

(B)

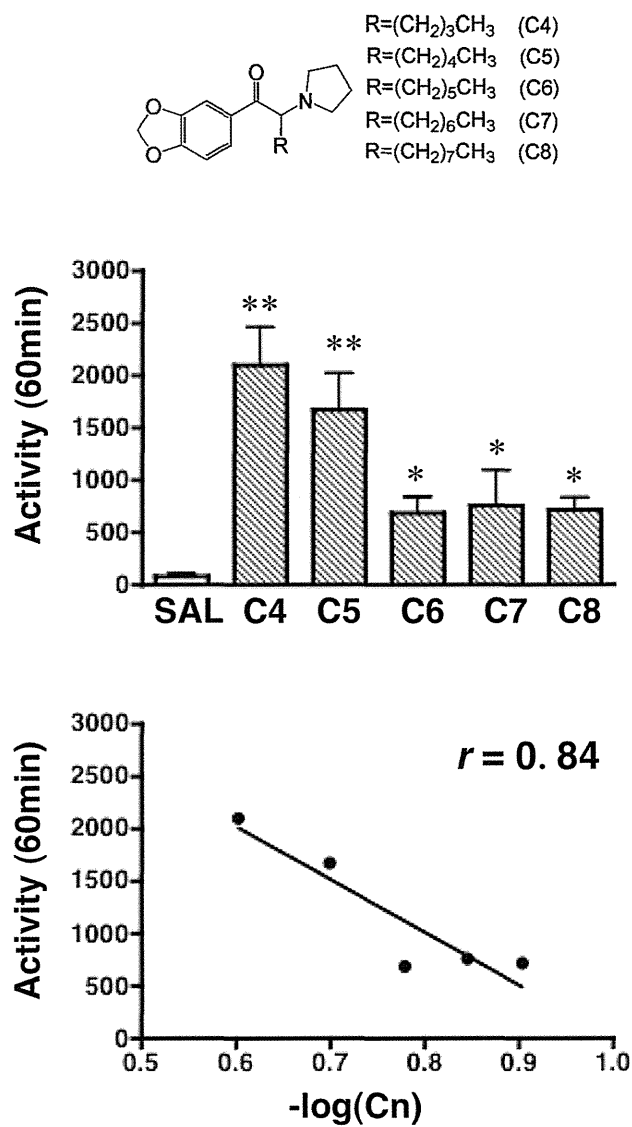


図3 カチノン系化合物(B)の運動活性に対する影響. カチノン系化合物(B) [R¹=C4~C8、R²=pyrroindinyl 基、R³=3,4-methylenedioxy 基] (10 mg/kg, i.p.)による効果を解析した. 対照群である生理食塩液処置群(SAL)は、83.3 カウントであった。

*P<0.05, **P<0.01 vs. 生理食塩液対照群(SAL)

(C)

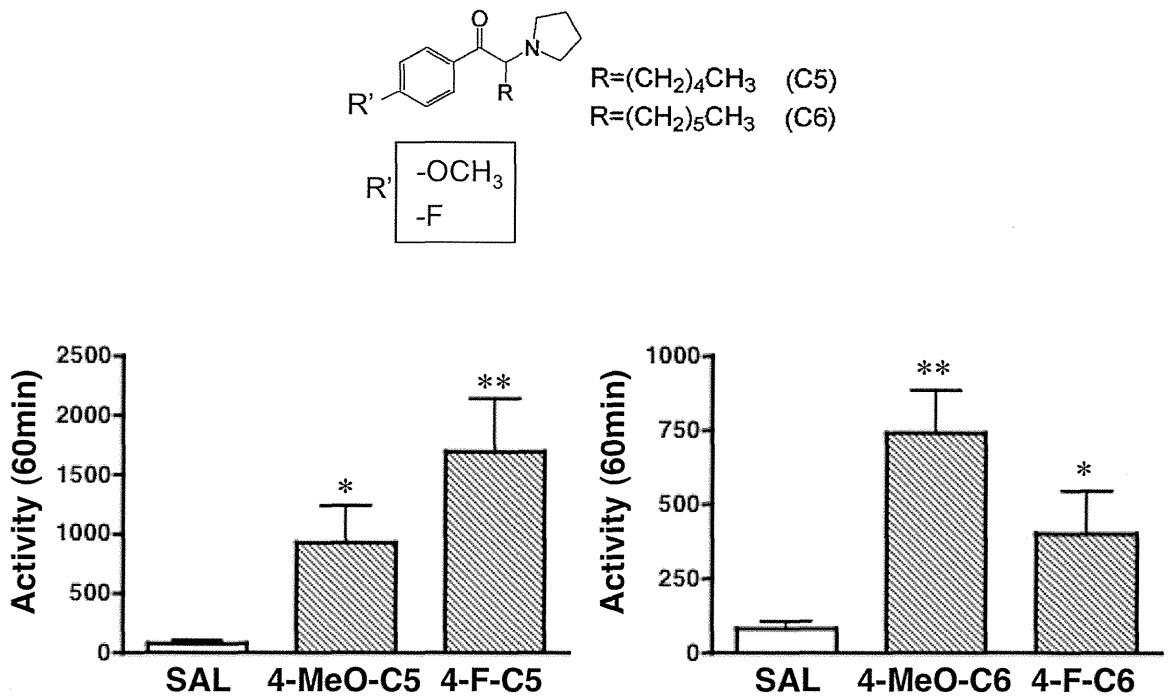


図4 カチノン系化合物(4位置換体)誘発運動促進作用
カチノン系化合物(4位置換体)の効果(4MeO-C5, 4F-C5, 4MeO-C6, 4F-C6)
(10 mg/kg, i.p.) による効果を解析した。
*P<0.05, **P<0.01 vs. 生理食塩液対照群(SAL)

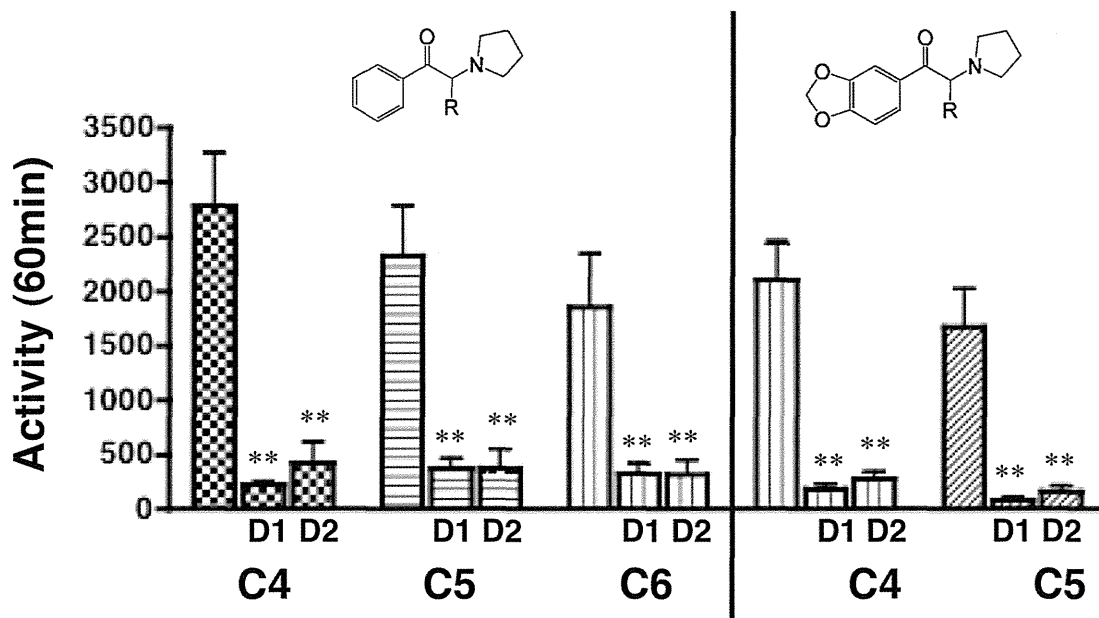


図5 カチノン系化合物誘発運動促進作用に対するドパミン受容体拮抗薬の影響
カチノン系化合物(R=C4~C6)によって誘発される運動促進作用に対するドパミンD1受容体拮抗薬SCH23390(D1, 0.1 mg/kg)およびドパミンD2受容体拮抗薬raclopride(D2, 6mg/kg)の前処置の影響を検討した。

**P<0.01 vs. 薬物単独群

分担研究報告書

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

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）

【研究要旨】

QSAR（定量的構造活性相関）法を用いて、長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の活性予測を行った。国立精神・神経医療センターで測定したカチノン系化合物の運動活性より QSAR 式を構築した。構築した QSAR 式より新規カチノン系包括規制化合物の活性の予測を行った。

A. 研究目的

違法ドラッグが大きな社会問題となっている。違法ドラッグを速やかに規制するためには、違法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 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。

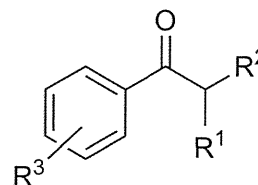
B. 研究方法

QSAR 式の構築

国立精神・神経医療センターで測定したカチノン系化合物の運動活性より QSAR 式を構築した。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プログラムにより MOE に搭載されている全ての 2D 記述子から選択されたものである。

新規カチノン系化合物包括規制化合物の活性予測

今回、包括指定する化合物群を図 1 に示した。図 1 の化合物について活性予測を行った。



| | | |
|-----------------------|---|-------|
| R ¹ | Alkyls (C4~C8) | 5 種 |
| R ² | NH ₂ , NHCH ₃ , NHC ₂ H ₅ , N(CH ₃) ₂ , N(CH ₃)(C ₂ H ₅), N(C ₂ H ₅) ₂ , pyrrolidinyl | 7 種 |
| R ³ | H, 2-methyl, 3-methyl, 4-methyl, 2-ethyl, 3-ethyl, 4-ethyl, 2-OCH ₃ , 3-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 3,4-methylenedioxy, 2,3-methylenedioxy, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-I, 3-I, 4-I | 24 種 |
| 合計 (5 × 7 × 24 = 840) | | 840 種 |

図 1 包括指定新規カチノン系化合物

C. 研究結果

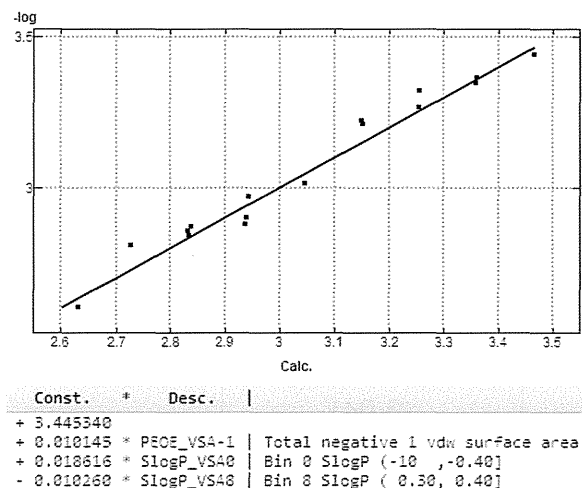
QSAR 式の構築

運動活性の測定は国立精神・神経医療研究センター、薬物依存研究部で測定したものである(表1)。実験には ICR 系雄性マウス(Jcl, 20 - 25g, 日本クレア)を使用した。マウスの運動量は、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 60 分間にわたって運動量を測定した。

QSAR 式の構築には化学計算パッケージ MOE を使った。QSAR (定量的活性相関) 法は AutoQuaSAR 法を使って妥当な QSAR モデル式を構築した。QSAR モデル式で用いた記述子は、MOE 上で動作する AutoQuaSAR プログラムによって、MOE に搭載されている 184 のすべての 2D 記述子から選択されたものである。

QSAR 式は交差検定の R^2 (相関係数の 2 乗) が最も良いものを用いた。

構築した QSAR 式を図 2 に示した。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。(表 2 - 5)



$$R^2=0.9262, \quad XR^2=0.8208$$

図 2 構築した QSAR 式

D. 考察

今回設定した包括指定範囲の運動促進作用について、予測された QSAR 値(2.42~4.54)のうち最小 QSAR 値は 2.42 であった。QSAR 値 2.42 を運動量に換算すると 263 カウントとなり、対照群(生理食塩液投与群)の運動量(83.3 カウント)と比較すると、約 3 倍のカウントを示すことから、運動促進作用を示す危険性は高いと考えられる。

したがって、今回の包括指定範囲におけるカチノン系化合物: 運動促進作用 QSAR 値(2.42~4.54)は、すべて中枢興奮作用を示す可能性が高いと考えられる。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)

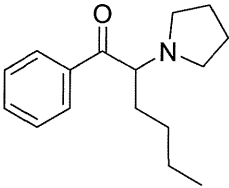
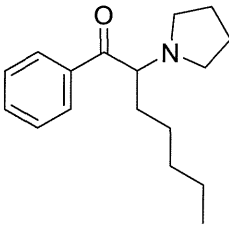
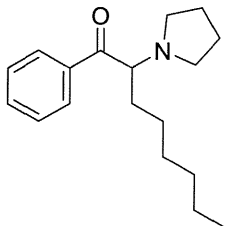
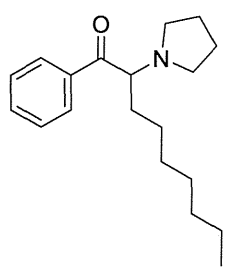
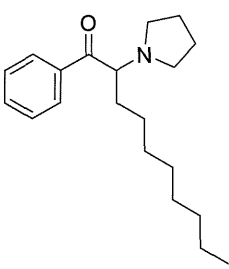
2. 学会発表

- 1) 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)。

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。

表1 カチノン系化合物の運動活性

| | カチノン系化合物 | 運動活性 (予測値) |
|---|---|----------------|
| 1 |  | 3.44 (3.47) |
| 2 |  | 3.37 (3.36) |
| 3 |  | 3.27 (3.26) |
| 4 |  | 3.21 (3.16) |
| 5 |  | 3.02 (3.04) |

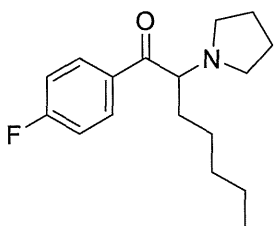
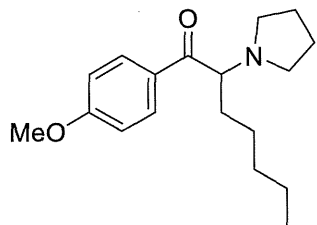
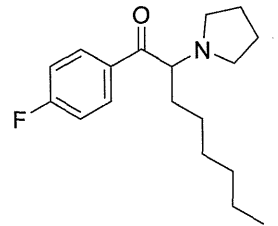
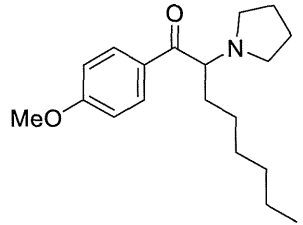
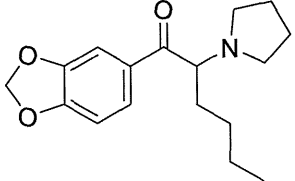
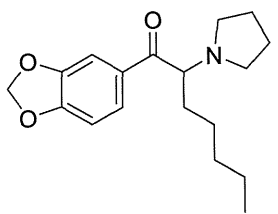
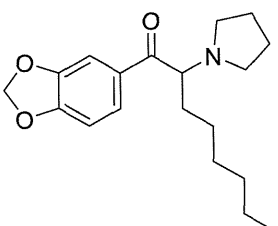
| | | |
|----|---|----------------|
| 6 |  | 3.23 (2.74) |
| 7 |  | 2.97 (2.94) |
| 8 |  | 2.60 (2.63) |
| 9 |  | 2.87 (2.84) |
| 10 |  | 3.32 |
| 11 |  | 3.22 |
| 12 |  | 2.84 |

表2 活性予測

| R ¹ | R ² | R ³ | | | | | | | | | |
|----------------|---|----------------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | H | 2-methyl | 3-methyl | 4-methyl | 2-ethyl | 3-ethyl | 4-ethyl | 2-OCH ₃ | 3-OCH ₃ | 4-OCH ₃ |
| C4 | NH ₂ | 4.47 | 4.34 | 4.22 | 4.36 | 4.53 | 4.41 | 4.53 | 4.30 | 4.30 | 4.05 |
| | NHCH ₃ | 4.19 | 4.06 | 3.94 | 4.09 | 4.25 | 4.13 | 4.25 | 4.02 | 4.02 | 3.77 |
| | NHC ₂ H ₅ | 4.38 | 4.25 | 4.13 | 4.28 | 4.44 | 4.32 | 4.44 | 4.21 | 4.21 | 3.96 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.85 | 3.73 | 3.60 | 3.75 | 3.92 | 3.79 | 3.92 | 3.68 | 3.68 | 3.44 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 4.04 | 3.92 | 3.79 | 3.94 | 4.11 | 3.98 | 4.11 | 3.87 | 3.87 | 3.63 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 4.23 | 4.11 | 3.98 | 4.13 | 4.30 | 4.17 | 4.30 | 4.07 | 4.07 | 3.82 |
| | pyrrodinyl | 3.47 3.44 | 3.34 | 3.22 | 3.36 | 3.53 | 3.41 | 3.53 | 3.30 | 3.30 | 3.05 |
| C5 | NH ₂ | 4.36 | 4.24 | 4.11 | 4.26 | 4.43 | 4.30 | 4.43 | 4.20 | 4.20 | 3.94 |
| | NHCH ₃ | 4.08 | 3.96 | 3.83 | 3.98 | 4.15 | 4.02 | 4.15 | 3.91 | 3.91 | 3.67 |
| | NHC ₂ H ₅ | 4.27 | 4.15 | 4.02 | 4.17 | 4.34 | 4.21 | 4.34 | 4.10 | 4.10 | 3.86 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.75 | 3.62 | 3.50 | 3.65 | 3.81 | 3.69 | 3.81 | 3.58 | 3.58 | 3.33 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.94 | 3.81 | 3.69 | 3.84 | 4.00 | 3.88 | 4.00 | 3.77 | 3.77 | 3.52 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 4.13 | 4.00 | 3.88 | 4.03 | 4.19 | 4.07 | 4.19 | 3.96 | 3.96 | 3.71 |
| | pyrrodinyl | 3.36 3.37 | 3.24 | 3.11 | 3.26 | 3.43 | 3.30 | 3.43 | 3.19 | 3.19 | 2.94 2.97 |
| C6 | NH ₂ | 4.25 | 4.13 | 4.01 | 4.15 | 4.32 | 4.20 | 4.32 | 4.09 | 4.09 | 3.84 |
| | NHCH ₃ | 3.98 | 3.85 | 3.73 | 3.88 | 4.04 | 3.92 | 4.04 | 3.81 | 3.81 | 3.56 |
| | NHC ₂ H ₅ | 4.17 | 4.04 | 3.92 | 4.07 | 4.23 | 4.11 | 4.23 | 4.00 | 4.00 | 3.75 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.64 | 3.52 | 3.39 | 3.54 | 3.71 | 3.58 | 3.71 | 3.47 | 3.47 | 3.23 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.83 | 3.71 | 3.58 | 3.73 | 3.90 | 3.77 | 3.90 | 3.66 | 3.66 | 3.42 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 4.02 | 3.90 | 3.77 | 3.92 | 4.09 | 3.96 | 4.08 | 3.85 | 3.85 | 3.61 |
| | pyrrodinyl | 3.26 3.27 | 3.13 | 3.01 | 3.15 | 3.32 | 3.20 | 3.32 | 3.09 | 3.09 | 2.84 2.87 |

4.0 ≧ ■, 3.0 ≧ ■ < 4.0, 2.0 ≧ □ < 3.0

数字は実験値

表3 活性予測

| R ¹ | R ² | R ³ | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-----------------------|-----------------------|------|------|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 3,4-methyl endioxy | 2,3-methylen dioxy | 2-F | 3-F | 4-F | 2-Cl | 3-Cl | 4-Cl | 2-Br | 3-Br | 4-Br | 2-I | 3-I | 4-I |
| C4 | NH ₂ | 4.25 | 4.38 | 4.09 | 4.09 | 3.84 | 4.39 | 4.39 | 4.14 | 4.22 | 4.54 | 4.54 | 4.22 | 4.09 | 4.09 |
| | NHCH ₃ | 3.98 | 4.10 | 3.82 | 3.82 | 3.57 | 4.12 | 4.12 | 3.87 | 3.94 | 4.26 | 4.26 | 3.94 | 3.82 | 3.82 |
| | NHC ₂ H ₅ | 4.17 | 4.29 | 4.01 | 4.01 | 3.76 | 4.31 | 4.31 | 4.06 | 4.13 | 4.45 | 4.45 | 4.13 | 4.01 | 4.01 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.64 | 3.77 | 3.48 | 3.48 | 3.23 | 3.78 | 3.78 | 3.53 | 3.60 | 3.92 | 3.92 | 3.60 | 3.48 | 3.48 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.83 | 3.96 | 3.67 | 3.67 | 3.42 | 3.97 | 3.97 | 3.72 | 3.79 | 4.11 | 4.11 | 3.79 | 3.67 | 3.67 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 4.02 | 4.15 | 3.86 | 3.86 | 3.61 | 4.16 | 4.16 | 3.91 | 3.98 | 4.30 | 4.30 | 3.98 | 3.86 | 3.86 |
| | pyrrodinyl | 3.25 3.32 | 3.38 | 3.09 | 3.09 | 2.84 | 3.39 | 3.39 | 3.14 | 3.22 | 3.54 | 3.54 | 3.22 | 3.09 | 3.09 |
| C5 | NH ₂ | 4.15 | 4.27 | 3.99 | 3.99 | 3.74 | 4.29 | 4.29 | 4.04 | 4.11 | 4.43 | 4.43 | 4.11 | 3.99 | 3.99 |
| | NHCH ₃ | 3.87 | 4.00 | 3.71 | 3.71 | 3.46 | 4.01 | 4.01 | 3.76 | 3.83 | 4.15 | 4.15 | 3.83 | 3.71 | 3.71 |
| | NHC ₂ H ₅ | 4.06 | 4.19 | 3.90 | 3.90 | 3.65 | 4.20 | 4.20 | 3.95 | 4.02 | 4.34 | 4.34 | 4.02 | 3.90 | 3.90 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.54 | 3.66 | 3.37 | 3.37 | 3.13 | 3.67 | 3.67 | 3.42 | 3.50 | 3.82 | 3.82 | 3.50 | 3.37 | 3.37 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.73 | 3.85 | 3.56 | 3.56 | 3.32 | 3.87 | 3.87 | 3.62 | 3.69 | 4.01 | 4.01 | 3.69 | 3.56 | 3.56 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3.92 | 4.04 | 3.76 | 3.76 | 3.51 | 4.06 | 4.06 | 3.81 | 4.42 | 4.20 | 4.20 | 3.88 | 3.76 | 3.76 |
| | pyrrodinyl | 3.15 3.22 | 3.27 | 2.99 | 2.99 | 2.74 3.23 | 3.29 | 3.29 | 3.04 | 3.11 | 3.43 | 3.43 | 3.11 | 2.99 | 2.99 |
| C6 | NH ₂ | 4.04 | 4.17 | 3.88 | 3.88 | 3.63 | 4.18 | 4.18 | 3.93 | 4.01 | 4.32 | 4.32 | 4.01 | 3.88 | 3.88 |
| | NHCH ₃ | 3.77 | 3.89 | 3.60 | 3.60 | 3.36 | 3.90 | 3.90 | 3.66 | 3.73 | 4.05 | 4.05 | 3.73 | 3.60 | 3.60 |
| | NHC ₂ H ₅ | 3.96 | 4.08 | 3.79 | 3.79 | 3.55 | 4.09 | 4.09 | 3.85 | 3.92 | 4.24 | 4.24 | 3.92 | 3.80 | 3.80 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.46 | 3.55 | 3.27 | 3.27 | 3.02 | 3.57 | 3.57 | 3.32 | 3.39 | 3.71 | 3.71 | 3.40 | 3.27 | 3.27 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.62 | 3.74 | 3.46 | 3.46 | 3.21 | 3.76 | 3.76 | 3.51 | 3.58 | 3.90 | 3.90 | 3.58 | 3.46 | 3.46 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3.81 | 3.94 | 3.65 | 3.65 | 3.40 | 3.95 | 3.95 | 3.70 | 4.31 | 4.09 | 4.09 | 3.77 | 3.65 | 3.65 |
| | pyrrodinyl | 3.04 2.84 | 3.17 | 2.88 | 2.88 | 2.63 2.60 | 3.18 | 3.18 | 2.93 | 3.01 | 3.32 | 3.32 | 3.01 | 2.88 | 2.88 |

4.0 ≧ ■, 3.0 ≧ ■ < 4.0, 2.0 ≧ □ < 3.0

数字は実験値

表4 活性予測

| R ¹ | R ² | R ³ | | | | | | | | | |
|----------------|---|----------------|----------|----------|----------|---------|---------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | H | 2-methyl | 3-methyl | 4-methyl | 2-ethyl | 3-ethyl | 4-ethyl | 2-OCH ₃ | 3-OCH ₃ | 4-OCH ₃ |
| C7 | NH ₂ | 4.15 | 4.03 | 3.90 | 4.05 | 4.22 | 4.09 | 4.22 | 3.98 | 3.98 | 3.73 |
| | NHCH ₃ | 3.87 | 3.75 | 3.62 | 3.77 | 3.94 | 3.81 | 3.94 | 3.70 | 3.70 | 3.46 |
| | NHC ₂ H ₅ | 4.06 | 3.94 | 3.82 | 3.96 | 4.13 | 4.00 | 4.13 | 3.89 | 3.89 | 3.65 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.54 | 3.41 | 3.29 | 3.44 | 3.60 | 3.48 | 3.60 | 3.37 | 3.37 | 3.12 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.73 | 3.60 | 3.48 | 3.63 | 3.79 | 3.67 | 3.79 | 3.56 | 3.56 | 3.31 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3.92 | 3.79 | 3.67 | 3.82 | 3.98 | 3.86 | 3.98 | 3.75 | 3.75 | 3.50 |
| | pyrrodinyl | 3.15 3.21 | 3.03 | 2.90 | 3.05 | 3.22 | 3.09 | 3.22 | 2.98 | 2.98 | 2.73 |
| C8 | NH ₂ | 4.04 | 3.92 | 3.80 | 3.94 | 4.11 | 3.99 | 4.11 | 3.88 | 3.88 | 3.63 |
| | NHCH ₃ | 3.77 | 3.64 | 3.52 | 3.67 | 3.83 | 3.71 | 3.83 | 3.60 | 3.60 | 3.35 |
| | NHC ₂ H ₅ | 3.96 | 3.83 | 3.71 | 3.86 | 4.02 | 3.90 | 4.02 | 3.79 | 3.79 | 3.54 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.43 | 3.31 | 3.18 | 3.33 | 3.50 | 3.37 | 3.50 | 3.26 | 3.26 | 3.01 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.62 | 3.50 | 3.37 | 3.52 | 3.69 | 3.56 | 3.69 | 3.45 | 3.45 | 3.21 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3.81 | 3.69 | 3.56 | 3.71 | 3.88 | 3.75 | 3.88 | 3.64 | 3.64 | 3.40 |
| | pyrrodinyl | 3.04 3.02 | 2.92 | 2.80 | 2.94 | 3.11 | 2.99 | 3.11 | 2.88 | 2.88 | 2.63 |

4.0 ≤ ■, 3.0 ≤ ■ < 4.0, 2.0 ≤ □ < 3.0

数字は実験値

表5 活性予測

| R ¹ | R ² | R ³ | | | | | | | | | | | | | |
|----------------|---|-----------------------|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | | 3,4-methyl endioxy | 2,3-methylen dioxy | 2-F | 3-F | 4-F | 2-Cl | 3-Cl | 4-Cl | 2-Br | 3-Br | 4-Br | 2-I | 3-I | 4-I |
| C7 | NH ₂ | 3.94 | 4.06 | 3.78 | 3.78 | 3.53 | 4.08 | 4.08 | 3.83 | 3.90 | 4.22 | 4.22 | 3.90 | 3.78 | 3.78 |
| | NHCH ₃ | 3.66 | 3.78 | 3.50 | 3.50 | 3.25 | 3.80 | 3.80 | 3.55 | 3.62 | 3.94 | 3.94 | 3.62 | 3.50 | 3.50 |
| | NHC ₂ H ₅ | 3.85 | 3.97 | 3.69 | 3.69 | 3.44 | 3.99 | 3.99 | 3.74 | 3.81 | 4.13 | 4.13 | 3.81 | 3.69 | 3.69 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.32 | 3.45 | 3.16 | 3.16 | 2.92 | 3.46 | 3.46 | 3.22 | 3.29 | 3.61 | 3.61 | 3.29 | 3.16 | 3.16 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.52 | 3.64 | 3.35 | 3.35 | 3.11 | 3.65 | 3.65 | 3.41 | 3.48 | 3.80 | 3.80 | 3.48 | 3.35 | 3.35 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3.71 | 3.83 | 3.54 | 3.54 | 3.30 | 3.84 | 3.84 | 3.60 | 4.21 | 3.99 | 3.99 | 3.67 | 3.54 | 3.54 |
| | pyrrodinyl | 2.94 2.88 | 3.06 | 2.78 | 2.78 | 2.53 | 3.08 | 3.08 | 2.83 | 2.90 | 3.22 | 3.22 | 2.90 | 2.48 | 2.78 |
| C8 | NH ₂ | 3.83 | 3.96 | 3.67 | 3.67 | 3.42 | 3.97 | 3.97 | 3.72 | 3.80 | 4.11 | 4.11 | 3.80 | 3.67 | 3.67 |
| | NHCH ₃ | 3.55 | 3.68 | 3.39 | 3.39 | 3.15 | 3.69 | 3.69 | 3.45 | 3.52 | 3.84 | 3.84 | 3.52 | 3.39 | 3.39 |
| | NHC ₂ H ₅ | 3.75 | 3.87 | 3.58 | 3.58 | 3.34 | 3.88 | 3.88 | 3.64 | 3.71 | 4.03 | 4.03 | 3.71 | 3.58 | 3.58 |
| | N(CH ₃) ₂ | 3.22 | 3.34 | 3.06 | 3.06 | 2.81 | 3.36 | 3.36 | 3.11 | 3.18 | 3.50 | 3.50 | 3.18 | 3.06 | 3.06 |
| | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | 3.41 | 3.53 | 3.25 | 3.25 | 3.00 | 3.55 | 3.55 | 3.30 | 3.37 | 3.69 | 3.69 | 3.37 | 3.25 | 3.25 |
| | N(C ₂ H ₅) ₂ | 3.60 | 3.72 | 3.44 | 3.44 | 3.19 | 3.74 | 3.74 | 3.49 | 4.10 | 3.88 | 3.88 | 3.56 | 3.44 | 3.44 |
| | pyrrodinyl | 2.83 2.86 | 2.96 | 2.67 | 2.67 | 2.42 | 2.97 | 2.97 | 2.72 | 2.80 | 3.11 | 3.11 | 2.80 | 2.67 | 2.67 |

4.0 ≤ ■, 3.0 ≤ ■ < 4.0, 2.0 ≤ □ < 3.0

数字は実験値

分担研究報告書

危険ドラッグおよび類似化学物質の精神・神経毒性発現の蓋然性に関する
簡易迅速スクリーニング法の開発

～モノアミン酸化酵素阻害活性を指標にして～

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 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脳神経機構学 助教）

【研究要旨】

研究目的：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。

A. 研究目的

これまでに、培養神経細胞を用いて、危険（違法、脱法）ドラッグの神経細胞毒性に関する一連の検討を行い、毒性発現のプロファイルを明らかにしてきた。

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ていたインドールアルカロイド系合成薬剤である

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^{1),2)}。さらに、MDMAの構造類似体の methylone メチロン (平成19年2月麻薬指定)が、MDMA もしくは METH との同時乱用では強いセロトニン神経毒性をもたらすことを明らかにした³⁾。

平成19年度には、覚醒剤類似のフェネチルアミン系危険 (違法) ドラッグの 4-fluoroamphetamine (4FMP:平成19年4月指定薬物)、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セロトニン含有神経細胞に対して強い細胞毒性を惹起することを明らかにした⁴⁾。

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ドラッグが、神経系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方法は、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⁵⁾。

これに先立ち、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月麻薬指定)が、単独でドパミン系神経細胞ならびにセロトニン含有神経細胞において、MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い神経毒性を示すこと、またセロトニン系神経細胞においては、低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、2CT-7, 2CT-4, 2CT-2, 2C-I のアポトーシス様の細胞死が相乗的に増強されることを明らかにした⁶⁾。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セロトニン系神経細胞に対して強い神経細胞毒性を示すこと^{7,8)}、さらに非常に低濃度の T-2C-H はセロトニン系神経細胞における 2C-C の神経毒性を増強させること⁸⁾を明らかにした。また、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、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^{7,8)}。平成23年度には、「2C シリーズ」のなかでも 2CT-7, 2CT-2, 2C-I が、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の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⁹⁾。これらの結果から、フェネチルアミン系危険ドラッグ「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。

平成24年度は、インドールアルカロイド系危険ドラッグの 5MeO-DALT について検討し、5MeO-MIPT, 5MeO-DMT と同様に 5MeO-DIPT よりも神経毒性が軽度であることから、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可能性を推測できた¹⁰⁾。さらに、カチノン系危険ドラッグの ethcathinone (エトカチ

ノン)、覚醒剤類似の para-chloroamphetamine (PCA)の神経細胞毒性について検討し、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有することを示した。ethcathinoneと同様にMDMA類似のメチロンが、MDMAに比べて両細胞系に対して比較的毒性が弱いことから、カチノン骨格をとることにより、神経毒性が低下すると推測できた¹⁰⁾。さらに、平成25年度はfluoro基を有するカチノン系危険ドラッグの2-fluorocathinone (2-FCAT), 3-fluorocathinone (3-FCAT)および4-fluorocathinone (4-FCAT)の神経細胞毒性を検討したところ、ドパミン系・セロトニン系両神経細胞に対してほとんど形態的な毒性を示さないが、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することができた。昨年度平成26年度は、これまでに神経細胞毒性を検討した明らかにしてきた多種のドラッグの神経毒性-構造相関を包括的に再評価した。その結果、フェネチルアミン系危険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こと、とくに「2Cシリーズ」については、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、MDMA、メチロンやMETHよりもはるかに強い毒性を発揮すること、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ことなどを明らかにした。

これらの知見は、一定の構造を有する薬剤を指定薬物にすることで包括的に規制することの必要性、重要性を示すものである。しかし、いまなお次々に別の類似構造をもつ化学物質が製造され、流通・乱用されていることから、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が急務となっている。

そこで、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、危険ドラッグが吹き付けられたハーブからのMAO阻害成分の検出の可能性を探るため、強いMAO阻害活性を有するharmalineおよびharmineを浸透後乾燥させた2種類のハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ)を用いて、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検討した。

B. 研究方法

1. 危険ドラッグおよび規制乱用薬物

MAO阻害活性の簡易検出を行う本検討には、覚醒剤METH, フェネチルアミン系合成麻薬MDMA, methylone, フェネチルアミン系危険ドラッグ(指定薬剤含む)4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, ピペラジン系危険ドラッグPP, インドールアルカロイド系危険ドラッグ5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, ハルマラ催幻覚成分harmalineおよびharmineを用いた。これらの薬剤を精製水あるいはdimethylsulfoxide (DMSO)に溶解し、4, 40, 400 μM (最終濃度1, 10, 100 μM)に段階希釈した。DMSOの最終濃度は0.2%以下となるように調整した。また、PMMA, harmalineおよびharmineについては、4, 40, 400 nM (最終濃度1, 10, 100 nM)の溶液も調整した。溶解、濃度調整後は、MAO活性測定まで4°Cで保存した。

2. モノアミン酸化酵素(MAO)活性測定系を用いた危険ドラッグのMAO活性への影響

MAO活性の測定には、甲虫ルシフェリンの類似体である発光性物質前駆体のMAO基質にヒ

トリコンビナントMAO を反応させ、生じたルシフェリンをルシフェラーゼとエラストラーゼにより発光させるシステム (MAO-Glo Assay System, Promega社) を用いた。96穴プレートにMAO基質 (最終濃度40 μM)、測定薬物METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmalineおよびharmine (最終濃度1, 10, 100 μM)、ヒトリコンビナントMAO (Sigma-Aldrich M7316: 最終濃度10 $\mu\text{U}/\mu\text{l}$) を加え、室温で1時間インキュベートした後、ルシフェラーゼとエラストラーゼを含むLusiferin Detection Reagentを加えさらに20分間遮光下でインキュベートし、発光をFUJIFILM Luminescent Image Analyzer LAS-3000 (FUJIFILM)および解析ソフトウェアMulti Gauge (v3.0) software (FUJIFILM)により検出・定量した。発光量をMAO活性として各薬剤のMAO活性への作用を対照コントロール溶液 (精製水あるいは<0.2% DMSO) での発光量を100%として定量した。PMMA, harmalineおよびharmineについては、4, 40, 400 nM (最終濃度1, 10, 100 nM) の溶液も用いてMAO活性への影響も検討した。

3. 危険ドラッグ付着ハーブからの抽出液を用いた MAO 阻害活性検出に関する検討

2種類のハーブ (マローブルーフラワーの花弁1枚、ペパーミントリーフの茶葉150 mg) を強いMAO阻害活性を有する400 nM, 4 μM harmaline および harmine 溶液に30分浸透させた後、薬液を除き、一晚風乾した。この危険ドラッグ付着ハーブを約2 mm四方に細切し、精製水100 μl に30分間浸し、抽出液のうち12.5 μl をハーブからのドラッグ抽出液として、上述のMAO活性測定系に供し、そのMAO阻害活性が検出可能かどうか検討した。

C. 研究結果

1. 危険ドラッグおよび規制乱用薬物の MAO 活性への影響

発光性物質前駆体のMAO基質にヒトリコンビナントMAOを用いたin vitro非細胞系MAO活性測定系により、各種危険ドラッグおよび規制乱用薬物のMAO阻害活性について検討した。検討した全ての薬物が100 μM までの濃度で10 $\mu\text{U}/\mu\text{l}$ MAOに対して阻害活性を有していた。そのMAO阻害活性は、harmine (IC_{50} : 約20 nM), harmaline (IC_{50} : 約30 nM), PMMA (IC_{50} : 約1.5 μM), METH, 4FMP, 2CT-7 (IC_{50} : 約20-25 μM), MDMA (IC_{50} : 約30 μM), 5MeO-DMT, 2C-C (IC_{50} : 約60-70 μM), 5MeO-MIPT, PP, 2CT-4, methylone (IC_{50} : >100 μM)の順であった (Fig. 1)。なかでも、harmine, harmalineは IC_{50} が20-30 nMと極めて強いMAO阻害活性を示した (Fig. 2)。また、覚醒剤類似の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た。これに対して、5MeO-MIPT, PP, 2CT-4のMAO阻害活性は弱く、methyloneの阻害活性は本評価系では極めて弱いものであった。

2. 危険ドラッグ付着ハーブからの抽出液を用いた MAO 阻害活性検出

特にMAO阻害活性の強かったharmaline, harmineについて、それらが付着した乾燥ハーブを精製水に30分間浸した抽出液でMAO阻害活性を検出できるかどうか検討した。

harmalineおよびharmine溶液を浸透させた後、風乾したマローブルーフラワーおよびペパーミントリーフを精製水に30分間浸した抽出液では、4 μM harmaline および harmine 溶液に浸透させておいたマローブルーフラワーからの抽出液において対照群に比してMAO阻害活性が検出できた (Fig. 3 左下)。しかし、400 nM harmaline および harmine 溶液に浸透させておいたマローブルーフラワーおよびドラッグ溶液に浸透させておいたペパーミントリーフからの抽出液ではMAO活性への影響はみられなかった (Fig. 3 右下)。

さらに、意外なことに、ドラッグが付着し

ていない乾燥ハーブ（マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ）を精製水に 30 分間浸した抽出液において、あきらかな MAO 活性の低下が認められた。

D. 考察

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、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思われる。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。

危険ドラッグが吹き付けられたハーブとして乱用されることが多くなっていることから、ハーブに付着、浸透させてある危険ドラッグ成分の MAO 阻害活性を評価することは重要であると考えられる。そこで、本検討では危険ドラッグ（harmaline および harmine）が付着した 2 種類のハーブ（マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ）を精製水に 30 分間浸した抽出液を用いて MAO 阻害成分の検出

が可能かどうか検討した。harmaline および harmine 溶液に浸透させておいたマローブルーフラワーからの抽出液において MAO 阻害活性が検出できたが、意外なことにドラッグが付着していない乾燥ハーブ（マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ）を精製水に浸した抽出液で MAO 活性の低下が認められた。これは、マローブルーフラワー、ペパーミントリーフからの抽出成分自体が、強い MAO 阻害活性を有している可能性とこれらの抽出成分が MAO 活性検出システムの酵素以外の反応系に影響を与えている可能性が考えられる。したがって、本検討で用いた MAO 活性検出システムは、ハーブ等に付着させてある危険ドラッグの MAO 阻害活性検出には不適であるかもしれない。今後は、他の MAO 活性検出システムによるハーブ付着成分の MAO 阻害活性の検出を試みると共に、ドパミントランスポーターおよびセロトニントランスポーターへの阻害活性の簡易評価系の開発により、精神・神経毒性発現の蓋然性の評価システムの確立を目指す。

E. 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 PMMA, 4FMP, 2CT-7 が METH や 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 MAO 活性検出システムは、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思われる。

F. 参考文献

- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: MDMA および 5-MeO-DIPT の神経毒性発現に関する研究. 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「MDMA 及び脱法ドラッグの神経毒性ならびに精神依存発現メカニズムの解明」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P15-24, 2004.
- 2) 浅沼幹人, 宮崎育子: 植物由来催幻覚成分の神経細胞毒性発現に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「植物由来催幻覚成分の薬物依存性および細胞毒性の評価」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P21-42, 2005.
- 3) 浅沼幹人, 宮崎育子: 脱法ドラッグ (違法ドラッグ) の構造修飾に基づく神経毒性発現の研究. 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「脱法ドラッグの構造修飾特性とその依存性および神経毒性発現の関連性」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P22-33, 2006.
- 4) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究. 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P36-64, 2008.
- 5) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究. 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P81-108, 2009.
- 6) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の相関に関する研究. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P30-65, 2007.
- 7) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグによる神経・細胞毒性の発現機序に関する多角的検討. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P38-55, 2010.
- 8) 浅沼幹人, 宮崎育子:フェネチルアミン系違法ドラッグによる神経細胞毒性の検討. 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P42-57, 2011.
- 9) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグの早期神経細胞毒性の簡易迅速評価. 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P37-49,2012.
- 10)浅沼幹人, 宮崎育子:培養細胞を用いた違法ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの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」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P49-68, 2013.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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].
- ## 2. 学会等発表
- 1) 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.
 - 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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-HT_{1A}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gres, 東京, 2015.10.15-2015.10.17.

- 6) 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.

H. 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

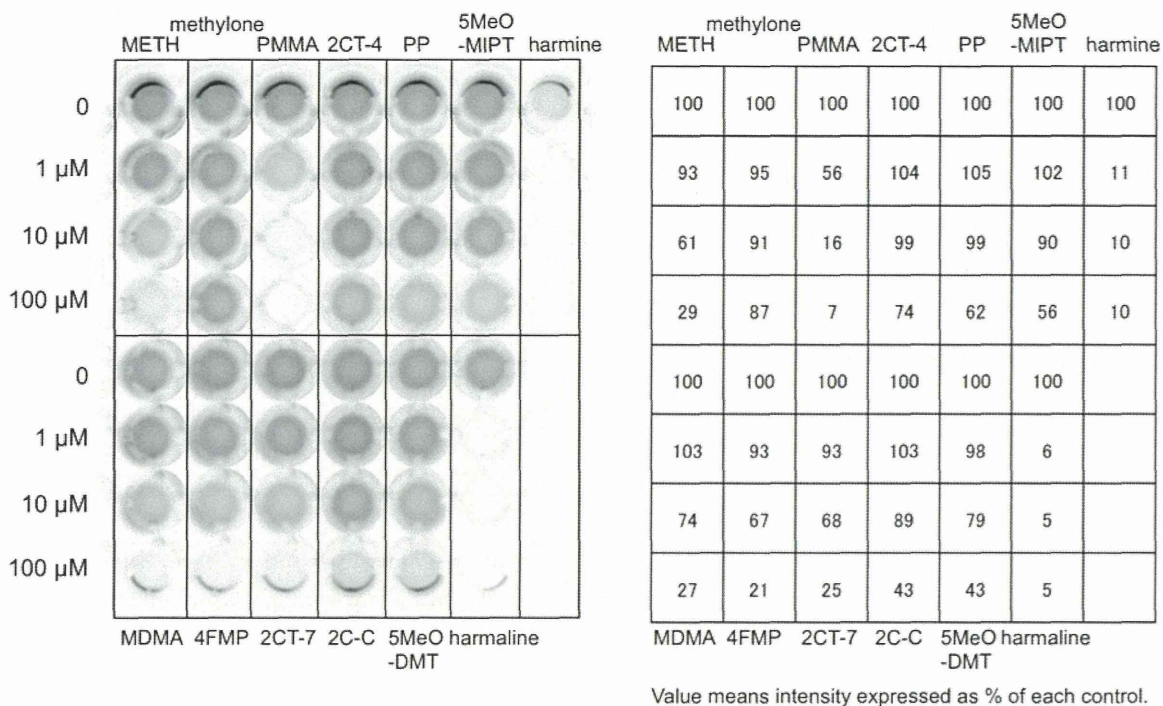


Fig. 1. 発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いた各種危険ドラッグおよび規制乱用薬物の MAO 阻害活性に関する検討. 左: MAO 活性を示す発光画像. 右: MAO 活性を示す発光量の変化.

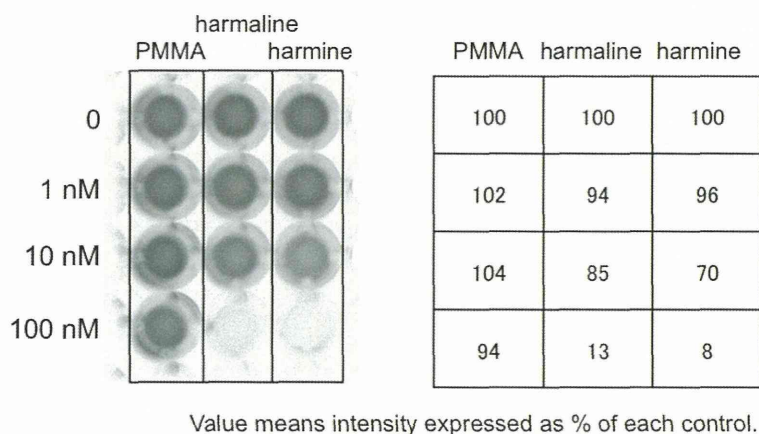


Fig. 2. MAO 活性の発光検出システムを用いた低濃度危険ドラッグの MAO 阻害活性に関する検討. 左: MAO 活性を示す発光画像. 右: MAO 活性を示す発光量の変化.