

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

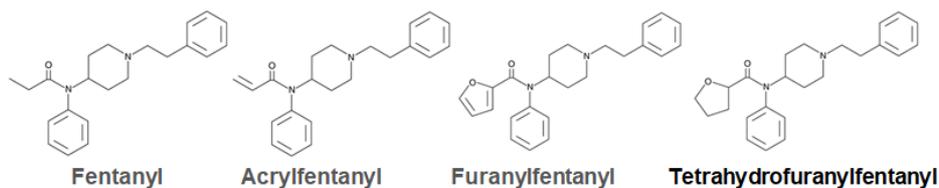
(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部 依存性薬物研究室長)

### 【研究要旨】

危険ドラッグとして、多種類のフェンタニル類縁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、既に包括指定等による規制がなされた。近年、フェンタニル類縁化合物などの包括指定対象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、フェンタニル類縁化合物の包括指定の可能性、カチノン系化合物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、生体からの検出を可能にするため、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実態調査を実施し、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：フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性の解析】

新規精神活性物質であるフェンタニル類縁化合物 fentanyl (FN)、acrylfentanyl (Acr)、furanylfentanyl (FuF)、tetrahydrofuranylfentanyl (THFF) についてオピオイド受容体作用の解析、運動活性に対する影響並びに細胞毒性の有無を検討した。



フェンタニル類縁化合物の投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。運動促進作用の発現強度は、Acr=FN>FuF>>THFFであった。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン前処置によって有意に抑制された。4種類のフェンタニル類縁化合物の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。細胞毒性については、CHO- $\mu$ 受容体発現細胞を使用して、薬物添加による細胞生存率の評価を行った。フェンタニル類縁化合物の処置では、細胞生存率が低下し、毒性発現強度は、Acr=FuF>>FN>THFFであった。本研究より、4種類のフェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF はオピオイド  $\mu$  受容体を介して中枢興奮作用を示し、高濃度では細胞毒性を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えら

れる。フェンタニル類縁化合物はオピオイド  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、FN の基本化学構造を元に、包括指定対象範囲を定義できる可能性が示唆された。

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

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規制するためには、それら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、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とする。これまでは、インシリコ活性予測法として主に構造活性相関(QSAR)を用いてきたが、本年度はカチノン系化合物の構造類似性に基づいた予測法の可能性について検討した。構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び2D-QSAR(定量的活性相関)法の2方法で評価した。解析の結果、カチノン系化合物はどちらの方法でも、規制化合物群と同程度の活性があることを確認できた。この結果から、カチノン系化合物については、構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び2D-QSAR(定量的活性相関)法の2方法で有害性を予測できることが明らかになった。

#### [研究-3：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]

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指標としてのモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO) 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、本年度は8種類の乱用ドラッグを予め溶解させておいた2種類の市販されている水溶性アロマでの MAO 阻害活性の検出について検討した。また、昨年度と同様にドラッグ入り天然抽出アロマオイルからの水溶成分抽出液での MAO 阻害活性の検出も再度行い比較検討した。ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液においても、その MAO 阻害活性は、harmaline、harmine、PMMA が著明であり、次いで 4FMP > MDMA > メタンフェタミン > 2CT-7 > 5MeO-DMT の順であった。一方、アロマオイルからの水溶成分抽出液や水溶性アロマ自体で非特異的な反応が確認されたことから、油系溶液に乱用ドラッグが混じられた場合には、水溶液での検出システムでは対応できないことが示された。本研究で用いた 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・顆粒状乱用ドラッグを溶解した水溶液では非常に高感度で簡便な精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニング法になると考えられるが、油系溶液に混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性の検出には不適であると考えられる。したがって、油系溶液に混じた乱用ドラッグの検出には複数の評価系が必要となると考えられる。

#### [研究-4：危険ドラッグの代謝物同定による代謝プロファイルの解析と新規な危険ドラッグ解析技術の確立]

2年間で構築した LCMS-IT-TOF による合成カンナビノイド(SCs)の代謝物測定系を用い、複数の SCs について *in vitro* 代謝経路の解明を試みた。また、GC-MS を用いてインドール環1位にフルオロベンジル基を持つ指定薬物及び規制対象外である異性体5種を用いて、カラムによる分離と質量分析による識別法の開発を行った。代謝経路の解明を目指した実験ではヒト肝ミクロソームによる代謝系を用いた。その結果、APP-CHMINACA は、第一相代謝反応物として、M1 (hydroxylation)、M2 (deamination、hydroxylation)、M3 (deamination) に由来する質量電荷比を持つ代謝物を与える事

が確認され、前二者については位置異性体の存在が示唆された。また、第二相代謝反応物として、M3-G とその位置異性体の生成が推定された。代謝生成物の経時的変化の結果より母化合物から M3、M2 への代謝が主代謝経路であることが推定された。ATHPINACA の代謝反応物からは、6 種の第一相代謝物及び 2 種の第二相代謝物由来する質量荷電比を持つイオンが検出され、母化合物への水酸基の導入による M6 (monohydroxylation) 及び M5 (di-hydroxylation) の生成が主代謝経路であることが推定された。CUMYL-PINACA についても同様の代謝物検定を行い、4 種の第一相代謝物及び 2 種の第二相代謝物由来するイオンピークが検出された。これらのデータから試験を行った合成カンナビノイドの代謝経路を推定した。また、構造識別においては、カラムによる分離と GC-MS/MS によるプロダクトイオンスペクトルの強度比を用いることにより、指定薬物に指定されている合成カンナビノイドである FUB-JWH-018 といずれも規制対象外である位置異性体 5 種類との識別が可能であることを見出した。

[研究-5：様々なフィールドにおける危険ドラッグ乱用に関するオンライン調査]

本研究では、音楽系の野外イベント来場者を対象とした実態調査を行う。危険ドラッグ使用状況の実態を横断的に把握し、生涯経験率、入手方法、使用場所、使用に伴う健康被害などを明らかにするとともに、過去データとの比較を行い、危険ドラッグ使用経験率等の推移(2015 年～2017 年)をモニタリングすることを目的とする。

【方法】2 日間の音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯電話・スマートフォンを活用したオンライン調査を実施した。553 名を対象に危険ドラッグの使用状況について分析を行った。

【結果】主な知見は以下の通りである。

- (1) 危険ドラッグ使用の生涯経験率は 10.7%であり、2015 年(18.4%)、2016 年(11.2%)から有意に減少した。過去 1 年経験は 0.5%にとどまった。
- (2) 危険ドラッグの使用回数は、「10 回以上」とする回答は、2015 年、2016 年に比べ増加した。
- (3) 危険ドラッグ使用に伴い、救急病院や精神科を受診した者もみられた。
- (4) 危険ドラッグの入手経路は、「友人・知人から(52.5%)」が最も多く、「店で購入(29.5%)」、「インターネットで購入(4.9%)」と続いた。入手経路について経年変化は認められなかった。
- (5) 危険ドラッグを使用する友人・知人の数は、危険ドラッグ使用群は非使用群に比べ、「5 人以上いる」と回答する割合が有意に高かった ( $p<0.001$ )。
- (6) 指定薬物制度の周知率は 39.6%であり、2015 年(50.7%)、2016 年(50.8%)に比べて有意に低下した ( $p<0.001$ )。
- (7) 他の薬物使用の生涯経験率は、大麻 33.6%、MDMA 7.8%、有機溶剤 8.7%、覚せい剤 7.5%、処方薬乱用 6.9%、市販薬乱用 4.3%であり、いずれも有意な変化が認められなかった。

【考察・提言】2015 年から 2017 年にかけて、危険ドラッグの生涯経験率は有意な減少傾向がみられた一方で、危険ドラッグ以外の薬物については有意な変化がみられなかった。これらの結果は、社会問題化した危険ドラッグ問題が終息に向かっていることを裏付けるデータであると考えられる。ただし、「指定薬物制度」の周知状況が低下していることを示すデータも得られていることから、危険ドラッグ乱用防止に関する啓発活動は今後も継続していくことが求められる。一方、危険ドラッグを 10 回以上使用する「反復使用者」の割合が増加していることから、一部の危険ドラッグ使用は、薬物依存の状態となっている可能性も考えられる。野外イベント来場者に対して、薬物依存の理解促進を呼びかけることや、依存症拠点病院、当事者が主体となった民間支援団体(ダルクなど)、精神保健福祉センターなどの公的施設における相談・支援の情報を提供していくことは、再乱用防止(特に二次予防)の観点から重要と考えられる。

結論：

(1) 本研究では、フェンタニル類縁化合物による運動活性に対する影響を検討した。フェンタニル類縁化合物の投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した(Acr=FN>FuF>>THFF)。細胞毒性については、CHO- $\mu$ 細胞を使用して、薬物添加による細胞生存率の評価を行った。フェンタニル類縁化合物の処置では、細胞生存率が低下し、毒性発現強度は、Acr= FuF>> FN >THFFであった。本研究より、フェンタニル類縁化合物は乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。FNの基本化学構造を元に、包括指定対象範囲を定義できる可能性が示唆された。(2) 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、カチノン系化合物については、構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び2D-QSAR(定量的活性相関)法の2方法で有害性を予測できることを明らかにした。(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) 合成カンナビノイド(SCs)の代謝プロファイルの解析と異性体を含むSCsの解析法の確立に関する研究を行った。LCMS-IT-TOFによる合成カンナビノイド(SC)測定系を用い、複数のSCsにおけるヒト肝ミクロソームにおける*in vitro*代謝経路の解明が可能となった。また、規制薬物と位置異性体の識別のためには、適切な測定機器と条件設定が必須であることが確認された。(5) 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。2015年から2016年にかけて危険ドラッグの生涯経験率は、有意に減少した。また、「インターネットでの購入」のみが増加していることや、周囲の乱用者が減少している結果を踏まえると、危険ドラッグの入手が困難になっている様子がうかがわれる。一方、危険ドラッグ使用による健康被害や、依存症に対する支援のニーズが確認できたことから、アウトリーチ活動を通じた相談・支援に関する情報提供を継続していくことが求められる。

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包括的な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続いており、乱用防止のために規制の在り方を再考し、再乱用防止(特に二次予防)の観点から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。

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 室長
分担研究者：栗原正明 国際医療福祉大学 教授
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

危険ドラッグの流通は世界的な広がりを見せており、その乱用が大きな社会問題となっている。海外では、新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)として分類されるものであり、日本でも大きな問題となっている「いわゆる脱法ハーブ」などの製品が確認されている。薬物のタイプとしては、合成カンナビノイドやカチノン系化合物に加え、フェンタニル類縁化合物などのオピオイド系薬物の台頭が深刻である。

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、その多くが「未規制化合物」である点である。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。国内の最大問題事案としては、「いわゆる脱法ハーブ」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。一方、世界的な問題として、フェンタニル類縁化合物の流通の拡大が深刻であることから、フェンタニルの化学構造に着目して、「包括規制」の導入の妥当性を検証する必要がある。

本研究では、フェンタニル類縁化合物の行動薬理作用並びに毒性解析を行い、フェンタニル類縁化合物の有害作用について検討した。危険ドラッグを速やかに規制するためには、中枢作用の蓋然性に関する迅速な評価が必要である。それには、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測法が有効である。本年度は、カチノン系化合物について、量的構造活性相関(QSAR)法及び構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法の2方法で活性予測の解析を行った。一方、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ならびに異性体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、フェンタニル類縁化合物の包括指定の実効性を検証する目的で、有害作用の発現における化学構造の特性について検討した。また、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: フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性の解析]

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 室長

本研究では、新規精神活性物質であるフェンタニル類縁化合物 fentanyl (FN)、 acrylfentanyl (Acr) 、 furanylfentanyl (FuF) 、 tetrahydrofuranylfentanyl (THFF)についてオピオイド受容体作用の解析、運動活性に対する影響並びに細胞毒性の有無を検討した。フェンタニル類縁化合物の投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。運動促進作用の発現強度は、Acr=FN>FuF>>THFFであった。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン前処置によって有意に抑制された。4種類のフェンタニル類縁化合物の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。細胞毒性の評価は、CHO- $\mu$ 細胞を使用して、薬物添加による細胞生存率の評価を行った。フェンタニル類縁化合物の処置では、細胞生存率が低下した。毒性発現強度は、Acr= FuF>> FN >THFFであった。

[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

国際医療福祉大学 教授

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、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とする。1、2年度では、インシリコ活性予測法として主に QSAR を用いてきたが、本年度は化合物の構造類似性に基づいた予測法の可能性について検討した。カチノン系化合物 10種類の薬物弁別試験から得られた実測活性値 (ED<sub>50</sub>値)を利用して、4-メチルメトカチノンの活性予測を実施した。活性値の算出には、化学計算パッケージ MOE (CCG社)を用いた。2D-QSAR (定量的活性相関)法では、AutoQuaSAR法を使って妥当な QSAR モデル式を構築し、4-メチルメトカチノンの活性値を予測した。化学構造の類似性のみによる評価法としては、ファーマコフォアフィンガープリント法による評価を

行った。2点のファーマコファアのグラフ距離で分子の類似性を評価する TGD 法を用いた。活性の強い化合物をテンプレートとして構造の類似性を算定した。化学構造の類似性と活性値との相関から 4-メチルメトカチノンの活性値を予測した。計算の結果、4-メチルメトカチノンは、どちらの方法でもこれら規制化合物群と同程度の活性があることが判明した。

[研究-3: 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]

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

危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の指標として、モノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の活性抑制について検討した。発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いて、本年度は8種類の乱用ドラッグ、メタンフェタミン(METH)、MDMA、4FMP、PMMA、2CT-7、5MeO-DMT、harmaline、harmine を予め溶解させておいた2種類の市販されている水溶性アロマでの MAO 阻害活性の検出について検討した。また、昨年度と同様にドラッグ入り天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)からの水溶性抽出液での MAO 阻害活性の検出も再度行い比較検討した。ドラッグ入りアロマオイルからの水溶性抽出液においても、その MAO 阻害活性は、harmaline、harmine、PMMA が著明であり、次いで 4FMP>MDMA>METH>2CT-7>5MeO-DMT の順であった。一方、アロマオイルからの水溶性抽出液、水溶性アロマのいずれにおいても非特異的な反応が確認された。アロマオイルからの抽出成分自体や水溶性アロマ自体が 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ある。

[研究-4: 危険ドラッグの代謝物同定による代謝

プロファイルの解析と新規な危険ドラッグ解析技術の確立]

北市清幸

岐阜薬科大学

薬物動態学研究室 教授

本研究では、LCMS-IT-TOF による合成カンナビノイド(SCs)の代謝物測定系を用い、複数の SCs について *in vitro* 代謝経路の解明を試みた。また、GC-MS を用いてインドール環1位にフルオロベンジル基を持つ指定薬物及び規制対象外である異性体5種を用いて、カラムによる分離と質量分析による識別法の開発を行った。代謝経路の解明を目指した実験ではヒト肝ミクロソームによる代謝系を用いた。その結果、APP-CHMINACA は、第一相代謝反応物として、M1 (hydroxylation)、M2 (deamination、hydroxylation)、M3 (deamination)に由来する質量電荷比を持つ代謝物を与える事が確認され、前二者については位置異性体の存在が示唆された。また、第二相代謝反応物として、M3-G とその位置異性体の生成が推定された。代謝生成物の経時的変化の結果より母化合物から M3、M2 への代謝が主代謝経路であることが推定された。ATHPINACA の代謝反応物からは、6種の第一相代謝物及び2種の第二相代謝物由来する質量荷電比を持つイオンが検出され、母化合物への水酸基の導入による M6 (monohydroxylation) 及び M5 (dihydroxylation)の生成が主代謝経路であることが推定された。CUMYL-PINACA についても同様の代謝物検定を行い、4種の第一相代謝物及び2種の第二相代謝物由来するイオンピークが検出された。これらのデータから試験を行った合成カンナビノイドの代謝経路を推定した。また、構造識別においては、カラムによる分離と GC-MS/MS によるプロダクトイオンスペクトルの強度比を用いることにより、指定薬物に指定されている合成カンナビノイドである FUB-JWH-018 といずれも規制対象外である位置異性体5種類との識別が可能であることを見出した。

[研究-5: 様々なフィールドにおける危険ドラッグ乱用に関するオンライン調査]

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

本研究では、音楽系の野外イベント来場者を対象とした実態調査を行った。危険ドラッグ使用状況の実態を横断的に把握し、生涯経験率、入手方法、使用場所、使用に伴う健康被害などを明らかにするとともに、過去データとの比較を行い、危険ドラッグ使用経験率等の推移（2015年～2017年）をモニタリングすることを目的とする。

【方法】2日間の音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯電話・スマートフォンを活用したオンライン調査を実施した。553名を対象に危険ドラッグの使用状況について分析を行った。

【結果】主な知見は以下の通りである。

- (1) 危険ドラッグ使用の生涯経験率は10.7%であり、2015年(18.4%)、2016年(11.2%)から有意に減少した。過去1年経験は0.5%にとどまった。
- (2) 危険ドラッグの使用回数は、「1回だけ(34.4%)」が最も多く、「10回以上(29.5%)」、「2～5回(26.2%)」と続いた。「10回以上」とする回答は、2015年、2016年に比べ増加した。
- (3) 危険ドラッグの入手経路は、「友人・知人から(52.5%)」が最も多く、「店で購入(29.5%)」、「インターネットで購入(4.9%)」と続いた。入手経路について経年変化は認められなかった。
- (4) 危険ドラッグを使用する友人・知人の数は、「わからない(44.8%)」、「0人(32.5%)」が多いものの、「5人以上いる(7.2%)」や「3～4人いる(4.3%)」という回答もみられた。危険ドラッグ使用群は非使用群に比べ、「5人以上いる」と回答する割合が有意に高かった( $p < 0.001$ )。
- (5) 指定薬物制度の周知率は39.6%であり、2015年(50.7%)、2016年(50.8%)に比べて

有意に低下した( $p < 0.001$ )。

【考察・提言】2015年から2017年にかけて、危険ドラッグの生涯経験率は有意な減少傾向がみられた。しかしながら、「指定薬物制度」の周知状況が低下していることを示すデータが得られていることから、危険ドラッグ乱用防止に関する啓発活動は今後も継続していくことが求められる。一方、危険ドラッグの「反復使用者」の割合が増加していることから、一部の危険ドラッグ使用は、薬物依存の状態となっている可能性も考えられる。広く薬物依存症に関する相談・支援の情報を提供していくことは、再乱用防止（特に二次予防）の観点から重要と考えられる。

### C. 考察

#### 1. フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性の解析

本研究により、フェンタニル類縁化合物は強力な中枢興奮作用を有することが明らかになった。また、高濃度のフェンタニル類縁化合物を処置することにより、細胞毒性の発現も確認された。したがって、4種類のフェンタニル類縁化合物の乱用により、重篤な健康被害の発生が危惧される。本研究から、4種類のフェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF はオピオイド  $\mu$  受容体を介して中枢興奮作用を示し、高濃度では細胞毒性を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。フェンタニル類縁化合物はオピオイド  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、FN の基本化学構造を元に、包括指定対象範囲を定義できる可能性が示唆された。

#### 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

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規

制するためには、それら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、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とする。これまでは、インシリコ活性予測法として主に構造活性相関(QSAR)を用いてきたが、本年度はカチノン系化合物の構造類似性に基づいた予測法の可能性について検討した。構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR (定量的活性相関) 法の 2 方法で評価した。解析の結果、カチノン系化合物はどちらの方法でも、規制化合物群と同程度の活性があることを確認できた。この結果から、カチノン系化合物については、構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR (定量的活性相関) 法の 2 方法で有害性を予測できることが明らかになった。

### 3. 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(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得ると考え、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。本研究で用いた 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・顆粒状乱用ドラッグを溶解した水溶液では非常に高感度で簡便な精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニング法になると考えられる。一方、油系溶液に混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性の検出には不適であると考えられる。油系溶液に混じた乱用ドラッグ

の検出には複数の評価系が必要となる。MAO 活性検出システムだけでなく、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なども加えて、複数の指標による精神・神経毒性発現の蓋然性の評価システムの確立が必要であろう。

### 4. 危険ドラッグの代謝物同定による代謝プロファイルの解析と新規な危険ドラッグ解析技術の確立

危険ドラッグ成分の中でも、合成カンナビノイドは代謝を受けやすく、未変化体が血液や尿から検出されにくい事が知られている。よって、代謝物を検出することにより、摂取された合成カンナビノイドを類推する技術の確立が求められているが、合成カンナビノイドを用いた代謝研究はあまり進展しておらず、代謝物に関する情報は不足している。本研究では、複数の合成カンナビノイド類の代謝物、代謝経路や *in vitro* での半減期が明らかとなった。さらに、今回の研究では、FUB-JWH-018 とその異性体を用い、GC-MS/MS より得られるプロダクトイオンスペクトルから、これらを識別することに成功した。危険ドラッグの異性体分析において、インドール環 3 位にカルボニル基を持つ SCs の構造識別は、従来から複数の研究者により活発に行われてきたが、本例のように置換基にフッ素官能基が導入された誘導体の置換位置異性体の識別研究は皆無であった。指定薬物全体を見渡すと、一部のカチノン系化合物について GC-MS/MS 法を用いたフッ素位置異性体の識別法、インダゾール環を持つ SC について、GC-EI-MS/MS を用いた識別法が報告されているものの、後者においては、十分なフラグメントイオンの差異が観察されておらず、計算化学的考察を踏まえた方法が提唱されてきた。一方我々が達成した構造識別では、複数のプリカーサーイオンから明確な差異を示す、MS/MS 情報を得ることに成功したことに加えて、ハーブ製品を用いた検証にも耐えうることを実証した。薬物検査に最も汎用される GC-MS/MS 装置を用いた

本法は、実用性が高く、臨床検査機関、公的検査機関及び捜査機関における薬物検査において、誤同定の防止に資するものといえる。

## 5. 様々なフィールドにおける危険ドラッグ乱用に関するオンライン調査

音楽系の野外イベントの来場者 553 名に対して、携帯端末を用いたオンライン調査を実施した。主な知見は以下の通りであった。

- (1) 危険ドラッグ使用の生涯経験率は 10.7% であり、過去 1 年経験は 0.5% にとどまった。2015 年 (18.4%)、2016 年 (11.2%) から有意に減少した。
- (2) 危険ドラッグを 10 回以上使用した「反復使用者」は、2015 年、2016 年に比べ増加した。
- (3) 危険ドラッグ使用により救急病院や精神科を受診した者もみられた。
- (4) 危険ドラッグの入手経路と使用場所について経年変化は認められなかった。
- (5) 指定薬物制度の周知率は 2015 年、2016 年に比べて有意に低下した。
- (6) 他の薬物使用の生涯経験率は 2015 年から 2017 年にかけて、いずれも有意な変化が認められなかった。

危険ドラッグ経験者が多く集まる野外イベントにおいて、来場者に対して薬物依存の理解促進を呼びかけることや、依存症拠点病院、当事者が主体となった民間支援団体（ダルクなど）、精神保健福祉センターなどの公的施設における相談・支援の情報を提供していくことは、再乱用防止（特に二次予防）の観点から重要と考えられる。

### D. 結論

本研究では、新規危険ドラッグのフェンタニル類縁化合物は、中枢興奮作用と細胞毒性を有するため、乱用による健康被害の発生が危惧されることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物の有害作用の発現については、基本化学構造から推測できる可能性が明らかになり、包

括指定の新たな対象とすることが可能であると考えられる。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、カチノン系化合物については、構造類似性に基づいた予測法であるファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR（定量的活性相関）法の 2 方法で有害性を予測できることを明らかにした。危険ドラッグ検出法としては、発光性 MAO 基質による MAO 活性の抑制強度が利用できることを明らかにした。MAO 活性検出システムについて小型キット化すれば、簡便な精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニング法になると期待される。

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。また、危険ドラッグの成分分析では異性体等の構造類似化合物の可能性を考慮しつつ化合物同定する必要があり、技術革新をさらに進めていく必要がある。

危険ドラッグに関する実態調査から、危険ドラッグ流通規制が功を奏し、危険ドラッグ使用者の減少が確認された。一方、「インターネット販売」は依然として存在しており、注視していく必要がある。

本研究の危険ドラッグに対する有害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包括的な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) Funada, M., Takebayashi-Ohsawa, M., Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicology and applied pharmacology*, 338:1-8, (2018).
- 2) Funada M., Evaluation of harmful effects of new psychoactive substances: current status and issues. *日本薬理学雑誌*. 150(3): 135-140, (2017).
- 3) Kaizaki-Mitsumoto A, Hataoka K, Funada M, Odanaka Y, Kumamoto H, Numazawa S., Pyrolysis of UR-144, a synthetic cannabinoid, augments an affinity to human CB1 receptor and cannabimimetic effects in mice. *J Toxicol Sci*, 42(3): 335-341, (2017).
- 4) 船田正彦, 大澤美佳, 岩野さやか, 富山健一: ポスト「危険ドラッグ」は何か? *精神科治療学* 32(11); 1493-1496, (2017).
- 5) 栗原正明: 分子の構造と機能 - 規制薬物編 - 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2017, 48, 809-815
- 6) Misawa T, Tanaka K, Demizu Y, Kurihara M.; Efficient synthesis of a multi-substituted diphenylmethane skeleton as a steroid mimetic. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017, 27, 2590-2593.
- 7) K. Okuhira, T. Shoda, R. Omura, N. Ohoka, T. Hattori, N. Shibata, Y. Demizu, R. Sugihara, A. Ichino, H. Kawahara, Y. Itoh, M. Ishikawa, Y. Hashimoto, M. Kurihara, S. Itoh, H. Saito, M. Naito; Targeted Degradation of Proteins Localized in Subcellular Compartments by Hybrid Small Molecules. *Mol. Pharmacol.*, 2017, 91, 159-166.
- 8) H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanak, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu.; Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic disubstituted amino acids as helical promoters. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 1846-1851.
- 9) K. Okitsu, T. Hattori, T. Misawa, T. Shoda, M. Kurihara, M. Naito, Y. Demizu; Development of a small hybrid molecule that mediates degradation of His-tag fused proteins. *J. Med. Chem.* 2018, 61, 576-582
- 10) Okitsu K, Misawa T, Shoda T, Kurihara M, Demizu Y.; Development of an ON/OFF switchable fluorescent probe targeting His tag fused proteins in living cells. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017, 27, 3417-3422.
- 11) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017, 27, 3950-3953.
- 12) Furukawa K, Oba M, Toyama K, Opiyo GO, Demizu Y, Kurihara M, Doi M, Tanaka M.: Low pH-triggering changes in peptide secondary structures. *Org Biomol Chem*. 2017, 15, 6302-6305.
- 13) Eto R, Oba M, Ueda A, Uku T, Doi M, Matsuo Y, Tanaka T, Demizu Y, Kurihara M, Tanaka M.; Diastereomeric Right- and Left-Handed Helical Structures with Fourteen  $\text{C}$ -Chiral Centers. *Chemistry*. 2017, 23, 18120-18124.
- 14) Ohoka N, Misawa T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.; Development of a peptide-based inducer of protein degradation targeting NOTCH1. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017, 27, 4985-4988.
- 15) Hattori T, Okitsu K, Yamazaki N, Ohoka N, Shibata N, Misawa T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.; Simple and efficient knockdown of His-tagged proteins by ternary molecules consisting of a His-tag ligand, a ubiquitin ligase

- ligand, and a cell-penetrating peptide. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 4478-4481.
- 16) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.: Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.
- 17) Kitamura, Y., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Machida, A., Nakamura, Y., Naito, N., Kanzaki, H., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Influence of nicotine on doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment-induced spatial cognitive impairment and anxiety-like behavior in rats. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 390(4): 369-378, 2017. doi: 10.1007/s00210-016-1338-z.
- 18) Kim, M.S., Takahashi, T., Lee, J.Y., Miura, N., Asanuma, M., Hwang, G.W. and Naganuma, A.: Identification of transcription factors activated by methylmercury in mouse brain. *Fundam. Toxicol. Sci.*, 4(1): 37-39, 2017. <http://doi.org/10.2131/fts.4.37>
- 19) Tanaka, K., Sonoda, K. and Asanuma, M.: Effect of alteration of glutathione content on cell viability in  $\alpha$ -synuclein-transfected SH-SY5Y cells. *Adv. Parkinson's Dis.*, 6: 93-100, 2017. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
- 20) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Therapeutic strategy of targeting astrocytes for neuroprotection in Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 23(33): 4936-4947, 2017.
- 21) Murakami, S., Miyazaki, I., and Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. *Nutr. Neurosci.*, 21(3): 176-184, 2018. published online 14 Nov 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2016.1253171>
- 22) 浅沼幹人, 宮崎育子: Nrf2. 高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷 真編. 脳内環境辞典, メディカルドゥ, 大阪, 2017, pp122-123.
- 23) Kohyama E, Chikumoto T, Furukawa R, Suenami K, Kawashima H, Tada H, Nagai H, Soda M, Kitaichi K, Ito T. Regioisomeric Differentiation of Synthetic Cannabinoids with an N-fluorobenzyl Indole Core by Gas Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Forensic Chemistry*, 6: 28-35, 2018.
- 24) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 川島英頌, 曾田翠, 多田裕之, 永井宏幸, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み: 官学連携による依存性薬物の代謝物分析と異性体の構造識別. *日本アルコール薬物医学会誌*, 52: 205-214, 2017.
- 25) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦: 薬物使用経験のある HIV 陽性者において危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスに与える影響. *日本エイズ学会雑誌* 20(1), 2018( in press )
- 26) 嶋根卓也: 知っておいてほしい民間支援団体の可能性と課題. *精神科治療学* 32(11): 1433-1438, 2017.
- 27) 嶋根卓也: 性的マイノリティ・HIV 感染者の理解と支援. *精神療法* 43(2): 270-278, 2017.
- 28) 松本俊彦, 船田正彦, 嶋根卓也, 近藤あゆみ: 薬物関連問題とどう対峙するか 疫学研究、毒性評価、臨床実践、政策提言. *精神保健研究* 63: 53-61, 2017.
- 29) 嶋根卓也: 危険ドラッグの流行と終息. 最新保健情報資料 2017, 大修館書店, 東京, pp8-10, 2017.
- 30) 嶋根卓也: 自殺ハイリスク者支援 (アルコール / 薬物乱用・依存症). ワンストップ支援における留意点 - 複雑・困難な拝啓を有する人々を支援するための手引き - 平成 28 年度自殺防止対策事業「ワンストップ支援のための情報プラットフォームづくり」, 一般社団法人日本うつ病センター, 東京, pp28-31, 2017.

- 31) 嶋根卓也: 青少年における薬物乱用の最新動向～薬剤師は『ダメ、ゼッタイ』で終わらせない関わりを～. Excellent Pharmacy5月1日号,メディファーム株式会社,東京, pp7-8, 2017.

## 2. 学会発表

- 1) Funada M: Identification of new psychoactive substances: Opioid receptor agonist in CHO cells expressing the cloned human mu opioid receptor. CPDD 79th Annual Scientific Meeting, Montréal, Canada, 2017. 6.17-22.
- 2) 大澤美佳, 船田正彦: 合成カンナビノイド AM2201 により発現する異常行動の解析. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 3) 船田正彦: 薬物依存性評価; その方法と意義. 日本安全性薬理研究会 第9回学術年会, 東京, 2018 年 2 月 9 日.
- 4) Miyazaki, I., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocytes. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.3.15.
- 5) Isooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Yamamoto, D., Shin, K., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of rotigotine in parkinsonian mice. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.3.15.
- 6) 浅沼幹人, 宮崎育子, 竹島美香, 村上 真樹, 三好 耕: 妊娠・授乳期におけるエポキシ樹脂暴露の産仔脳 1 次繊毛への影響. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎, 2017.3.30.
- 7) 宮崎育子, 磯岡奈未, 桑 明日香, 三好 耕, 浅沼幹人: セロトニン 1A アゴニストによる 1 次繊毛への影響. 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 長崎, 2017.3.28.
- 8) Miyazaki, I., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Rotenone induces astrocyte-mediated non-cell autonomous dopaminergic neurotoxicity. 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Vancouver, BC, Canada, 2017.6.4-8.
- 9) Asanuma, M., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Murakami, S., Isooka, N. and Kitamura, Y.: Neuroprotective effects of antidepressant mirtazapine against dopaminergic neurodegeneration in cultured cells and in parkinsonian mice possibly by targeting astrocytes. 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Vancouver, BC, Canada, 2017.6.4-8.
- 10) 磯岡奈未, 和田晃一, 宮崎育子, 菊岡 亮, 浅沼幹人: ロテノン誘発パーキンソン病モデルへのコーヒー成分カフェイン酸, クロロゲン酸投与による神経保護効果. 第 27 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2017.7.29.
- 11) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンのアストロサイトにおけるメタロチオネイン発現誘導およびドパミン神経保護効果. 第 27 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2017.7.29.
- 12) Miyazaki, I., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity promoted by mesencephalic astrocyte dysfunction. 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017.9.18.
- 13) Asanuma, M., Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., and Kitamura, Y.: Neuroprotective effects of rotigotine against dopaminergic neurodegeneration by targeting astrocytes. 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, 2017.9.17.
- 14) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノンによるアストロサイト機能異常がもたらすドパミン神経障害. 第 39 回日本生物学的精神医学会・第

- 47 回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.9.28-30.
- 15) 磯岡奈未, 和田晃一, 宮崎育子, 浅沼幹人: コーヒー成分カフェイン酸, クロロゲン酸のPDモデルマウスにおける神経保護効果. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.9.28-30.
- 16) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイトを介したミルタザピンのドパミン神経保護に関する検討. 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会合同年会, 札幌, 2017.9.28-30.
- 17) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 十川千春, 十川紀夫, 浅沼幹人: 農薬ロテノンによる非細胞自律性ドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017.10.13.
- 18) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導がもたらすドパミン神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017.10.13.
- 19) 磯岡奈未, 和田晃一, 宮崎育子, 古川智英子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分の神経保護効果とメタロチオネイン発現誘導. メタルバイオサイエンス研究会 2017, 岡山, 2017.10.13-14.
- 20) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 和田晃一, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン暴露による腸管神経障害とコーヒー成分による神経保護. 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 品川, 2017.10.26-28.
- 21) Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. 47th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2017), Washington, DC, 2017.11.11-15.
- 22) 浅沼幹人: アストロサイトを介した神経変性抑制. シンポジウム, Current Trends in Parkinson's Disease 2018, 東京, 2018.1.28.
- 23) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 末次耕一, 川島英頌, 多田裕之, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. GC-MS/MSによる合成カンナビノイド FUB-JWH-018 及びその異性体の識別. 第63回日本薬学会東海支部 総会・大会, 岐阜, 2017年7月8日.
- 24) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 末次耕一, 川島英頌, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸. 官学連携による危険ドラッグ蔓延防止への取り組み: 質量分析を用いた合成カンナビノイドの異性体識別と代謝物解析. 第44回 BMS コンファレンス, 長浜, 2017年7月10日-12日.
- 25) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(2): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2017年9月8-9日.
- 26) 神山恵理奈, 古川諒一, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 北市清幸, 伊藤哲朗. 質量分析によるハーブ形態製品中の規制薬物の検出と構造識別法の開発. 日本生薬学会第64回年会, 船橋, 2017年9月9-10日.
- 27) Kawashima H, Furukawa R, Soda M, Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Ito T, Kitaichi K. *In vitro* human metabolism of the synthetic cannabinoid 5F-PY-PINACA. Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 15th, Kyoto, Sep. 24-27th, 2017.
- 28) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 末次耕一, 川島英頌, 多田裕之, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. GC-MS/MSによるフルオロベンジル基を有する合成カンナビノイドの位置異性体識別. 第54回全国衛生

- 化学技術協議会年会，奈良，2017年11月21-22日。
- 29) 古川諒一，川島英頌，首村菜月，神山恵理奈，筑本貴郎，永井宏幸，多田裕之，曾田翠，北市清幸，伊藤哲朗. インドール環1位にフルオロベンジル基を持つ合成カンナビノイドの異性体識別. 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017，鈴鹿，2017年11月26日。
- 30) 伊藤哲朗，神山恵理奈，古川諒一，川島英頌，首村菜月，曾田翠，永井宏幸，松永俊之，原英彰，北市清幸. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて(第二報)第50回東海薬剤師学術会，名古屋，2017年12月3日。
- 31) 伊藤哲朗，神山恵理奈，筑本貴郎，永井宏幸，古川諒一，川島英頌，首村菜月，曾田翠，北市清幸. 指定薬物異性体の構造識別について. 平成29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，金沢，2018年2月1-2日。
- 32) 神山恵理奈，筑本貴郎，古川諒一，川島英頌，首村菜月，多田裕之，曾田翠，北市清幸，伊藤哲朗. 合成カンナビノイドの位置異性体識別 FUBJWH-018 について. 日本薬学会第138年会，金沢，2018年3月26-28日。
- 33) Shimane T: Monitoring survey of drug use and addiction, and recovery support program in Japan, 17th Drug addiction recovery support, Thanyarak Khon Kaen Hospital(Thailand), 2017.3.22-23.
- 34) Shimane T: Epidemic and decline of new psychoactive substances in Japan: Data from nationwide survey on drug use, 2017 Expert meeting, Prevalence and patterns of drug use among the general population(GPS), EMCDDA, Lisbon (Portugal), 2017.6.6-7.
- 35) 嶋根卓也，大曲めぐみ，北垣邦彦，立森久照，船田正彦，和田清: わが国の薬物乱用・依存状況の最新動向: 危険ドラッグ問題の流行と終息. 日本法中毒学会第36年会 特別講演，東京，2017.7.7.
- 36) 嶋根卓也，大曲めぐみ，近藤あゆみ，米澤雅子，近藤恒夫: 民間支援団体利用者のコホート調査と支援の課題に関する研究: ベースライン調査より. シンポジウム 8 刑の一部執行猶予制度施行以降の薬物依存症地域支援の課題. 第39回日本アルコール問題関連学会，神奈川，2017.9.9.
- 37) 和田清，合川勇三，森田展彰，嶋根卓也: 薬物乱用・依存症者における HIV・HCV 等感染状況と感染ハイリスク行動に関する研究. 平成29年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会，神奈川，2017.9.9.

#### 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