

201523005A

平成 27 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)

危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性  
予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

課題番号：H27-医薬 A-一般-002

研究報告書

平成 28 年 3 月

研究代表者：船田正彦

# 目次

平成 27 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：H27-医薬 A-一般-002)

## 危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性 予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

I. 平成 27 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 27 年度 分担研究報告書		
研究-1：長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の行動薬理学的特性	-----	13
船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)		
研究-2：コンピュータシミュレーションによる危険ドラッグの 有害性予測法に関する研究	-----	22
栗原正明 (国立医薬品食品衛生研究所)		
研究-3：生体反応を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の 簡易迅速スクリーニング法の開発	-----	30
浅沼幹人 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)		
研究-4：危険ドラッグおよびその類似物質と代謝物の測定系の構築	-----	40
北市清幸 (岐阜薬科大学薬物動態学研究室)		
研究-5：薬物乱用ハイリスク層における危険ドラッグの乱用実態把握に関する研究	-----	49
嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター)		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	64

総括研究報告書

危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と  
乱用実態把握に関する研究

研究代表者 船田正彦

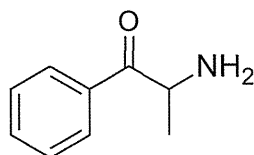
(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部 依存性薬物研究室長)

【研究要旨】

危険ドラッグとして、合成カンナビノイドやカチノン系化合物が流通している。合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物は、依存性や細胞毒性等の強力な有害作用を示すため、包括指定等による規制拡大がなされた。近年、包括指定範囲外の薬物の流通が台頭しており、現行の包括指定対象範囲については、再評価を行い範囲拡大等の対応が急務である。同様に、救急医療の現場での対応を考えた場合、危険ドラッグの検出に関しては、更なる検討が必要である。本研究では、カチノン系化合物の包括指定、検出手法に関する研究を実施した。また、合成カンナビノイドについては、生体からの検出を目論み、代謝産物の検出およびその機能解析を行った。また、危険ドラッグの乱用状況および周知に関する調査を実施し、危険ドラッグ対策手法策定に関する考察を行った。

【研究-1：長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の行動薬理学的特性】

長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物について、行動薬理学的特性に関する解析を行った。前回のカチノン系化合物包括指定後、R<sup>1</sup>の炭素数(C4=PV7, α-PHP; C5=PV8; C6=PV9, α-POP; C7=PV10)が増加した長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の流通が問題となっている。本研究では、長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物による動物の運動促進作用からその活性(中枢興奮作用)を検討し、カチノン系化合物の新規包括指定の対象範囲(図1：R<sup>1</sup>炭素数 C4~C8)の妥当性を検討した。



カチノン (Cathinone)

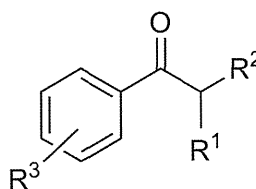


図1：カチノン系化合物

包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち指定薬物を中心に14種類について、行動薬理学的解析を行った。カチノン系化合物により運動促進作用が発現した。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。



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

構造活性相関(QSAR)によるカチノン系化合物の活性予測を行った。カチノン系化合物(図1)において流通化合物等を考慮し、活性に重要な3つの置換基( $R^1, R^2, R^3$ )を決めた。そのバリエーションにより考えられる化合物についてカチノン系化合物における運動活性よりQSAR法を構築した。求めたQSAR式を用いて包括指定する840化合物の活性予測値を計算した。QSAR解析および行動解析より、カチノン系化合物の包括範囲(840物質)の設定は妥当であると考えられる。

#### [研究-3：生体反応を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の簡易迅速スクリーニング法の開発]

危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、フェネチルアミン系、ピペラジン系、インドールアルカロイド系などの危険ドラッグを用いて検討した。発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いれば、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の MAO 阻害活性を非常に高感度で簡便に評価できることを明らかにした。ハルマラの催幻覚成分である harmaline および harmine が極めて高い MAO 阻害活性を有すること、フェネチルアミン系危険ドラッグの 4-methoxymethamphetamine (PMMA), 4-fluoroamphetamine (4FMP), 2,5-dimethoxy-4-propylthio-phenethylamine (2CT-7)が覚醒剤メタンフェタミン(METH)や合成麻薬 MDMA と同等のあるいはそれ以上の MAO 阻害活性を有することを確認できた。本検討で用いた MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状のドラッグの非常に高感度で簡便な MAO 阻害活性検出系になりうると考えられ、危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニングする有用な方策の一つとなりうると考えられる。

#### [研究-4：危険ドラッグおよびその類似物質と代謝物の測定系の構築]

LC/MS および LCMS-IT-TOF を用いて、合成カンナビノイド類である AB-CHMINACA と AMB の *in vitro* での代謝物産生を解析した。AB-CHMINACA では、第一相代謝反応物として、 $m/z$  277 (M1), 261 (M2), 389 (M3), 373 (M4), 374 (M5), 258 (M6), 357 (M7) の7種の代謝物とその位置異性体が確認された。また、第二相代謝反応物として、 $m/z$  548 (M5G), 433 (M6G), 532 (M7G) の3種とその位置異性体が確認された。M4, M5, M6, M7については、標準品を用いた確認試験を行い、それぞれの  $m/z$  で同一のリテンションタイムを持つピークがあることが確認された。CB1 受容体発現 CHO 細胞を用い、AB-CHMINACA と M4, M5, M6, M7 における CB1 受容体アゴニスト活性を評価したところ、AB-CHMINACA は CB1 受容体アゴニストとして作用し、蛍光強度を用量依存的に増加させるが、代謝物はいずれも CB1 受容体アゴニスト活性がなく、蛍光強度をほとんど増加させないことが明らかとなった。以上の結果より、AB-CHMINACA の危険ドラッグとしての活性には AB-CHMINACA の代謝物ではなく、AB-CHMINACA そのものの作用が極めて重要であることが示唆された。さらに、代謝機構が明らかにされていない合成カンナビノイド AMB は代謝を受けやすく、ただちに複数の代謝物に代謝されるが、その脱メトキシ体代謝物 (M1) はそれ以上の代謝を受けにくく、AMB や AMB に構造の類似した合成カンナビノイドの摂取を裏付ける生体内マーカーとなる可能性があることが明らかになった。

#### [研究-5：薬物乱用ハイリスク層における危険ドラッグの乱用実態把握に関する研究]

音楽系の野外フェスティバルをフィールドとして、危険ドラッグ乱用に関する実態調査を行った。調査協力の得られた野外フェスティバル（2企画、計3日間）の参加者を対象に、携帯端末を活用したオンライン調査を実施した。806名より有効回答を得た。主な知見は以下の通りである。危険ドラッグの生涯経験率は16.7%、過去1年経験率は2.6%であった。危険ドラッグ乱用者の36.3%は、危険ドラッグを「2～5回」使用しており、「10回以上（22.2%）」していた者もみられた。危険ドラッグ使用による体調変化は、「かなり具合が悪くなった（18.5%）」や「具合が悪くなった（16.3%）」といった回答がみられた。危険ドラッグ乱用者の66.7%は指定薬物制度を周知していた。携帯端末を活用したオンライン調査により、効率的に危険ドラッグ乱用の情報を収集することができた。危険ドラッグを「10回以上」使用した者や、使用によって「かなり具合が悪くなった」エピソードが報告されていることから、対象者の中には、薬物依存や急性中毒のリスクが高い者が含まれる可能性が考えられた。今年度のデータをベースラインとして、次年度も同じフィールドで実施することで、危険ドラッグ乱用状況の経時的変化を追う必要がある。

#### 結論：

(1) 本研究では、カチノン系化合物の包括指定範囲拡大を目指し、カチノン系化合物14種類について、行動薬理学的解析を行った。カチノン系化合物により運動促進作用が発現した。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の包括拡大範囲の薬物も同様の特性を有することが確認された。(2) カチノン系化合物に関する包括指定に係る対象範囲を検討した。包括指定の範囲は、実効性の高い範囲を指定するために、運動亢進作用に関する予測値を用いて検討した。カチノン系化合物に関して、運動亢進作用に基づくQSAR解析により包括指定の範囲を決定できることが示唆された。(3) また、発光性MAO基質によるMAO活性の発光検出システムは、危険ドラッグの検出に応用できる可能性が示された。(4) 音楽系の野外フェスティバルをフィールドとして、危険ドラッグ乱用に関する実態調査を行った。危険ドラッグを「10回以上」使用した者や、使用によって「かなり具合が悪くなった」エピソードが報告されていることから、対象者の中には、薬物依存や急性中毒のリスクが高い者が含まれる可能性が考えられた。

本研究の危険ドラッグに関する機能評価から、その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。同時に、様々なイベントを通じて、危険ドラッグ等の薬物依存症からの回復へ向かうための対策が望まれる。

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 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：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  
 脳神経機構学分野 教授

分担研究者：北市清幸  
 岐阜薬科大学  
 薬物動態学研究室 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 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。

危険ドラッグ蔓延における最大の問題点は、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。近年の最大事案としては、平成23年11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。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おり、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た。こうした状況を打破するために、平成25年2月より、合成カンナビノイドの構造に着目し、類似したものを一括で規制するいわゆる「包括規制」が導入された。

一方、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。カチノン系化合物についても、多種類の薬物が流通しており、平成25年12月より、カチノン系化合物の「包括規制」が導入された。こうした包括指定後、カチノン系化合物については、「指定範囲の基本骨格を有するが、範囲外の薬物」が登場し包括指定範囲の適切な見直しが必要となっている。カチノン系化合物は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)を介して、様々な薬理作用を示す事が知られている。

本研究では、カチノン系化合物の行動薬理作用解析から、中枢作用発現における蓋然性予測について検討した。量的構造活性相関(QSAR)解析による予測値と中枢興奮作用の発現強度の相関性を検討し、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その妥当性について検証した。

また、カチノン系化合物に加え、合成カンナビノイド、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、モノアミン酸化酵素(MAO)阻害作用強度を検討し、危険ドラッグ有害作用並びに検出手法への応用可能性について検討した。同様に、救急医療現場では、健康被害の原因となり得る危険ドラッグの生体からの検出が課題となっている。本研究では、合成カンナビノイドに着目し、摂取した合成カンナビノイドを類推する技術の確立を目指し、合成カンナビノイドの代謝物の検出法について検討した。

危険ドラッグの取締りにおいては、強化が進んでいる。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、危険ドラッグとして流通拡大が懸念されるカチノン系化合物の包括指定範囲の拡大を目指し、中枢興奮作用を指標に、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、危険ドラッグの検出手法を明確にする目的で、MAO に対する影響および合成カンナビノイドの代謝産物の検出手法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、音楽系の野外フェスティバル参加者を対象に、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。

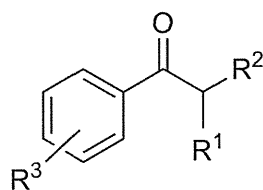
## B. 各研究の目的、方法、結果

[研究-1: 長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の行動薬理学的特性]

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 室長

カチノン系化合物包括指定に関する範囲拡大の妥当性について検討を行った。前回のカチノン系化合物包括指定後、 $R^1$  の炭素数 (C4=PV7,  $\alpha$ -PHP; C5=PV8; C6=PV9,  $\alpha$ -POP; C7=PV10)が増加した化合物の流通が問題となっている。本評価研究では、カチノン系化合物による動物の運動促進作用からその活性（中枢興奮作用）を検討した。また、運動促進作用の中枢神経系を介する発現機序を明確にするために、ドパミン受容体拮抗薬前処置の影響を検討した。



カチノン系化合物

本研究より、カチノン系化合物の新規包括指定の対象範囲 ( $R^1$  炭素数 C4~C8) の妥当性を検討した。包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち指定薬物を中心に 14 種類について、行動薬理学的解析を行った。カチノン系化合物により運動促進作用が発現した。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。

[研究-2: コンピュータシミュレーションによる危険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

危険ドラッグが大きな社会問題となっている。危険ドラッグを速やかに規制するためには、危険ドラッグの迅速な評価法が必要である。それには、インシリコ活性予測法が有効である。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とする。昨年度は長鎖アルキル基 (C4~C7) を有するカチノン系化合物についてドパミン取り込み阻害活性を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行ったが、本年度は運動活性を用いて長鎖アルキル基 (C4~C8) を有するカチノン系化合物の活性予測を行った。

カチノン系化合物は、DAT に対する親和性強度に関する解析と同様に、運動活性を用いた QSAR 解析より中枢作用の蓋然性を予測できることが明らかとなった。本解析データより、カチノン系化合物包括指定の範囲の拡大が可能であると考えられる。

#### [研究-3: 生体反応を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の簡易迅速スクリーニング法の開発]

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  
脳神経機構学分野 教授

危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性を予測する技術、すなわち精神・神経毒性発現の蓋然性を示す生体分子への作用を簡便に迅速に明らかにできる評価系、スクリーニング法の確立を目指して、本年度は危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、フェネチルアミン系、ピペラジン系、インドールアルカロイド系などの危険ドラッグを用いて検討した。また、危険ドラッグ付着ハーブからの抽出液で MAO 阻害活性を検出できるかどうか

かについても検討した。結果および結論：発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いれば、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の MAO 阻害活性を非常に高感度で簡便に評価できることを明らかにした。ハルマラの催幻覚成分である harmaline および harmine が極めて高い MAO 阻害活性を有すること、フェネチルアミン系危険ドラッグの 4-methoxymethamphetamine (PMMA), 4-fluoroamphetamine (4FMP)、2,5-dimethoxy-4-propylthio-phenethylamine (2CT-7)が覚醒剤メタンフェタミン(METH)や合成麻薬 MDMA と同等のあるいはそれ以上の MAO 阻害活性を有することを確認できた。本検討で用いた MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状のドラッグの非常に高感度で簡便な MAO 阻害活性検出系になりうると考えられ、危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニングする有用な方策の一つとなりうると考えられる。

#### [研究-4: 危険ドラッグおよびその類似物質と代謝物の測定系の構築]

北市清幸  
岐阜薬科大学  
薬物動態学研究室 教授

LC/MS および LCMS-IT-TOF を用いて、合成カンナビノイド類である AB-CHMINACA と AMB の in vitro での代謝物産生を解析した。AB-CHMINACA では、第一相代謝反応物として、 $m/z$  277 (M1), 261 (M2), 389 (M3), 373 (M4), 374 (M5), 258 (M6), 357 (M7) の 7 種の代謝物とその位置異性体が確認された。また、第二相代謝反応物として、 $m/z$  548 (M5G), 433 (M6G), 532 (M7G) の 3 種とその位置異性体が確認された。M4, M5, M6, M7 については、標準品を用いた確認試験を行い、それぞれの  $m/z$  で同一のリテンションタイムを持つピークがあることが確認された。CB1 受容体発現 CHO 細胞を用い、AB-CHMINACA と M4, M5,



M6, M7 における CB1 受容体アゴニスト活性を評価したところ、AB-CHMINACA は CB1 受容体アゴニストとして作用し、蛍光強度を用量依存的に増加させるが、代謝物はいずれも CB1 受容体アゴニスト活性がなく、蛍光強度をほとんど増加させないことが明らかとなった。以上の結果より、AB-CHMINACA の危険ドラッグとしての活性には AB-CHMINACA の代謝物ではなく、AB-CHMINACA そのものの作用が極めて重要であることが示唆された。

さらに、代謝機構が明らかにされていない合成カンナビノイド AMB は代謝を受けやすく、ただちに複数の代謝物に代謝されるが、その脱メトキシ体代謝物 (M1) はそれ以上の代謝を受けにくく、AMB や AMB に構造の類似した合成カンナビノイドの摂取を裏付ける生体内マーカーとなる可能性があることが明らかになった。

#### [研究-5: 薬物乱用ハイリスク層における危険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 室長

本研究は、音楽系の野外フェスティバルをフィールドとして、危険ドラッグの生涯使用経験率 (lifetime prevalence) を算出するとともに、危険ドラッグ乱用実態の一端を明らかにすることを目的とした。

調査協力の得られた野外フェスティバル(2 企画、計 3 日間)の参加者を対象に、携帯端末を活用したオンライン調査を実施した。イベント会場内で QR コードが印刷されたチラシを配布し、調査参加希望者は、手持ちの携帯端末 (スマートフォン等) から、QR コードリーダー経由で調査サイトにアクセスをした (応募法)。806 名より有効回答を得た。主な知見は以下の通りである。

• 危険ドラッグの生涯経験率は 16.7%、過去

1 年経験率は 2.6%であった。

- 危険ドラッグ乱用者は、男性 68.1%、女性 31.9%であり、30 代が乱用者全体の 41.5% を占めていた。使用した危険ドラッグの形状は、ハーブ系 (89.6%) が最も多く、パウダー系 (14.8%)、リキッド系 (12.6%) と続いた。
- 危険ドラッグ乱用者の 36.3%は、危険ドラッグを「2~5 回」使用しており、「10 回以上 (22.2%)」していた者もみられた。
- 危険ドラッグの入手方法は、「友人や知人から (65.2%)」が最も多く、「販売店で購入 (25.9%)」や「インターネットで購入 (5.9%)」を大きく上回っていた。危険ドラッグの使用場所は、「自分の部屋 (48.9%)」が最も多く、「友人や恋人の部屋 (34.8%)」、「車内 (22.2%)」、「路上・公園 (17.0%)」と続いた。
- 危険ドラッグ使用による体調変化は「一度もない (43.7%)」という回答が最も多いが、「かなり具合が悪くなった (18.5%)」や「具合が悪くなった (16.3%)」といった回答もみられた。
- 危険ドラッグ乱用者の 66.7%は指定薬物制度を周知していた。

#### C. 考察

##### 1. 長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の行動薬理学的特性

本研究では、包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち指定薬物を中心に 14 種類について、行動薬理学的解析を行った。

カチノン系化合物により運動促進作用が発現し、その発現強度は置換基 ( $R^1$ ) の炭素数と逆相関が認められた。カチノン系化合物のこの部位の長鎖アルキル基は中枢作用の発現に関与しており、炭素数に依存して活性が低下することが明らかになった。今回解析したカチノン系化合物  $R^1=C4-C8$  は中枢作用が発現することが確認された。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体

拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。本研究で解析したカチノン系化合物は、乱用危険性を有することが示唆された。

カチノン系化合物の中枢作用の発現予測に関しては、ドパミントランスポーター(DAT)のQSAR値により推測可能である事が示されている<sup>1-4)</sup>。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。したがって、本研究の行動解析データを利用して、カチノン系化合物の包括指定範囲を推測することが可能であると考えられる。

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

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より、包括指定の範囲の拡大が可能であることが示唆された。本研究から、包括指定の範囲を検討する上で、ターゲットになる受容体に対する親和性や細胞内情報伝達機構の調整強度などの文献値及び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推定することが可能であると考えられる。

## 3. 生体反応を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の簡易迅速スクリーニング法の開発

モノアミン酸化酵素(MAO)阻害活性は危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうると考え、広く乱用されているフェネチルアミン系、ペペラジ

ン系、インドールアルカロイド系などの危険ドラッグおよび規制薬物のMAO活性への影響について、発光性MAO基質によるMAO活性の発光検出システムを用いて検討した。

既によく知られているが、ハルマラの催幻覚成分であるharmalineおよびharmineが極めて高いMAO阻害活性を有することを確認できた。また、フェネチルアミン系危険ドラッグのPMMA, 4FMPには、METHと同等のあるいはそれ以上のMAO阻害活性が認められ、2CT-7, MDMAにもそれらに比して弱いMAO阻害活性がみられた。ベンゼン環の4位が修飾を受けたMETH類似構造がMAO阻害活性に重要である可能性が示唆された。

本検討で用いたMAO活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状のドラッグの非常に高感度で簡便なMAO阻害活性検出系になりうると考えられる。また、発色による検出系でないことから、色素などの混入の影響も受けにくく、多剤、植物成分のブレンドされた薬剤においても活性を評価できるという利点があると考えられた。

## 4. 危険ドラッグおよびその類似物質と代謝物の測定系の構築

本研究では、合成カンナビノイドの代謝経路の把握を目的として、すでに代謝物が特定されているAB-CHMINACAを用い<sup>1)</sup>、これを評価する測定系の確立を試みた。その結果、肝ミクロソームで代謝されることにより生成された代謝物は既報<sup>1)</sup>と一致しており、我々が確立した測定系は合成カンナビノイドの代謝物の評価が可能な測定系であることが明らかになった。

さらに、本研究では、AB-CHMINACAとその代謝物の標準品を用い、CB1受容体アゴニスト活性を評価した。その結果、検討した4種の代謝物のCB1受容体アゴニスト活性はほとんどないことが明らかになった。一般論ではあるが、薬剤は代謝されると極性が上がり、脂溶性が低下する(水溶性が上がる)。ことを考えると、少なくともAB-CHMINACA

の代謝物に関しては、極性が上がることにより、血液脳関門での脳移行性が低下すると共に、そのものの CB1 受容体アゴニスト活性も低下することから、AB-CHMINACA としての危険ドラッグの作用にはほとんど関与していないことが推察された。すなわち、AB-CHMINACA における危険ドラッグとしての活性には、AB-CHMINACA の代謝物ではなく、AB-CHMINACA そのものの作用が極めて重要であることが示唆された。

#### 5. 薬物乱用ハイリスク層における危険ドラッグの乱用実態把握に関する研究

危険ドラッグの入手経路は、「友人や知人から」、使用場所は「自分の部屋」や「友人や恋人の部屋」という回答が多くみられた。こうした使用パターンについては、過去に実施された「クラブ調査」とも一致する結果である。今回初めて調査項目に入れた「使用回数」によれば、「2~5回」が最も多かったが、「10回以上」という回答もみられていた。これらの対象者は使用を繰り返し、薬物依存が形成されている可能性も否定できない。体調変化についても、乱用者の2割近くが「かなり具合が悪くなった」ことを報告していることから、急性中毒症状を経験している者も含まれる可能性がある。また、指定薬物制度を周知しながら、規制強化後に危険ドラッグを使用した者も存在することが明らかとなった。こうした使用者に対しては、法規制の強化だけでは断薬の動機付けにならない可能性がある。

一方、医療につながっていない薬物使用者に対しては、「ダメ。ゼッタイ。」ではないメッセージ（薬物依存は回復できるという前向きなメッセージ）を伝えつつ、相談援助に対する動機付けを行うような二次予防的な取組みが必要と考えられる。今回の調査においては、薬物依存に対する民間支援団体であるダルクの職員の協力のもと、薬物依存の回復支援に関する情報提供も併せて行った。こうしたアウトリーチ的な活動は今後も継続する必要がある。

#### D. 結論

本研究では、カチノン系化合物の包括指定の対象範囲の拡大妥当性を検討した。包括指定の範囲は、実効性の高い範囲を指定するために、運動活性の実測値を使用して QSAR (定量的構造活性相関) 式を構築し、新規カチノン系包括規制化合物の活性の予測を行った。カチノン系化合物に関して、運動促進作用に基づく QSAR 解析により包括指定の範囲を決定できることが示唆された。また、発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムは、危険ドラッグ検出に利用できることを明らかにした。同様に、本研究で確立された合成カンナビノイドの代謝物の評価系は、様々な合成カンナビノイドの代謝様式を明らかにし、新規合成カンナビノイドの活性やバイオマーカーとなり得る代謝物を予測するために極めて有用であると考えられる。

危険ドラッグに関する実態調査から、危険ドラッグを「10回以上」使用した者や、使用によって「かなり具合が悪くなった」エピソードが報告されていることから、調査対象者の中には、薬物依存や急性中毒のリスクが高い者が含まれる可能性が考えられた。

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。また、医療につながっていない薬物使用者に対しては、相談援助に対する動機付けを行うような二次予防的な取組みが必要と考えられる。

#### 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) 船田正彦：危険ドラッグおよび依存性薬物の自動車運転に及ぼす影響. 臨床精神薬理, 18: 571-576, 2015.
- 2) 船田正彦：危険ドラッグの有害作用-基礎研究からみた人体への影響. 医学のあゆみ. 254: 159-162, 2015.
- 3) 船田正彦：危険ドラッグの成分と薬理.. 日本臨床. 73: 1487-1490, 2015.
- 4) 船田正彦：危険ドラッグの薬物依存性と細胞毒性：基礎研究から探るその正体. YAKUGAKU ZASSHI, 136, 65-72, 2016.
- 5) 栗原正明, 危険ドラッグ規制の戦略, 日本薬理学会雑誌, 146, 315-320(2015)
- 6) 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. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.052.
- 7) Murakami, S., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Asanuma, M.: Long-term systemic exposure to rotenone induces central and peripheral pathology of Parkinson's disease in mice. Neurochem. Res., 40(6): 1165-1178, 2015. doi: 10.1007/s11064-015-1577-2.
- 8) Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Kawai, T., Machida, A., Kanazaki, H., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. Behav. Brain Res., 292: 184-193, 2015. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.007.
- 9) Miyazaki, I., Murakami, S., Torigoe, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in parkinsonian model mice. J. Neurochem., 136(1): 194-204, 2016. doi: 10.1111/jnc.13405.
- 10) Sasaki, T., Liu, K., Agari, T., Yasuhara, T., Morimoto, J., Okazaki, M., Takeuchi, H., Toyoshima, A., Sasada, S., Shinko, A., Kondo, A., Kameda, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Borlongan, C.V., Nishibori, M. and Date, I.: Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. Exp. Neurol., 275(1): 220-231, 2016: doi:10.1016/j.expneurol.2015.11.003.
- 11) Sogawa, C., Ikegame, M., Miyazaki, I., Ara, T., Imamura, Y., Okusha, Y., Ohyama, K., Asanuma, M., Sogawa, N., Yamamoto, T. and Kozaki, K.: Changes in metallothionein isoform expression in the bones of ovariectomized rats. J. Hard Tissue Biol., in press.
- 12) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a potential target for treatment of Parkinson's disease. Curr. Med. Chem., in press [Epub ahead of print].
- 13) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T: Differentiation of the isomers of N-alkylated cathinones by GC-EI-MS-MS coupled with LC-DAD. Anal Sci., submitted.
- 14) 嶋根卓也：危険ドラッグ:夜の繁華街の若者における乱用実態. 日本臨床, 第 73 巻第 9 号, 1491-1496, 2015.
- 15) 嶋根卓也：危険ドラッグを使う若者たち. 心理臨床の広場 14, vol.7 No.2, 26-27, 2015.

2. 学会発表
- 1) Funada M: Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain. CPDD 77th Annual Scientific Meeting, Phoenix, AZ (USA), 2015.6.13-18.
  - 2) 船田正彦: 日本における危険ドラッグ乱用の蔓延について: 合成カンナビノイドの薬理学的特性とその有害作用. 日本法中毒学会第 34 年会. 福岡, 2015 年 6 月 26-27 日.
  - 3) 船田正彦: 危険ドラッグの有害作用とその法規制. 生体機能と創薬シンポジウム 2015, 千葉 2015 年 8 月 27 日.
  - 4) 船田正彦: 危険ドラッグを知る: 薬物依存性・毒性ならびにその法規制. 第 12 回交通における安全と産業衛生の研究会. 大阪, 2015 年 9 月 25 日.
  - 5) 船田正彦: 危険ドラッグ乱用による有害作用: 合成カンナビノイド基礎研究からの知見. シンポジウム 7 危険ドラッグはようになった? 乱用実態・危険性・その検出, 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 兵庫, 2015 年 10 月 11-13 日.
  - 6) 船田正彦: 危険ドラッグの蔓延から考える薬物乱用防止. 平成 27 年度全国学校保健・安全研究大会. 愛媛, 2015 年 12 月 4 日.
  - 7) 三澤隆史, 出水庸介, 船田正彦, 栗原正明, カンナビノイド受容体調整薬の設計と合成, 日本薬学会第 135 年会 (2015/03/26-28, 神戸) .
  - 8) 宮崎育子, 菊岡亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 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ミルタザピンの神経保護効果. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.19.
  - 9) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: パパイヤ発酵食品のアストロサイトにおける Nrf2 活性化作用. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.20.
  - 10) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Murakami, S., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective profile of mirtazapine on astrocytes in parkinsonian mice. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015.5.20-2015.5.23.
  - 11) 宮崎育子, 菊岡亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護効果. 第 45 回日本神経精神薬理学会 第 37 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2015.9.24-2015.9.26.
  - 12) 宮崎育子, 菊岡亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 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アストロサイトの 5-HT1A レセプターを標的とした神経保護. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS, 東京, 2015.10.15-2015.10.17.
  - 13) 浅沼幹人: アストロサイトを標的とした薬剤による神経変性疾患の病態修飾. 第 24 回 創薬・薬理フォーラム岡山, 教育講演, 岡山, 2015.12.20.
  - 14) 北市清幸, 高橋ひかり, 古川諒一, 曾田翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲朗: 危険ドラッグおよびその代謝物解析技術の確立 -危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における試み-. 第 19 回活性アミンに関するワークショップ いわき 8 月 20-21 日. 2015.
  - 15) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 曾田翠, 筑本貴郎, 北市清幸, 船田正彦, 伊藤哲朗: 地衛研、大学、ナショナルセンターの連携による合成カンナビノイド代謝物の同定と活性の解析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会 東海・北陸支部衛生化学部会 岐阜 2 月 4 日. 2016.
  - 16) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗: 危険ドラッグからの麻薬 5-fluoro PB-22 の検出とその異性体分析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会 東海・北



- 陸支部衛生化学部会 岐阜 2月4日.  
2016.
- 17) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵里奈, 多田裕之, 伊藤哲郎, 曾田翠, 北市清幸: LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分 AMB における代謝物の同定. 日本薬学会第 136 年会 横浜 3月26-29日. 2016.
- 18) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 北市清幸, 堀内正, 伊藤哲郎: 危険ドラッグに含まれるカチノン系化合物の識別. 日本薬学会第 136 年会 横浜 3月26-29日. 2016.
- 19) Shimane T, Wada K, Hidaka Y, Funada M: Prevalence and patterns of the use of novel psychoactive substances, “kiken drugs”, among younger adults at dance parties in Japan. CPDD77th Annual Scientific Meeting, Phoenix, AZ(USA), 2015.6.13-18.
- 20) 嶋根卓也, 日高庸晴, 船田正彦: 危険ドラッグの乱用実態: 若者が集まるイベントにおけるオンライン調査の試み. シンポジウム7危険ドラッグはどうなった? 乱用実態・危険性・その検出, 平成27年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 兵庫, 2015.10.11-13

#### G. 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

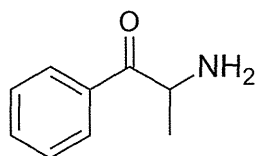
分担研究報告書

## 長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の行動薬理学的特性

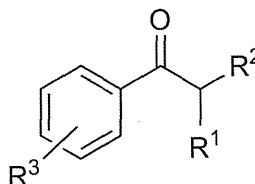
分担研究者：船田正彦（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

### 【研究要旨】

長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物について、行動薬理学的特性に関する解析を行った。前回のカチノン系化合物包括指定後、 $R^1$  の炭素数(C4=PV7,  $\alpha$ -PHP; C5=PV8; C6=PV9,  $\alpha$ -POP; C7=PV10)が増加した長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の流通が問題となっている。本評価研究では、長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物による動物の運動促進作用からその活性（中枢興奮作用）を検討し、カチノン系化合物の新規包括指定の対象範囲（ $R^1$  炭素数 C4~C8）の妥当性を検討した。



カチノン (Cathinone)



カチノン系化合物

包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち指定薬物を中心に 14 種類について、行動薬理的解析を行った。カチノン系化合物により運動促進作用が発現した。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。

### A. 研究目的

カチノン系化合物包括指定に関する範囲拡大の妥当性について検討を行った。前回のカチノン系化合物包括指定後、 $R^1$  の炭素数 (C4=PV7,  $\alpha$ -PHP; C5=PV8; C6=PV9,  $\alpha$ -POP; C7=PV10)が増加した化合物の流通が問題となっている。本評価研究では、カチノン系化合物による動物の運動促進作用からその活性（中枢興奮作用）を検討した。また、運動促進作用の中枢神経系を介する発現機序を明確

にするために、ドパミン受容体拮抗薬前処置の影響を検討した。

本研究より、カチノン系化合物の新規包括指定の対象範囲（ $R^1$  炭素数 C4~C8）の妥当性を検討した。

### B. 研究方法

使用動物：すべての行動薬理実験には、ICR 系雄性マウス (Jcl、20 - 25g、日本クレア) を使用した。

使用薬物:カチノン系化合物 14 種類を選択した。カチノン系化合物 [R<sup>1</sup>= C4~C8、R<sup>2</sup>=pyrrodiyl 基、R<sup>3</sup>=H(A)、3,4-methylenedioxy 基(B)、R<sup>1</sup>=C5~C6、R<sup>2</sup>=pyrrodiyl 基、R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>, F(C)] の解析を実施した(図 1)。ドパミン D<sub>1</sub> 受容体拮抗薬としては、SCH23390 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)およびドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としては、raclopride (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)を使用した。

#### 運動活性の測定

カチノン系化合物により誘発される運動活性を、自発運動量測定装置(ACTIMO-100, バイオリサーチセンター社)を用いて測定した。3 時間の環境適応後、薬物投与から 120 分間にわたって運動量を測定した。また、bk-MDEA により誘発される行動変化に対するドパミン D<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SCH23390 およびドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 raclopride 前処置の効果を検討した。

#### 統計解析

全てのデータは、一元配置分散分析(one-way ANOVA)を行い、ポストホックテストとして Dunnett's multiple comparson test により比較した。

### C. 研究結果

#### 1. カチノン系化合物の運動活性への影響

カチノン系化合物 (A) [R<sup>1</sup>=C4~C8、R<sup>2</sup>=pyrrodiyl 基、R<sup>3</sup>=H] (10 mg/kg, i.p.)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(図 2)。カチノン系化合物の置換基 R において、炭素数と運動促進作用発現強度は負の相関が確認された。

カチノン系化合物 (B) [R<sup>1</sup>=C4~C8、R<sup>2</sup>=pyrrodiyl 基、R<sup>3</sup>= 3,4-methylenedioxy 基] (10 mg/kg, i.p.)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(図 3)。カチノン系化合物の置換基 R において、炭素数と運動促進作用発現強度は負の相

関が確認された。

カチノン系化合物(R<sup>3</sup>: 4 位置換体) : (4MeO-C5, 4F-C5, 4MeO-C6, 4F-C6) (10 mg/kg, i.p.)によって、有意な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(図 4)。

#### 2. カチノン系化合物の運動促進作用に対するドパミン拮抗薬前処置の影響

カチノン系化合物(R=C4~C6)によって誘発される運動促進作用はドパミン D<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 SCH23390 (D1, 0.1 mg/kg)およびドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 raclopride (D2, 6mg/kg)の前処置により有意に抑制された(図 5)。カチノン系化合物による運動促進作用は、ドパミン受容体拮抗薬の前処置により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。

### D. 考察

本研究では、包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち指定薬物を中心に 14 種類について、行動薬理的解析を行った。

カチノン系化合物により運動促進作用が発現し、その発現強度は置換基 (R<sup>1</sup>) の炭素数と逆相関が認められた。カチノン系化合物のこの部位の長鎖アルキル基は中枢作用の発現に関与しており、炭素数に依存して活性が低下することが明らかになった。今回解析したカチノン系化合物 R<sup>1</sup>= C4~C8 は中枢作用が発現することが確認された。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。本研究で解析したカチノン系化合物は、乱用危険性を有することが示唆された。

カチノン系化合物の中枢作用の発現予測に関しては、ドパミントランスポーター(DAT)の QSAR 値により推測可能である事が示されている<sup>1-4)</sup>。前回の包括指定範囲のカチノン系

化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。したがって、本研究の行動解析データを利用して、カチノン系化合物の包括指定範囲を推測することが可能であると考えられる。

## E. 結論

包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち入手可能な指定薬物を中心に 14 種類について、行動薬理的解析を行った。カチノン系化合物により運動促進作用が発現し、その発現強度は置換基 ( $R^1$ ) の炭素数と逆相関が認められた。また、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。本研究の行動解析データを利用して、カチノン系化合物の包括指定範囲を推測することが可能であると考えられる。

## F. 参考文献

- 1) Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME; Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro; Br J Pharmacol. 2013, 168, 458-470.
- 2) Fleckenstein AE, Haughey HM, Metzger RR, Kokoshka JM, Riddle EL, Hanson JE, Gibb JW, Hanson GR.; Differential effects of psychostimulants and related agents on dopaminergic and serotonergic transporter function.; Eur J Pharmacol. 1999, 382, 45-49.
- 3) Meltzer PC, Butler D, Deschamps JR, Madras BK.;

1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one (Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors.; J Med Chem. 2006, 49, 1420-32.

- 4) Kelly JP., Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. Drug Test Anal. 2011; 3(7-8): 439-453.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 船田正彦：危険ドラッグおよび依存性薬物の自動車運転に及ぼす影響. 臨床精神薬理, 18: 571-576, 2015.
- 2) 船田正彦：危険ドラッグの有害作用・基礎研究からみた人体への影響. 医学のあゆみ. 254: 159-162, 2015.
- 3) 船田正彦：危険ドラッグの成分と薬理.. 日本臨床. 73: 1487-1490, 2015.
- 4) 船田正彦：危険ドラッグの薬物依存性と細胞毒性：基礎研究から探るその正体. YAKUGAKU ZASSHI, 136, 65-72, 2016.

### 2. 学会発表

- 1) Funada M: Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain. CPDD 77th Annual Scientific Meeting, Phoenix, AZ (USA), 2015.6.13-18.
- 2) Shimane T, Wada K, Hidaka Y, Funada M: Prevalence and patterns of the use of novel psychoactive substances, “kiken drugs”, among younger adults at dance parties in Japan. CPDD 77th Annual Scientific Meeting, Phoenix, AZ (USA), 2015.6.13-18.

- 3) 船田正彦：日本における危険ドラッグ乱用の蔓延について：合成カンナビノイドの薬理学的特性とその有害作用．日本法中毒学会第34年会．福岡，2015年6月26-27日．
- 4) 船田正彦：危険ドラッグの有害作用とその法規制．生体機能と創薬シンポジウム2015，千葉 2015年8月27日．
- 5) 船田正彦：危険ドラッグを知る：薬物依存性・毒性ならびにその法規制．第12回交通における安全と産業衛生の研究会．大阪，2015年9月25日．
- 6) 船田正彦：危険ドラッグ乱用による有害作用：合成カンナビノイド基礎研究からの知見．シンポジウム7危険ドラッグはどうなった？乱用実態・危険性・その検出，平成27年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，兵庫，2015年10月11-13日．
- 7) 船田正彦：危険ドラッグの蔓延から考える薬物乱用防止．平成27年度全国学校保健・安全研究大会．愛媛，2015年12月4日．

#### 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



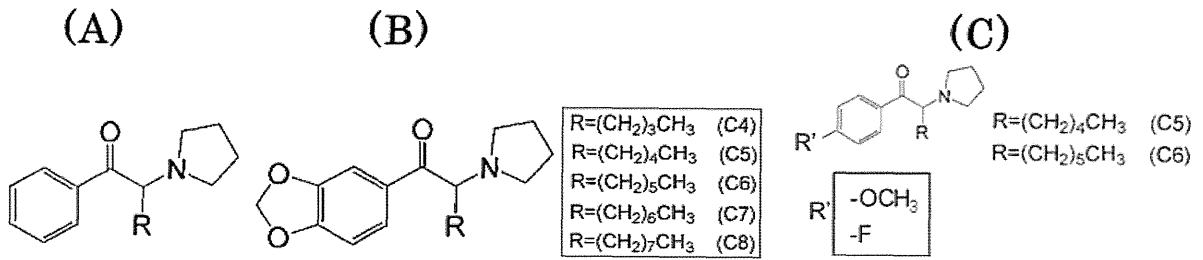
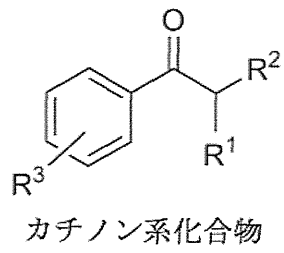


図1 評価対象としたカチノン系化合物の化学構造

(A)

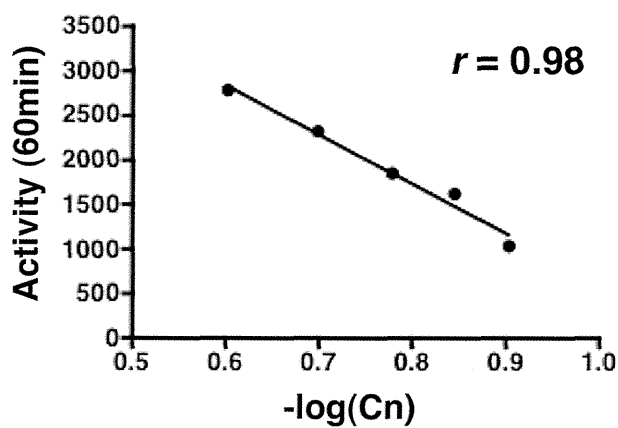
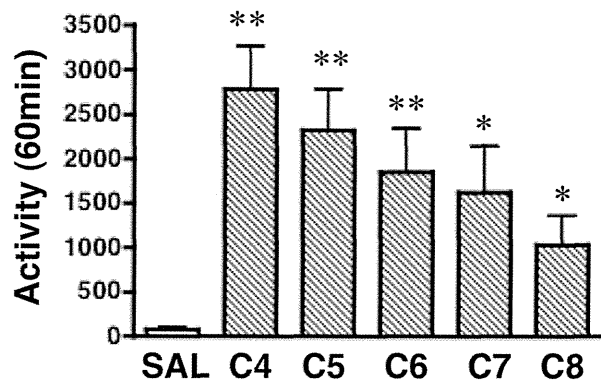
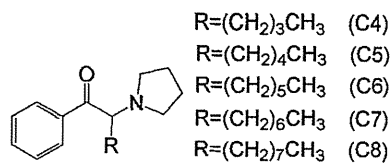


図2 カチノン系化合物(A)の運動活性に対する影響. カチノン系化合物(A) [R<sup>1</sup>=C4~C8、R<sup>2</sup>=pyrrolidinyl 基、R<sup>3</sup>=H] (10 mg/kg, i.p.)による効果を解析した. 対照群である生理食塩液処置群(SAL)は、83.3 カウントであった。

\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs. 生理食塩液対照群(SAL)