

総括研究報告書

危険ドラッグ及び関連代謝産物の有害作用解析と
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】

米国ではオピオイド系薬物の乱用が広がっており、「オピオイド・クライシス」として大きな社会問題となっている。その中には医薬品に加えて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。WHO では、90 種類を超えるフェンタニル類縁化合物を要警戒対象としてリストアップしている。わが国では、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。フェンタニル類縁化合物についても、包括指定の導入を検討する必要があると考えられる。また、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物についても、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中枢作用解析法に関する研究】

新規精神活性物質であるフェンタニル類縁化合物 Cyclopropyl fentanyl (CF)、Methoxyacetyl fentanyl (Meth F)、ortho-Fluorofentanyl (OFF)、parafluoro butyrfentanyl (PFB)、paramethoxybutyrfentanyl (PMB) についてオピオイド受容体作用の解析並びに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。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。5 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。また、CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、5 種類のフェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用強度を解析した。5 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。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。5 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。薬物による運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。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、中枢作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、フェンタニル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、それらの迅速な有害性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。これまでに、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。本年度はフェンタニル類縁化合物の QSAR モデル構築について検討した。オピオイド μ 受容体に対して活性値が既知である 9 種の化合物を用いて解析を行い、非常に相関性の高い QSAR モデルが得られた。QSAR 解析を利用することにより、フェンタニル類縁化合物の包括規制への展開が期待できる。

[研究-3: 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発～神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして～]

危険ドラッグおよび覚せい剤など乱用薬物による神経障害において神経炎症は重要な役割を果たすと考えられる。核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) は、組織損傷時に細胞外へ放出され、RAGE、Toll-like receptor (TLR) に結合し炎症惹起に働く damage-associated molecular patterns (DAMPs) として知られている。本研究では、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、メタンフェタミン(METH)急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびにドパミン(DA)神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討した。神経毒性発現の陽性コントロールとなる BALB/c 系マウスへの METH 投与により、惹起されるモノアミン系神経障害に関連する高体温、DA トランスポーターの減少、DA 神経終末の脱落とともに、HMGB1 の末梢血中での増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核から細胞質への移行・放出がみられることを明らかにした。さらに抗 HMGB1 抗体の静脈内投与によりこれら METH 投与による HMGB1 血中濃度の上昇と神経細胞での核外移行、高体温、DA トランスポーターの減少、DA 神経終末の脱落を有意に抑制することができた。抗 HMGB1 抗体末梢投与によって METH による DAT の脱落およびミクログリアの活性化が抑制され、さらに脳内 HMGB1 の核外移行も抑制されたことから、抗 HMGB1 抗体には脳内の炎症を抑える可能性がある。また、末梢血中の HMGB1 が抗体により中和され、hyperthermia ならびに BBB の破綻が抑制されて、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与することが考えられる。すなわち、抗 HMGB1 抗体が末梢で作用することによって METH による脳内神経毒性を抑制する可能性が示唆された。

[研究-4：合成カンナビノイドの識別技術確立と代謝挙動に関する研究]

合成カンナビノイド (SCs) の部分構造から入手困難な SCs 標準品を合成する適時供給体制が構築されたので、市販品と共にこの手法で合成された SCs を用い、以下の検討を行った。1) LCMS-IT-TOF による SCs の代謝物分析手法を用い、アダマンチル基の位置異性体構造を持つ 2 種の ATHPINACA 異性体 (ATHPINACA isomer 1、ATHPINACA isomer 2) におけるヒト肝ミクロソーム (HLMs) 代謝実験を行い、質量分析に基づく代謝物の識別および *in vitro* 代謝経路の推定を試みた。ATHPINACA 位置異性体 2 種はいずれも代謝半減期が非常に短く、摂取後の識別には代謝物の検出とその代謝プロファイル情報が必要であることが明らかになった。2) SCs 代謝物の *in vivo* 代謝挙動に関する知見を蓄積することを目的に、インダゾール環に導入されたペンチル鎖の構造異性体 2

種 (5F-CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA) について、動物実験系による *in vivo* 代謝実験を行った。5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA は体温低下などの薬効を示す 0.3~0.5 mg/kg (iv) で実験を行った。両化合物の未変化体の尿中排泄は確認されず、*in vitro* 代謝実験で得られた主要代謝物もごく微量であった。よって、摂取 SCs の同定にはさらなる工夫が必要であることが考えられた。3) 高速液体クロマトグラフ(LC)–質量分析装置(MS)を用いた SCs 位置異性体 (FUB-JWH-018 とその異性体) の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。SCs の構造類似化合物(異性体等)の識別を目指して、LC-MS 及びモデル化合物を用いた基礎研究を行い、FUB-JWH-018 とその異性体の識別が可能な系を確立した。なお、この評価系は、SCs を含む製品における位置異性体識別にも適用可能であった。

[研究-5：新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立]

近年、大麻の使用形態に変化がみられる。従来の乾燥大麻や大麻樹脂に加えて、大麻ワックスや大麻リキッドといった有害成分を濃縮・抽出した製品や、大麻を食品に混入した大麻クッキーなどの新規形態の押収事例が報告されている。その一方で、国内における大麻乱用に関する疫学情報は生涯経験率等に限られており、新規形態の使用実態等については不明な点が多い。そこで、本研究では、関東地方で開催された音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施した。計 129 名より有効回答を得た。主な調査項目は、大麻使用の生涯経験および過去 1 年経験、大麻の使用回数、使用した大麻種別などであった。

- 1) 大麻の生涯経験率 (過去 1 年経験率) は、16.3% (5.4%) であった。
- 2) 大麻の使用回数は、数回 (7.0%)、数えきれない (6.2%)、1 回だけ (3.1%) であった。
- 3) 使用された大麻製品は、乾燥大麻 (14.0%)、大麻樹脂 (7.0%)、大麻クッキーなどの加工品 (3.1%)、大麻リキッド (2.3%)、大麻ワックス (1.6%) であった。
- 4) 北米の大麻合法化に対しては、「医療目的の解禁には賛成だが、嗜好目的は反対」という考えが最も多かった (43.4%)。

大麻の使用実態からは、乾燥大麻のみならず、大麻樹脂、大麻クッキーなどの加工品、大麻リキッド (電子タバコ)、大麻ワックスなど多岐にわたる新規形態の使用状況が明らかとなった。また、大麻の使用回数を「数えきれない」とする回答からは、薬物依存が疑われる反復使用者の存在が確認された。最後に、北米の大麻合法化に対しては、大麻を医療に用いることに対しては賛成する一方で、嗜好目的での解禁には反対する意見が最も多いことが明らかとなった。

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。薬物による運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。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、中枢作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、フェンタニル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なった。オピオイド μ 受容体作用強度を指標に、QSAR 解析を利用することにより、フェンタニル類縁化合物の包括規制への展開が期待できる。(3) また、HMGB1 は乱用薬物により惹起される神経細胞毒性発現の共通分子となりうる可能性がある。今後は、危険ドラッグ投与・添加による HMGB1 およびそのレセプター TLR の発現動態の変化について検討する

ことで、有害作用予測因子の有力な候補となるものと期待している。(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。6種類のSCについて、LCによる全ての異性体のピーク分離と、MS/MSおよびIT-TOF-MSによる識別を達成した。一方、動物実験系におけるSCsの生体内代謝挙動の研究においては、尿中代謝物の同定が極めて困難であることが明らかになった。今後は、SCsの薬物動態学的情報を蓄積しながら、改善を進めていく予定である。(5) 音楽系の野外フェスティバルをフィールドとして、薬物乱用に関する実態調査を行った。大麻の使用実態からは、乾燥大麻のみならず、大麻樹脂、大麻クッキーなどの加工品、大麻リキッド(電子タバコ)、大麻ワックスなど多岐にわたる新規形態の使用状況が明らかとなった。また、大麻の使用回数を「数えきれない」とする回答からは、薬物依存が疑われる反復使用者の存在が確認された。本研究は、こうした大麻の新規形態の使用実態や大麻の合法化に関する考えについて調べた初めての報告である。ただし、対象者の代表性には限界があるため、今後は調査対象者を全国から無作為抽出した「薬物使用に関する全国住民調査」においても同様の実態把握を試みることが求められる。

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。近年は、大麻の乱用拡大が顕著であることから、危険ドラッグ同等に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、大麻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。

<p>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</p>
<p>分担研究者：栗原正明 国際医療福祉大学 教授</p>
<p>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</p>
<p>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</p>
<p>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</p>

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る。流通している危険ドラッグのタイプとしては、合成カンナビノイドやカチノン系化合物に加え、近年は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。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。同様に、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、米国ではオキシコンチンなどのオピオイド系薬剤の過剰処方に基づく乱用が激増しており、安価なヘロイン乱用や強力な作用を有するフェンタニル乱用へ移行しており、「オピオイド・クライシス」の状況である。さらに、WHOでは、90種類を超えるフェンタニル類縁化合物が要警戒対象としてリストアップされている。わが国では、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が、今後はフェンタニル類縁化合物についても、包括指定の導入を検討する必要があると考えられる。

本研究では、フェンタニル類縁化合物の行動薬理作用の解析を行い、作用点であるオピオイド μ 受容体作用強度との関連性を検討した。また、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、量的構造活性相関(QSAR)法により、フェンタニル類縁化合物の化学構造とオピオイド μ 受容体活性強度について、活性予測解析を行った。一方、カチノン系化合物や合成カンナビノイドといった危険ドラッグが数多く流通していることから、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。危険ドラッグおよび覚せい剤など乱用薬物による神経障害において神経炎症は重要な役割を果たすと考えられる。核内DNA結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1)は、組織損傷時に細胞外へ放出され、RAGE、Toll-like receptor (TLR)に結合し炎症惹起に働く damage-associated molecular patterns (DAMPs)として知られている。そこで、

本研究では、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、覚せい剤メタンフェタミン (METH) 急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびに DA 神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討した。

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、中枢興奮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、化学計算によるインシリコ評価法を用いてフェンタニル類縁化合物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、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子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中枢作用解析法に関する研究]

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 Cyclopropyl fentanyl (CF)、Methoxyacetyl fentanyl (Meth F)、ortho-Fluorofentanyl (OFF)、parafluorobutyrfentanyl (PFB)、paramethoxybutyrfentanyl (PMB) 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。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。また、CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、5 種類のフェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用強度を解析した。5 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。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。5 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。薬物による運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。

[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。フェンタニル類縁化合物の活性予測を2D-QSAR（定量的活性相関）で行った。化学計算パッケージ MOE（CCG社）を用いた。オピオイド μ 受容体に対する活性強度が既知の9化合物を用いた。活性値はオピオイド μ 受容体に対する EC_{50} を用いた。解析の結果、非常に相関性の高い QSAR モデルが得られた ($r^2=0.92$)。

[研究-3：危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発～神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして～]

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覚せい剤など乱用薬物による神経障害において神経炎症は重要な役割を果たすと考えられる。核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) は、組織損傷時に細胞外へ放出され、RAGE、Toll-like receptor (TLR) に結合し炎症惹起に働く damage-associated molecular patterns (DAMPs) として知られている。本研究では、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、覚せい剤メタンフェタミン (METH) 急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびにドパミン (DA) 神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討した。

神経毒性発現の陽性コントロールとなる BALB/c 系マウスへの METH 投与により、惹起されるモノアミン系神経障害に関連する高体温、DA トランスポーターの減少、DA 神経終末の脱落とともに、HMGB1 の末梢血中での増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核から細胞質への移行・放出がみられることを明らかにした。さらに抗 HMGB1 抗体の静脈内投与によりこれら METH 投与による

HMGB1 血中濃度の上昇と神経細胞での核外移行、高体温、DA トランスポーターの減少、DA 神経終末の脱落を有意に抑制することができた。

[研究-4：合成カンナビノイドの識別技術確立と代謝挙動に関する研究]

北市清幸

岐阜薬科大学

薬物動態学研究室 教授

合成カンナビノイド (SCs) の部分構造から入手困難な SCs 標準品を合成する適時供給体制を構築し、市販品と共にこの手法で合成された SCs を用い3 課題について検討を行った。1) LCMS-IT-TOF による SCs の代謝物分析手法を用い、アダマンチル基の位置異性体構造を持つ 2 種の ATHPINACA 異性体

(ATHPINACA isomer 1、ATHPINACA isomer 2) におけるヒト肝ミクロソーム (HLMs) 代謝実験を行い、質量分析に基づく代謝物の識別および *in vitro* 代謝経路の推定を試みた。また、2) SCs 代謝物の *in vivo* 代謝挙動に関する知見を蓄積することを目的に、インダゾール環に導入されたペンチル鎖の構造異性体 2 種 (5F-CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA) について、動物実験系による *in vivo* 代謝実験を行った。さらに、3) 高速液体クロマトグラフ (LC) - 質量分析装置 (MS) を用いた SCs 位置異性体 (FUB-JWH-018 とその異性体) の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。

1) ATHPINACA 位置異性体 2 種はいずれも代謝半減期が非常に短く、摂取後の識別には代謝物の検出とその代謝プロファイル情報が必要であることが明らかになった。なお、両化合物の主要代謝経路はアダマンチル基への速やかな水酸基の導入であり、代謝反応 3 時間後の主要代謝物は、isomer 1 では二水酸化体、isomer 2 では一水酸化体であることが明らかとなった。なお、両 isomer の未変化体および主要代謝物のプロトン付加分子から生成

されるプロダクトイオンには明確な違いがあり、ATHPINACA 位置異性体 2 種の識別は、未変化体、主要代謝物のいずれの検出によっても可能であることが示唆された。2) 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA は体温低下などの薬効を示す 0.3~0.5 mg/kg (iv)で実験を行った。両化合物の血中濃度を測定し、PK 解析を行った結果、2-コンパートメントモデルにより、両化合物の薬物動態学的パラメーターを導けることが明らかになった。しかし、両化合物の未変化体の尿中排泄は確認されず、*in vitro* 代謝実験で得られた主要代謝物もごく微量であった。よって、摂取 SCs の同定にはさらなる工夫が必要であることが考えられた。また、3) では SCs の構造類似化合物 (異性体等) の識別を目指して、LC-MS 及びモデル化合物を用いた基礎研究を行い、FUB-JWH-018 とその異性体の識別が可能な系を確立した。なお、この評価系は、SCs を含む製品における位置異性体識別にも適用可能であった。

[研究-5: 新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立]

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

近年、大麻の使用形態に変化がみられる。従来の乾燥大麻や大麻樹脂に加えて、大麻ワックスや大麻リキッドといった有害成分を濃縮・抽出した製品や、大麻を食品に混入した大麻クッキーなどの新規形態の押収事例が報告されている。その一方で、国内における大麻乱用に関する疫学情報は生涯経験率等に限られており、新規形態の使用実態等については不明な点が多い。そこで、本研究では、音楽系の野外イベント参加者を対象に、大麻の新規形態を含む使用実態について調べることを目的とした。本研究を通じて、新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査

手法を確立させる。

関東地方で開催された音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施した。計 129 名より有効回答を得た。主な調査項目は、大麻使用の生涯経験および過去 1 年経験、大麻の使用回数、使用した大麻種別などであった。調査より、以下の結果を得た。

1. 大麻の生涯経験率 (過去 1 年経験率) は、16.3% (5.4%) であった。
2. 大麻の使用回数は、数回 (7.0%)、数えきれない (6.2%)、1 回だけ (3.1%) であった。
3. 使用された大麻種別は、乾燥大麻 (14.0%)、大麻樹脂 (7.0%)、大麻クッキーなどの加工品 (3.1%)、大麻リキッド (2.3%)、大麻ワックス (1.6%) と続いた。
4. 北米の大麻合法化に対しては、「医療目的の解禁には賛成だが、嗜好目的は反対」という考えが最も多かった (43.4%)。

大麻の使用実態からは、乾燥大麻のみならず、大麻樹脂、大麻クッキーなどの加工品、大麻リキッド (電子タバコ)、大麻ワックスなど多岐にわたる新規形態の使用状況が明らかとなった。また、大麻の使用回数を「数えきれない」とする回答からは、薬物依存が疑われる反復使用者の存在が確認された。

C. 考察

1. フェンタニル類縁化合物の中枢作用解析法に関する研究

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。5 種類のフェンタニル類縁化合物 CF、Meth F、OFF、PFB、PMB 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、5 種類のフェンタニル類縁化合物はオピオイド 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。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。これまでに、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。本年度はフェンタニル類縁化合物のQSARモデル構築について検討した。オピオイド μ 受容体に対して活性値が既知である9種の化合物を用いて解析を行い、非常に相関性の高いQSARモデルが得られた。QSAR解析を利用することにより、フェンタニル類縁化合物の包括規制への展開が期待できる。

3. 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発～神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして～

抗 HMGB1 抗体末梢投与によって METH による DAT の脱落およびミクログリアの活性化が抑制され、さらに脳内 HMGB1 の核外移行も抑制されたことから、抗 HMGB1 抗体には脳内の炎症を抑える可能性がある。また、抗 HMGB1 抗体投与によって脳内へのアルブミン流入を減少させることができたため、末梢血中の HMGB1 が抗体により中和され、

hyperthermia ならびに BBB の破綻が抑制されて、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与することが考えられる。すなわち、抗 HMGB1 抗体が末梢で作用することによって METH による脳内神経毒性を抑制する可能性が示唆された。しかし、本研究では抗 HMGB1 抗体の脳室内投与あるいは脳内投与を行っていないため、末梢での作用に基づくという確証を得ることができていない。この点に関しては今後の課題としたい。本研究結果は、HMGB1 が METH 急性神経毒性に関与していることを明らかにしたとともに、HMGB1 が METH 急性神経毒性緩和の標的となりうることを示した。

4. 合成カンナビノイドの識別技術確立と代謝挙動に関する研究

本研究を通じ、SCs の代謝プロファイルをさらに蓄積することが出来た。この結果の応用は摂取マーカーとなりうる代謝物を予測し、素早い危険ドラッグの法的規制や使用者の摘発に一定の貢献をすることが期待される。

一方、合成カンナビノイドの代謝物同定においては異性体等の構造類似化合物の可能性を考慮しつつ、親化合物同定する必要があるが、市販標準化合物の整備が間に合わず、代謝物分析時の異性体識別情報は村上らによる報告がなされているものの、希少であった。モデル化合物6種を用いて、LC による全ての異性体のピーク分離と、MS/MS および IT-TOF-MS による識別を達成した。今後は、我々が開発した構造識別手法のアミド型、エステル型合成カンナビノイドへの適用拡大を試みるとともに、実際の生体試料においても親化合物の構造識別に耐えうることを実証する必要がある。一方で、動物実験系における SCs の生体内代謝挙動の研究が、SCs の大量合成技術を用いることにより本年度から可能となったが、想定とは異なり、尿中代謝物の同定が極めて困難であることが明らかになった。

他の SCs についても合成を行い、SCs の薬物動態学的情報を蓄積しながら、この状況を理解してきたいと考えている。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. 新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立

大麻の使用実態からは、乾燥大麻のみならず、大麻樹脂、大麻クッキーなどの加工品、大麻リキッド（電子タバコ）、大麻ワックスなど多岐にわたる新規形態の使用状況が明らかとなった。また、大麻の使用回数を「数えきれない」とする回答からは、薬物依存が疑われる反復使用者の存在が確認された。最後に、北米の大麻合法化に対しては、大麻を医療に用いることに対しては賛成する一方で、嗜好目的での解禁には反対する意見が最も多いことが明らかとなった。今後は、全国住民調査などで国民全体の考えを調べていく必要がある。本研究は、こうした大麻の新規形態の使用実態や大麻の合法化に関する考えについて調べた初めての報告である。ただし、対象者の代表性には限界があるため、今後は調査対象者を全国から無作為抽出した「薬物使用に関する全国住民調査」においても同様の実態把握を試みるものが求められる。

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なった。フェンタニル類縁化合物については、2D-QSAR（定量的活性相関）法で有害性を予測できることを明らかにした。

毒性評価に関する研究として、HMGB1 は乱用薬物により惹起される神経細胞毒性発現の共通分子となりうる可能性がある。今後は、危険ドラッグ投与・添加による HMGB1 およびそのレセプター TLR の発現動態の変化について検討することで、有害作用予測因子の有力な候補となるものと期待している。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。6 種類の SC について、LC による全ての異性体のピーク分離と、MS/MS および IT-TOF-MS による識別を達成した。

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。大麻の使用実態からは、乾燥大麻のみならず、大麻樹脂、大麻クッキーなどの加工品、大麻リキッド（電子タバコ）、大麻ワックスなど多岐にわたる新規形態の使用状況が明らかとなった。また、大麻の使用回数を「数えきれない」とする回答からは、薬物依存が疑われる反復使用者の存在が確認された。本研究は、こうした大麻の新規形態の使用実態や大麻の合法化に関する考えについて調べた初めての報告である。ただし、対象者の代表性には限界があるため、今後は調査対象者を全国から無作為抽出した「薬物使用に関する全国住民調査」においても同様の実態把握を試みるものが求められる。

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。近年は、大麻の乱用拡大が顕著であることから、危険ドラッグ同等に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、大麻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。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグ及び大麻の中樞作用、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. *Toxicol Appl Pharmacol.* 338:1-8, 2018.
- 2) 船田正彦: 米国の大麻規制と薬物乱用防止. *日本薬剤師会雑誌.* 71(2), 75, 2019.
- 3) 船田正彦: 薬物依存の分子機構. *Clinical Neuroscience*, 36:1437-1440, 2018.
- 4) 栗原正明: in silico 計算毒性評価のための QSAR 手法の活用法 in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術, 技術情報協会, 1,31, 261-267, 2018.
- 5) Eto R, Misawa T, Noguchi-Yachide T, Ohoka N, Kurihara M, Naito M, Tanaka M, Demizu Y.; Design and synthesis of estrogen receptor ligands with a 4-heterocycle-4-phenylheptane skeleton. *Bioorg Med Chem.*, 26, 30060-30069, 2018.
- 6) 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, 2018.
- 7) Tsuji G, Hattori T, Kato M, Hakamata W, Inoue H, Naito M, Kurihara M, Demizu Y, Shoda T.; Design and synthesis of cell-permeable fluorescent nitrilotriacetic acid derivatives. *Bioorg Med Chem.*, 26, 5494-5498, 2018.
- 8) Misawa T, Tsuji G, Takahashi T, Ochiai E, Takagi KI, Horie K, Kakuda S, Takimoto-Kamimura M, Kurihara M, Demizu Y.; Structural development of non-secosteroidal vitamin D receptor (VDR) ligands without any asymmetric carbon. *Bioorg Med Chem.*, 26, 6146-6152, 2018.
- 9) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. *Nutr. Neurosci.*, 21 (3): 176-184, 2018.
doi.org/10.1080/1028415X.2016.1253171.
- 10) Tanaka, K., Yagi, T., Nanba, T., Asanuma, M.: Application of single prolonged stress induces post-traumatic stress disorder-like characteristics in mice. *Acta Med. Okayama*, 72 (5): 479-485, 2018.
- 11) Nakamura, Y., Kitamura, Y., Sumiyoshi, Y., Naito, N., Kan, S., Ushio, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of 5-HT2A receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 138(3): 192-197, 2018. doi: 10.1016/j.jphs.2018.10.001
- 12) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T.: Region-specific neuroprotective features of astrocytes against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(3): 598, 2019. doi:10.3390/ijms20030598
- 13) Chikumoto T., Furukawa R., Kohyama E., Suenami K., Nagai H., Tada H., Kawashima H., Kadomura N., Soda M., Kitaichi K., Ito T. Liquid chromatography–mass spectrometry studies on the isomeric 1-fluorobenzyl-3-naphthoyl-indoles: FUB-JWH-018 and five isomers. *Forensic Toxicology* DOI: 10.1007/s11419-018-0442-9, 2018.
- 14) 嶋根卓也: 過量服薬に対する薬剤師の役

- 割. 臨床精神薬理. 22(3), 2019. 印刷中
- 15) Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, Shimane T: The influence of tightening regulations on patients with new psychoactive substance-related disorders in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep.* 38(4), 189-196, 2018.
 - 16) 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):32-40, 2018.
 - 17) 佐々木真人, 堀岡広稔, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 長田良和, 戸田憲, 宮田祥一, 西森康夫, 嶋根卓也: 薬局薬剤師を対象としたゲートキーパー研修会が知識・自己効力感・臨床行動に与える影響, 日本薬剤師会雑誌, 70(7):849-857, 2018.
 - 18) 嶋根卓也: 日本における薬物乱用のモニタリング調査と回復支援プログラムについて. *龍谷法学* 50(3): 1805-1812, 2018.
 - 19) 嶋根卓也: 【IV. 知っておきたい! 生活サポート&性教育】40 薬物乱用. *小児科* 50(5)4 月臨時増刊号「思春期を診る!」: 774-780, 2018.
 - 20) 嶋根卓也: 薬物乱用防止の最前線: 薬剤師に知ってほしいこと. *Excellent Pharmacy* 5月1日号, pp11-13, 2018.
 - 21) 嶋根卓也: 薬物乱用防止における薬剤師の役割. *ファルマシア* 54(6): 541-543, 2018.
 - 22) 嶋根卓也: 「NO」と言えない子どもたちー酒・タバコ・クスリと援助希求. *こころの科学* №202:47-51, 2018.
 - 23) 嶋根卓也: 薬物使用の最新動向: 大麻からエナジードリンクまで、*KNOW NEWS LETTER* 99号, p2-5, 2018.
 - 24) 嶋根卓也, 松本俊彦: 2. 評価尺度の解説 (2) 薬物使用障害の評価尺度. *新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン*, 第1章 総論II 診断総論, 新興医学出版社, 東京, pp11-13, 2018.
 - 25) 嶋根卓也, 松本俊彦: 2. 薬物乱用・依存の疫学. *新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン*, 第1章 総論 IV 疫学, 新興医学出版社, 東京, pp28-31, 2018.
2. 学会発表
 - 1) Funada, M., Takebayashi-Ohsawa, K, Tomiyama, K.: Synthetic cannabinoid AM2201 induces epileptic seizures by enhancing glutamatergic transmission in the hippocampus. College on problems of drug dependence (CPDD) 80th Annual scientific meeting, San Diego, CA, USA., 2018.6.11-16.
 - 2) Funada, M., Tomiyama, K.: Establishment of screening method for selective NMDA receptor antagonist using HEK-293 cell line expressing NR1/NR2B. College on problems of drug dependence (CPDD) 80th Annual scientific meeting, San Diego, CA, USA., 2018.6.11-16.
 - 3) 竹林美佳, 舩田正彦: 合成カンナビノイド AM2201 による痙攣発現の解明: グルタミン酸神経系の役割. 第48回日本神経精神薬理学会. 東京. 2018年11月14-16日.
 - 4) 荒井裕美子, 湯山円晴, Ciloy, Jose, 金谷貴行, 本間正充, 栗原正明: 構造類似性に基づいたインシリコ変異原性予測法の開発. 日本薬学会第139年会. 千葉. 2019年3月21-23日.
 - 5) 2) 湯山円晴, 松崎汐里, 原田裕章, 金谷貴行, 栗原正明: QSAR 及びドッキングスタディによるカンナビノイド受容体リガンドの活性評価. 日本薬学会第139年会. 千葉. 2019年3月21-23日.
 - 6) 浅沼幹人, 宮崎育子: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的とした神経病態修飾薬. *Disease-modifying drugs for neurodegenerative diseases targeting*

- zinc-related molecules in astrocytes.
日本薬学会第 138 年会シンポジウム: 認知機能から神経疾患—日韓によるニューロジンクとその関連分子からの新展開—, 金沢, 2018.3.27.
- 7) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 船越英丸, Kyle Quin, 禅正和真, 村上真樹, 竹島美香, 三好 耕, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期におけるエポキシ樹脂曝露の新生仔マウス脳への影響. 第 123 回日本解剖学会総会, 東京, 2018.3.28-30.
 - 8) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Possible involvement of metallothionein in rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26.
 - 9) Naito, N., Kitamura, Y., Nakamura, Y., Sumiyoshi, Y., Kan, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of enhanced 5-HT_{2A} receptor function on doxorubicin and cyclophosphamide-induced anxiety-like behavior in rats. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.
 - 10) Kitamura, Y., Okada, A., Hongo, S., Otsuki, K., Miki, A., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Influence of benzodiazepine medications and GABA_A receptor function on the pentobarbital-induced sleep behavior of lipopolysaccharide-treated mice. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.
 - 11) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 和田晃一, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, 北村佳久, 浅沼幹人: ロチゴチンによるアストロサイトのセロトニン 1A レセプターを標的としたドパミン神経保護. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 京都, 2018.7.5-7.
 - 12) 黒田啓太, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 村上真樹, 大熊 佑, 宮崎育子, 劉 克約, 西堀正洋, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性に対する HMGB1 抗体の保護効果. 第 29 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2018.7.14.
 - 13) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Quin E. Kyle, 船越英丸, 禅正和真, 浅沼幹人: 母体へのエポキシ樹脂 BADGE 曝露が新生仔マウス脳にもたらす影響. 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018.7.18-20.
 - 14) 浅沼幹人: アストロサイトの抗酸化防御機構を標的とした神経保護薬探索と末梢先行性のパーキンソン病病態におけるグリア細胞. 特別講演, 第 29 回霧島神経薬理フォーラム, 由布市, 2018.8.18.
 - 15) Asanuma, M., Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y.: Rotigotine protects dopaminergic neurons by targeting serotonin 1A receptors on astrocytes. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
 - 16) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Neuroprotective effects of coffee ingredients against rotenone induced neurodegeneration in parkinsonian model. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
 - 17) 浅沼幹人, 宮崎育子, 禅正和真, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂曝露産仔マウス脳への影響に関する組織学的・行動学的検討. 日本解剖学会第 73 回中国・四国支部学術集会, 徳島, 2018.10.20-21.
 - 18) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデル

- マウスにおけるメタロチオネインを介したカフェイン酸、クロロゲン酸の神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 19) 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 5-HT_{1A} 受容体を介したメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
 - 20) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現を標的とした神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018 シンポジウム: メタロチオネイン研究の最新動向, 仙台, 2018.11.17.
 - 21) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン誘発神経毒性に対するカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
 - 22) 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: 抗鬱薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
 - 23) 首村菜月, 古川諒一, 川島英頌, 松久貴哉, 曾田翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸. LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分 ATHPINACA の位置異性体識別および代謝物の推定. 第 64 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 愛知, 2018 年 6 月 30 日.
 - 24) 伊藤哲朗, 首村菜月, 松久貴哉, 川島英頌, 神山恵理奈, 曾田翠, 筑本貴郎, 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(3): 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 53 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2018 年 9 月 8-10 日.
 - 25) 筑本貴郎, 首村菜月, 古川諒一, 川島英頌, 松久貴哉, 神山恵理奈, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. LC-MS を用いた危険ドラッグの異性体識別-FUB-JWH-018 について-. 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会, 奈良, 2018 年 11 月 29-30 日.
 - 26) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 松久貴哉, 曾田翠, 筑本貴郎, 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 (第三報). 第 51 回東海薬剤師学会, 静岡, 2018 年 12 月 2 日.
 - 27) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 川島英頌, 首村菜月, 松久貴哉, 曾田翠, 北市清幸. 指定薬物の同定を目指した官学連携による基礎研究について. 平成 30 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, 2019 年 1 月 31 日-2 月 1 日.
 - 28) Kadomura N., Kawashima H., Matsuhisa T., Soda M., Kohyama E., Chikumoto T., Nagai H., Ito T., Kitaichi K. The isomeric discrimination and investigation of the metabolic profiles of synthetic cannabinoids. ASEAN-CINP, Yogyakarta, Indonesia, Feb 28.- Mar. 2.
 - 29) Shimane T, Wada K, Qiu D : Prevalence of binge drinking and association with substance use : A cross-sectional nationwide general population survey in Japan. 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.12
 - 30) Shimane T, Tani M, Yamaki M, Kobayashi M, Kondo A, Takahashi M : Methamphetamine users in Japanese prisons : Comorbid hazardous alcohol consumption . 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.12
 - 31) Yamaki M, Takeshita Y, Takahashi M,

- Kondo A, Shimane T : Prevalence and correlates of adverse childhood experience(aces)among methamphetamine users in Japanese prison . 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.11
- 32) Shimane T : Drug use and addiction in Japan: Increase and decrease with new psychoactive substances . The 20th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting(ISAM BUSAN 2018), Busan, Republic of Korea, 2018..11.4.
- 33) 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 米澤雅子, 近藤恒夫, 松本俊彦 : 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 (第二報). シンポジウム 33 刑の一部執行猶予制度施行後における薬物依存症地域支援の現状と課題. 第 114 回日本精神神経学会学術総会, 兵庫, 2018.6.21.
- 34) 大西真由美, 尾崎敬子, 嶋根卓也 : 国際保健と疫学～フィールドとアカデミアをつなぐために. 第 33 回日本国際保健医療学会学術大会シンポジウム, 東京, 2018.12.1.
- 35) 嶋根卓也 : 危険ドラッグ問題の行方 : 全国住民調査 2015 年の結果より. 第 22 回埼玉県薬剤師会学術大会, 埼玉, 2016.11.6.
- 36) 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.
- 37) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清 : 一般住民におけるカフェイン製剤使用状況と薬物使用との関連 : 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 38) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清 : 一般住民におけるエナジードリンク使用状況と薬物使用との関連 : 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 39) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清 : 一般住民における大麻使用の増加 : 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 40) 引土絵未, 岡崎重人, 加藤隆, 山本大, 山崎明義, 松本俊彦, 嶋根卓也 : 回復支援施設における TC エンカウンター・グループの適用に関する研究. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 41) 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 陽性者における亜硝酸エステル使用が服薬アドヒアランスに与える影響. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2018.12.4.

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