

平成 27～29 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)
総括研究報告書 (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

分担研究報告書 [3 年間のまとめ]

危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析

研究分担者 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)
研究協力者 富山健一 (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 大澤美佳 (国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部)

【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析]

[緒言] 危険ドラッグの流通は大きな社会問題である。流通している危険ドラッグの種類は多様化しており、有効かつ迅速な有害作用の評価法を構築することが望まれる。本研究では、長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物について、その有害作用と化学構造の関連性について検討した。

[方法] 行動薬理学的解析として、カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物の運動促進作用について検討した。細胞毒性の評価は、マウス線条体の初代培養神経細胞もしくは CHO- μ 細胞を使用して、薬物添加 24 時間後の細胞生存率の解析を行った。

[結果] カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物において、運動促進作用が発現した。これらの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、対象とした 3 系列の危険ドラッグ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。マウス線条体の初代培養神経細胞において、チオフェン誘導体添加により細胞生存率は低下し細胞毒性が発現した。また、CHO- μ 細胞において、フェンタニル類似化合物添加により細胞生存率は低下し、細胞毒性が発現した。

[考察] 長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似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。長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物 (未規制の化合物) は、包括指定範囲のカチノン系化合物と同様の運動促進作用の発現が確認された。危険ドラッグの中枢興奮作用を推測する指標として、運動促進作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、培養細胞による細胞毒性の評価は、迅速な有害作用の評価に有用である。一方、危険ドラッグによって毒性の検出感度が異なることから、評価に使用する培養細胞の選択には注意を要すると考えられる。カチノン系化合物、チオフェン誘導体、フェンタニル類似化合物については、それぞれの化学構造からの危険性予測が可能であると考えられる。

[結論] 本研究より、危険ドラッグの中枢興奮作用を推測する指標として、運動促進作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、培養細胞による細胞毒性の評価は、迅速かつ客観的な評価手法として有用であると考えられる。行動薬理学的手法による中枢作用の評価と培養細胞による毒性評価から構成される解析システムは、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。

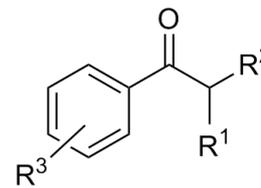
【緒言】

危険ドラッグの流通は、規制強化にもかかわらず、依然として終息しておらず、流通薬物の種類も多様化している。最大の原因は、特定の薬物を規制しても、次々に新しい薬物が登場する状況が続いている点である。こうした状況を打破するために、危険ドラッグの「合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物」の化学構造に着目し、類似したものを一括で規制するいわゆる「包括規制」の導入が進んでいる。一方、危険ドラッグの種類は合成カンナビノイドやカチノン系化合物以外の、チオフェン誘導体やオピオイド系薬物のフェンタニル類似化合物などが登場している。こうした危険ドラッグの迅速な規制のためには、包括的な有害作用の評価法を構築することが望まれる。

本研究では、カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物について、運動活性に対する影響と細胞毒性について検討した。行動薬理学的手法による中枢作用の評価と培養細胞による毒性評価から、危険ドラッグの有害作用とその化学構造の関連性について検証を試みた。

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 (1年目)

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、R¹の炭素数(C4=PV7, α-PHP; C5=PV8; C6=PV9, α-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。

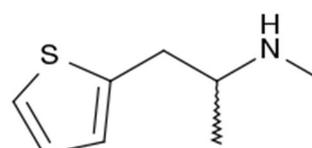


カチノン系化合物

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(R¹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。

2) チオフェン誘導体の行動薬理学的特性 (2年目)

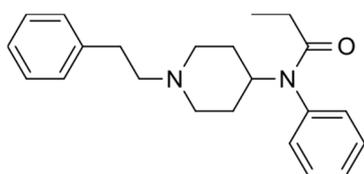
本研究では、チオフェン誘導体による動物の運動促進作用からその活性(中枢興奮作用)を検討した。また、運動促進作用の中枢神経系を介する発現機序を明確にするために、ドパミン受容体拮抗薬前処置の影響を検討した。チオフェン誘導体 methiopropamine (MPA)、pyrrolidinobuthiothiophenone (α-PBT)、pyrrolidinopentiothiophenone (α-PVT)、3種類について、行動薬理学的解析を行った。



Methiopropamine (MPA)

チオフェン誘導体により運動促進作用が発現した。また、チオフェン誘導体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た。また、チオフェン誘導体はドパミン取り込み阻害作用を有することが明らかになった。チオフェン誘導体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。また、マウス線条体の初代培養神経細胞を使用して、MPA、 α -PBT および α -PVT 添加による細胞毒性の評価を行った。薬物添加 24 時間後に細胞の生存率を測定したところ、細胞生存率は低下し細胞毒性が発現した。チオフェン誘導体は、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。

3) フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性の解析 (3年目)



Fentanyl (FN)

本研究では、4 種類の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。CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、オピオイド受容体作用を解析した。4 種類のフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。蛍光強度は、 $Acr=FN \gg FuF=THFF$ であった。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。4 種類のフェンタニル類縁化合物は μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。次に、4 種類の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。運動促進作用の発現強度は、 $Acr=FN > FuF \gg THFF$ 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- μ 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、 $Acr=FuF \gg FN > THFF$ であった。本研究から、フェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF はオピオイド μ 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 μ 受容体に作用することから、CHO- μ 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。

【総括】

長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似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。長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物 (未規制の化合物) は、包括指定範囲のカチノン系化合物と同様の運動促進作用の発現が確認された。危険ドラッグの中枢興奮作用を推測する指標として、運動促進作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、培養細胞による細胞毒性の評価は、迅速な有害作用の評価に有用である。一方、危険ドラッグによって毒性の検出感度が異なることから、評価に使用する培養細胞の選択には注意を要すると考えられる。カチノン系化合物、チオフェン誘導体、フェンタニル類似化合物については、それぞれの化学構造からの危険性予測が可能であると考えられる。

本研究より、危険ドラッグの中枢興奮作用を推測する指標として、運動促進作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、培養細胞による細胞毒性の評価は、迅速かつ客観的な評価手法として有用であると考えられる。行

動薬理学的手法による中枢作用の評価と培養細胞による毒性評価から構成される解析システムは、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。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) 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) Kaizaki-Mitsumoto A, Noguchi N, Yamaguchi S, Odanaka Y, Matsubayashi S, Kumamoto H, Fukuhara K, Funada M, Wada K, Numazawa S., Three 25-NBOMe-type drugs, three other phenethylamine-type drugs (25I-NBMD, RH34, and escaline), eight cathinone derivatives, and a phencyclidine analog MMXE, newly identified in ingredients of drug products before they were sold on the drug market. Forensic Toxicol 34:108-114, 2016.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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. 学会発表

- 1) Funada M: Expression of the cannabinoid CB1 receptor in Chinese hamster ovary cells: a specific cellular model to investigate the acute and chronic effects of synthetic cannabinoids. CPDD 78th Annual Scientific Meeting, La Quinta, CA (USA), 2016. 6.13-18.
- 2) 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.
- 3) 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 28 年度全国学校保健・安全研究大会。大阪，2016 年 8 月 4 日。
- 4) 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。
- 5) 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。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。
- 6) 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。

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