。

主な知見は次の通りである。

1. 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知らないという結果が得られた。
2. 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いという結果が得られた。

【総括】

本研究により、未だ医療的に事例化していない、地域における危険ドラッグ使用者の実態の一旦を把握することができた。クラブイベント来場者における危険ドラッグ生涯経験率は、一般住民におけるそれ（0.4%、2013年）に比べてはるかに高いことが明らかとなった。クラブ利用者層を薬物依存の予防対象として、危険ドラッグの啓発や相談援助に関する情報を提供するといった介入が必要である。

また、危険ドラッグ使用者より、使用動機、入手経路、健康被害、剤形ごとの特徴などの知見を得ることができた。こうした知見は、

保健医療分野における予防・治療に役立つのみならず、教育現場における薬物乱用防止教育にも役立てていくことが期待される。

一方、指定薬物制度は、概ね認知されていたものの、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。「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。

【研究業績】

1. 論文発表
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 11) 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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
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

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
富山健一, 船田正彦	Drug discrimination properties and cytotoxicity of the cannabinoid receptor ligands	日本アルコール薬物医学雑誌	43	135-143	2012
Ken-ichi Tomiyama Masahiko 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
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.	742	89-93	2014
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	233-236	2014
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
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
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
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	Neurol. Res.	34	619-622	2012

	SH-SY5Y cells.				
<u>Asanuma, M.</u> , 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
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, <u>浅沼幹人</u> , 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
喜多大三, <u>浅沼幹人</u> , 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
Sogawa, N., Hirai, K., Sogawa, C., Ohyama, K., Miyazaki, I., Tsukamoto, G., <u>Asanuma, M.</u> , Sasaki, A., Kitayama, S.:	Protective effect of cepharanthin on cisplatin-induced renal toxicity through metallothionein expression.	Life Sci.	92	727-732	2013
Kuwatsuka, K., Hayashi, H., Onoue, Y., Miyazaki, I., Koyama, T., <u>Asanuma, M.</u> , 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
<u>Asanuma, M.</u> , 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	e65983	2013
Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> , 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
喜多大三, <u>浅沼幹人</u> , 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

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	257-261	2013
Tachibana, H., Ogawa, D., Sogawa, N., <u>Asanuma, M.</u> , 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
Onoue, Y., Kuwatsuka, K., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> , 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
Miyake, A., Kitamura, Y., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> 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
Miyoshi, K., Kasahara, K., Murakami, S., Takeshima, M., Kumamoto, N., Sato, A., Miyazaki, I., Matsuzaki, S., Sasaoka, T., Katayama, T. and <u>Asanuma, M.</u>	Lack of dopaminergic inputs elongates the primary cilia of striatal neurons.	PLoS ONE	9 (5)	e97918	2014
Murakami, S., Miyazaki, I., Sogawa, N., Miyoshi, K. and <u>Asanuma, M.</u>	Neuroprotective effects of metallothionein against rotenone-induced myenteric neurodegeneration in parkinsonian mice.	Neurotox. Res.	26	285-298	2014
Kasahara, K., Miyoshi, K., Murakami, S., Miyazaki, I. and <u>Asanuma, M.</u>	Visualization of astrocytic primary cilia in the mouse brain by immunofluorescent analysis using the cilia marker Arl13b.	Acta Med. Okayama	68	317-322	2014
Ohmori, I., Kawakami, N., Liu, S., Wang, H., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u>	Methylphenidate improves learning impairments and hyperthermia-induced seizures	Epilepsia	55 (10)	1558-1567	2014

<u>M.</u> , Michiue, H., Matsui, H., Mashimo, T. and Ouchida, M.	caused by a Scn1a mutation.				
<u>Asanuma, M.</u> , 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
Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y., Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., <u>Asanuma, M.</u> , 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
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	7	6-7	2015
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	44-49	2015
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	66	17-20	2014
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
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
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
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	1119-1126	2012

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

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)
平成 27 年 (2015 年) 3 月 31 日発行