

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】

危険ドラッグとして合成カンナビノイドが流通している。合成カンナビノイドのうち、JWH-018 などをはじめとする naphthoylindole 類については包括指定の対象となり、流通が激減した。一方、合成カンナビノイドにおいて、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。現在までに、carboxamide を有する合成カンナビノイドが多く検出されており、包括的な規制対象として機能解析が重要となっている。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、carboxamide を有する合成カンナビノイドの包括指定の可能性、フェンタニル活性予測法の確立、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：合成カンナビノイドの中枢作用解析法に関する研究】

本研究では、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含有する AB-FUBINACA (N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide, AB-FUB)、5-Fluoro-AMB (methyl 2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-yl] carbonyl)amino)-3-methylbutanoate, 5F-AMB)、5F-MDMB-PICA (methyl (2S)-2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carbonyl]amino)-3,3-dimethylbutanoate, 5F-MD)、4F-MDMB-BINACA (methyl (S)-2-(1-(4-fluorobutyl)-1H-indazole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate, 4F-ADB)について、行動薬理学的特性並びに細胞毒性の発現に関する検討を行った。行動解析として、AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB による運動活性および体温に対する影響を検討した。4種類の合成カンナビノイドにより、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。同様に、体温下降作用の発現が確認された。これら効果は、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態および体温下降の発現には、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体が関与することが明らかになった。4種類の合成カンナビノイドの精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP)法により評価した。4種類の合成カンナビノイドの条件付けにより有意な CPP の発現が確認された。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB は精神依存形成能を有する危険性が示唆された。4種類の合成カンナビノイドの受容体作用について、CB<sub>1</sub> 受容体発現細胞株 CHO-CB<sub>1</sub> 細胞により解析した。4種類の合成カンナビノイドの添加により、細胞内 Ca<sup>2+</sup>が増加し、この効果は CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 の前処置により完全に抑

制された。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB は CB<sub>1</sub> 受容体作用薬であることを確認した。マウス limbic area の初代培養神経細胞を使用して、4 種類の合成カンナビノイド添加による細胞生存率の評価を行った。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の添加 24 時間後の細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。本研究から、4 種類の合成カンナビノイドはカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体を介して中枢抑制作用を示し、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。合成カンナビノイドはカンナビノイドに作用することから、CHO-CB<sub>1</sub> 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、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含む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。本年度はオピオイド  $\mu$  受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。昨年度の QSAR モデルでの解析と比較すると、予測に関する確度は QSAR 解析 > ドッキングスタディと考えられた。現時点では、QSAR 解析を適切に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効果的であると考えられる。

#### [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 2～]

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、モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine) 添加による HMGB1 の発現動態の変化について検討し、その有害性指標としての可能性について評価した。B65 細胞への各薬物の 3 時間曝露により、2C-C, 2CT-4 > harmaline, harmine > 2CT-7 (形態的变化: 100  $\mu$ M $\sim$ ) > MDMA (500  $\mu$ M $\sim$ ) > PP, METH, PMMA, methylone, 4FMP (1 mM $\sim$ ) > 5MeO-MIPT, 5MeO-DMT (2 mM $\sim$ ) の順で、著明な細胞死が観察された。培養 B65 細胞への 3 時間曝露により、4FMP, 2CT-7, 5MeO-DMT を除く薬剤では、HMGB1 の核外移行、細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の有意な減少が認められた。その作用の強さは 2CT-4, 2C-C (50  $\mu$ M $\sim$ ) > harmaline (50  $\mu$ M $\sim$ ) > harmine (100  $\mu$ M $\sim$ ) > PP (500  $\mu$ M $\sim$ ) > METH (500  $\mu$ M $\sim$ ), PMMA (1 mM $\sim$ ) > MDMA, methylone (1 mM $\sim$ ) > 5MeO-MIPT (1 mM) の順であった。各種乱用薬物、危険ドラッグのモノアミン系培養神経細胞への曝露早期における HMGB1 の核外移行への作用と神経細胞障害性は、2CT-7 を除いて相関しており、昨年度の METH 投与マウスの線条体神経細胞での HMGB1 核外移行と抗 HMGB1 抗体投与による神経終末脱落抑制効果を考えあわせると、HMGB1 の発現および核外移行は神経障害、

特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。神経炎症をあらゆる HMGB1 の核外移行、酸化ストレスをあらゆる活性酸素種生成など複数の早期神経障害指標を用いて評価することが望ましいと考えられた。

#### [研究-4：危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究]

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、この手法で合成された SCs を用い、以下の検討を行った。1) 昨年度取り組んだ ATHPINACA 位置異性体識別法の適用拡大を目指すとともに、置換基の違いが代謝挙動に及ぼす影響を調査するため、ATHPINACA の Tail 部の置換基のみが異なる 2 種の SCs (AFUBINACA, ACHMINACA) それぞれのアダマンチル位置異性体を合成し、LCMS-IT-TOF を用いた精密質量分析および *in vitro* 代謝挙動の解明を試みた。2) 昨年度までに確立したラットを用いた *in vivo* 代謝実験を用いて、5F-CUMYK-PINACA および CUMYL-PINACA の代謝物に関する排出経路の特定を試みた。また、排出経路としては尿および胆汁を検討し、それぞれの適切なサンプル処理方法および LC-MS-IT-TOF を用いた検出技術の確立を目指した。3) 構造識別上、喫緊の課題とされる芳香環フッ素置換体の異性体識別に関する基礎研究の一環として、新たにエレクトロスプレーイオン化 (ESI) タンデム型質量分析装置(QqQ)を用いて、SCs 位置異性体 (FUB-JWH-018 とその異性体) の識別を行った。1) の検討により、HLMs による *in vitro* 代謝半減期および Tail 部への代謝反応は化合物ごとに大きく異なっていたが、全てにおいてその主要な代謝経路はアダマンチル基への水酸基付加であり、主要代謝物は位置異性体間で異なっていた。このアダマンチル位置異性体は LC-MS-IT-TOF を用いた精密質量分析と MS<sup>2</sup> スペクトルにおけるプロダクトイオンの比較により、未変化体、主要代謝物いずれにおいても明確に識別可能であることが示唆された。2) の結果、5F-CUMYK-PINACA、CUMYL-PINACA とともに、未変化体および代謝物の尿中からの検出は難しいことが明らかとなり、尿中への排泄量は少ないことが考えられた。一方、胆汁中からは両化合物の未変化体と代謝物の検出が可能であり、両化合物の主要な排泄経路としては胆汁である可能性が示唆された。また3) では、3 種のフッ素置換体 (オルト、メタ、及びパラ置換体) について、プロトン化イオンをプリカーサーイオンとして広範囲のコリジョンエネルギー(CE)条件下、識別上鍵となるプロダクトイオンを探索した。CE 80eV において得られた主要フラグメントについて、多変量解析を組み合わせることで、識別に資する二種のプロダクトイオンを特定した。得られた評価系は、他の位置異性体識別にも適用可能であった。以上の知見は、摂取 SCs およびその代謝物の識別技術確立に技術的基盤として極めて有用であり、今後の効率的な SCs の法的規制においても有用であることが考えられた。

#### [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、危険ドラッグ使用者が減少する一方で、大麻使用者が増加している。平成 30 年 8 月に策定された第五次薬物乱用防止五か年戦略では、THC などの大麻成分を濃縮・抽出した大麻ワックスや大麻リキッドや、THC を食品に混入した大麻クッキーなど、新たな形状の大麻製品に対する注意が喚起されているが、国内における使用実態は依然として不明である。本研究では、レクリエーション・セティングにおいて、大麻の使用実態を掘り下げることが目的とした。対象は、関東地方で開催された音楽関連の野外イベント (野外フェスティバル) に参加した 16 歳以上の来場者であった。計 2 回のイベントで、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、計 437 名より有効回答を得た。大麻の使用実態は、生涯経験、過去 1 年の経験、使用回数、使用した大麻の形状、使用目的・動機、併用薬物について尋ねた。

1) 大麻の生涯経験率は 12.6%、過去 1 年経験率は 2.5%であった。

- 2) 使用経験のある大麻の形状は、乾燥大麻（10.5%）、大麻樹脂（4.6%）、大麻クッキーなどの加工品（2.7%）、大麻リキッド（1.4%）、大麻ワックス（1.1%）と続いた。
- 3) 北米における大麻合法化に関して、「どのような目的でも賛成」という項目については、大麻経験群では 50.9%が選択し、非経験群では 6.4%のみが選択した（ $p<0.001$ ）。

本研究では、レクリエーション・セッティングの一つとして音楽関連の野外イベント（野外フェスティバル）をフィールドとした、大麻の使用実態を掘り下げる試みを行った。使用される大麻は、従来の乾燥大麻や大麻樹脂が高頻度で報告された。また、大麻クッキーなどの加工品、電子タバコで使われる大麻リキッド、高濃度の THC を含有する大麻ワックスなど新たな形状の大麻製品に関する使用経験も確認された。更に、大麻の規制や北米の大麻合法化に対する考えが把握できた。また、大麻使用経験者の間に、大麻使用を肯定する考えが広がっており、海外における嗜好目的あるいは医療目的での大麻使用が認められる動きが、大麻使用行動に影響を与えている可能性が推測された。

#### 結論：

(1) 本研究では、carboxamide を含有する合成カンナビノイドについて、行動薬理学的特性並びに細胞毒性の発現に関する検討を行った。合成カンナビノイドにより、カタレプシー様の無動状態と体温下降が確認された。これら効果は、カンナビノイド  $CB_1$  受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態および体温下降の発現には、カンナビノイド  $CB_1$  受容体が関与することが明らかになった。同様に、合成カンナビノイドは精神依存形成能を有することを確認した。また、これらの合成カンナビノイドは、 $CB_1$  受容体発現細胞株 CHO- $CB_1$  細胞により作用強度を解析できることが明らかになった。CHO- $CB_1$  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。現在の、合成カンナビノイド(naphthoylindole 類)の包括指定同様に、carboxamide を含む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フェンタニル類縁化合物の活性予測を行なった。オピオイド  $\mu$  受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。昨年度の QSAR モデルでの解析と比較すると、予測に関する確度は QSAR 解析 > ドッキングスタディと考えられた。現時点では、オピオイド  $\mu$  受容体作用強度を指標に QSAR 解析を適切に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効果的であると考えられる。(3) また、HMGB1 は乱用薬物により惹起される神経炎症の鋭敏な指標分子となり、有害作用予測因子の有力な候補となるものと期待できる。神経炎症を問わず HMGB1 の核外移行、酸化ストレスを問わず活性酸素種生成など複数の早期神経障害指標を用いて評価することが望ましいと考えられた。(4) 合成カンナビノイド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。合成カンナビノイド 5F-CUMYK-PINACA、CUMYL-PINACA の未変化体および代謝物ともに胆汁中からの検出が可能であり、両化合物の主要な排泄経路としては胆汁である可能性が示唆された。また、合成カンナビノイドの芳香環フッ素置換体の異性体識別解析に関する最適条件を決定した。(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。乾燥大麻や大麻樹脂が広く使用されていることが判明した。また、大麻クッキーなどの加工品、電子タバコで使われる大麻リキッド、高濃度の THC を含有する大麻ワックスなど新たな形状の大麻製品に関する使用経験も確認された。更に、大麻使用経験者の間に、大麻使用を肯定する考えが広がっており、海外における嗜好目的あるいは医療目的での大麻使用が認められる動きが、大麻使用行動に影響を与えている可能性が推測された。

本研究成果から、化学物質の行動解析および細胞や化学計算による機能評価を含む評価システムは、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。また、危険ドラッグ同定の手法についても、機器条件や生体成分からの抽出法などの解析が進んだ。今後は、評価システムおよび検出システムともに、危険ドラッグの種類を増やし更なる検討が必要である。実態調査からは、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。

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

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。特に、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。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、今後は包括範囲の再評価と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、包括指定の範囲外の合成カンナビノイド、カチノン系化合物について行動

#### A. 研究目的

中枢作用を示す化学物質が「危険ドラッグ」として流通しており、その乱用が大きな社会問題となっている。国内では流通規制が功を奏し、流通は減少しているが、海外では新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)と称され流通は継続している。流通している危険ドラッグのタイプとしては、合成カ

特性もしくは細胞毒性の解析を行い、評価法の妥当性について検討した。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。昨年度は、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 $\mu$ 受容体活性強度について、活性予測解析を行った。本年度は、オピオイド $\mu$ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行った。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 である HMGB1 に着目し、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ添加による HMGB1 の発現動態の変化について検討した。

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、carboxamide を含有する合成カンナビノイドについて、行動薬理学的特性並びに細胞毒性の発現に関する検討を行った。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: 合成カンナビノイド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

危険ドラッグとして多くの合成カンナビノイドが流通している。本研究では、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含有する AB-FUBINACA (N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide, AB-FUB)、5-Fluoro-AMB (methyl 2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl)amino)-3-methylbutanoate, 5F-AMB)、5F-MDMB-PICA (methyl (2S)-2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carbonyl]amino)-3,3-dimethylbutanoate, 5F-MD)、4F-MDMB-BINACA (methyl (S)-2-(1-(4-fluorobutyl)-1H-indazole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate, 4F-ADB) について、行動薬理学的特性並びに細胞毒性

の発現に関する検討を行った。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB により、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。同様に、体温下降作用の発現が確認された。これら効果は、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態および体温下降の発現には、カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体が関与することが明らかになった。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP)法により評価した。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の条件付けにより有意な CPP の発現が確認された。この効果はカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の条件付けによって報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。合成カンナビノイド依存形成にはカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体が関与していると考えられる。CB<sub>1</sub> 受容体作用について、CB<sub>1</sub> 受容体発現細胞株 CHO-CB<sub>1</sub> 細胞により解析した。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の添加により、細胞内 Ca<sup>2+</sup>が増加し、この効果は CB<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 AM251 の前処置により完全に抑制された。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB は CB<sub>1</sub> 受容体作用薬であることを確認した。また、マウス limbic area の初代培養神経細胞において AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の添加 24 時間後の細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。

本研究により、行動解析および細胞による評価から、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含有する AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB は精神依存性を有することが明らかになった。さらに、細胞毒性を惹起することから、乱用することにより重篤な健康被害の発生が危惧される。

[研究-2: コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発]

栗原正明

国際医療福祉大学 教授

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。本年度はオピオイド  $\mu$  受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。

[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 2～]

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 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、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT,

5MeO-MIPT, harmaline, harmine)添加による HMGB1 の発現動態の変化について検討し、その有害性指標としての可能性について評価した。モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞への 3 時間曝露により、2C-C, 2CT-4 > harmaline, harmine > 2CT-7 (形態的変化: 100  $\mu$ M $\sim$ ) > MDMA (500  $\mu$ M $\sim$ ) > PP, METH, PMMA, methylone, 4FMP (1 mM $\sim$ ) > 5MeO-MIPT, 5MeO-DMT (2 mM $\sim$ )の順で、著明な細胞死が観察された。培養 B65 細胞への 3 時間曝露により、4FMP, 2CT-7, 5MeO-DMT を除く薬剤では、HMGB1 の核外移行、細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の有意な減少が認められた。その作用の強さは 2CT-4, 2C-C (50  $\mu$ M $\sim$ ) > harmaline (50  $\mu$ M $\sim$ ) > harmine (100  $\mu$ M $\sim$ ) > PP (500  $\mu$ M $\sim$ ) > METH (500  $\mu$ M $\sim$ ), PMMA (1 mM $\sim$ ) > MDMA, methylone (1 mM $\sim$ ) > 5MeO-MIPT (1 mM)の順であった。

#### [研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究]

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、この手法で合成された SCs を用い各種の検討を行った。1) ATHPINACA の Tail 部の置換基のみが異なる 2 種の SCs (AFUBINACA, ACHMINACA) それぞれのアダマンチル位置異性体を合成し、LCMS-IT-TOF を用いた精密質量分析および *in vitro* 代謝挙動の解明を試みた。また、2) 昨年度までに確立したラットを用いた *in vivo* 代謝実験を用いて、5F-CUMYK-PINACA および CUMYL-PINACA の代謝物に関する排出経路の特定を試みた。また、排出経路としては尿および胆汁を検討し、それぞれの適切なサンプル処理方法および LC-MS-IT-TOF を用いた検出技術の確立を目指した。さらに、3)

構造識別上、喫緊の課題とされる芳香環フッ素置換体の異性体識別に関する基礎研究の一環として、新たにエレクトロスプレーイオン化 (ESI) タンデム型質量分析装置(QqQ)を用いて、SCs 位置異性体 (FUB-JWH-018 とその異性体) の識別を行った。1) の検討により、HLMs による *in vitro* 代謝半減期および Tail 部への代謝反応は化合物ごとに大きく異なっていたが、全てにおいてその主要な代謝経路はアダマンチル基への水酸基付加であった。一方、主要代謝物は位置異性体間で異なっており、isomer 1 はアダマンチル基の二水酸化体、isomer 2 は一水酸化体であることが明らかとなった。また、未変化体および主要代謝物のプロトン化分子から生成される MS<sup>2</sup> スペクトルには明確な違いが見られ、isomer 1 からのみアダマンチル基を示すプロダクトイオンが強い相対強度で得られた。以上の結果より、アダマンチル位置異性体は LC-MS-IT-TOF を用いた精密質量分析と MS<sup>2</sup> スペクトルにおけるプロダクトイオンの比較により、未変化体、主要代謝物いずれにおいても明確に識別可能であることが示唆された。2) の結果、5F-CUMYK-PINACA、CUMYL-PINACA ともに、未変化体および代謝物の尿中からの検出は難しいことが明らかとなり、尿中への排泄量は少ないことが考えられた。一方、胆汁中からは両化合物の未変化体と代謝物の検出が可能であり、両化合物の主要な排泄経路としては胆汁である可能性が示唆された。また3) では、3 種のフッ素位置異性体 (オルト、メタ、及びパラ置換体) について、プロトン化イオンをプリカーサーイオンとして広範囲のコリジョンエネルギー(CE)条件下、識別上鍵となるプロダクトイオンを探索した。CE 80eV において得られた主要フラグメントについて、多変量解析を組み合わせることにより、識別に資する二種のプロダクトイオンを特定した。

#### [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。

対象は、関東地方で開催された音楽関連の野外イベント（野外フェスティバル）に参加した16歳以上の来場者であった。計2回のイベントで、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、計437名より有効回答を得た。大麻の使用実態は、生涯経験、過去1年の経験、使用回数、使用した大麻の形状、使用目的・動機、併用薬物について尋ねた。

調査より、以下の結果を得た。

1. 大麻の生涯経験率は12.6%、過去1年経験率は2.5%であった。
2. 使用経験のある大麻の形状は、乾燥大麻（10.5%）、大麻樹脂（4.6%）、大麻クッキーなどの加工品（2.7%）、大麻リキッド（1.4%）、大麻ワックス（1.1%）と続いた。
3. 大麻経験群は、大麻非経験群に比べ、男性の比率が高く（経験群80.0%、非経験群44.3%、 $p<0.001$ ）、喫煙率が高く（過去1年、過去30日、喫煙日数ともに）、それぞれ有意差が認められた。一方、飲酒については、いずれも有意差が認めら

れなかった。

4. 北米における大麻合法化に関して、「どのような目的でも賛成」という考えは、非経験群の6.4%のみが選択した一方で、経験群では50.9%が選択し、有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。
5. 大麻使用の目的・動機は、「効果を楽しみたい」50.0%、「興味があった」41.2%、「モノの感じ方を変えたい」32.4%、「パーティーなどの特別な日に」23.5%、「睡眠の問題を改善したい」20.6%と続いた。
6. 大麻使用時の併用薬物は、アルコールが最も多く（64.7%）、タバコ（55.9%）、覚せい剤（23.5%）、危険ドラッグ（17.6%）、コカイン（17.6%）、MDMA（14.7%）、LSD（14.7%）と続いた。

## C. 考 察

### 1. 合成カンナビノイドの中枢作用解析法に関する研究

本研究により、合成カンナビノイドは強力な中枢抑制作用を有することが明らかになった。4種類の合成カンナビノイド AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB 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種類の合成カンナビノイドはカンナビノイド  $CB_1$  受容体を介して中枢抑制作用を示し、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。合成カンナビノイドはカンナビノイドに作用することから、CHO- $CB_1$  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、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含む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有害性予測法の開発

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。本年度はオピオイド $\mu$ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。昨年度の QSAR モデルでの解析と比較すると、予測に関する確度は QSAR 解析 > ドッキングスタディと考えられた。現時点では、QSAR 解析を適切に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効果的であると考えられる。

### 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 2～

モノアミン系培養神経細胞系を用いて 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)添加による起炎物質 HMGB1 の発現動態の変化について検討し、曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行・細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の減少が認められ、神経細胞障害性と相関することを明らかにできた。各種乱用薬物、危険ドラッグのモノアミン系培養神経細胞への曝露早期における HMGB1 の核外移行への作用と神経細胞障害性は、2CT-7 を除いて相関しており、昨年度の METH 投与マウスの線条体神経細胞での HMGB1 核外移

行と抗 HMGB1 抗体投与による神経終末脱落抑制効果を考えあわせると、HMGB1 の発現および核外移行は神経障害、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。神経炎症をあらわす HMGB1 の核外移行、酸化ストレスをあらわす活性酸素種生成など複数の早期神経障害指標を用いて評価することが望ましいと考えられた。

### 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

アダマンチル位置異性体 SCs における *in vitro* 代謝研究では、ATHPINACA 位置異性体識別法の適用性を、AFUBINACA および ACHMINACA を用いた比較検討結果から実証したとともに、Tail 部の置換基の違いが代謝挙動に及ぼす影響を明らかにした。

全ての SCs において観察された、他の代謝部位と比較してアダマンチル基への迅速な水酸基付加が優先的に進む代謝挙動は、Tail 部の置換基に関係なくアダマンチル基を持つ SCs 全てに共通する特徴であることが考えられた。また、isomer 1、isomer 2 においては、両化合物の未変化体および主要代謝物から得られるプロダクトイオンの明確な違いには、アダマンチルカチオンの安定性が寄与していると考えられる。プロダクトイオンとして、isomer 1 では第 3 級、isomer 2 では第 2 級カルボカチオンを形成する。第 3 級カルボカチオンは、電子供与性である周囲のメチレン基との超共役構造をとるため安定化に有利である。そのため、isomer 1 ではアダマンチルカチオンがインダゾール骨格よりも格段に検出されやすく、isomer 2 では安定化を受けにくいアダマンチルカチオンに比して、イオン化を受けたインダゾール骨格由来のプロダクトイオンがより大きな相対強度で検出されたと考えられる。したがって、プロダクトイオンの比較による ATHPINACA 位置異性体の識別法は、Tail 部の置換基が異なる他の SCs にも適用可能であることが示唆された。

AFUBINACA 位置異性体の半減期は ATHPINACA および ACHMINACA 位置異性体に比して長時間であった。この違いには Tail 部の置換基の化学構造が影響していると考えられる。今後、本研究において開発されたアダマンチル位置異性体の識別法を応用していくことで、新たに出現し得る規制外の新規 SCs の摂取証明に資するデータを蓄積できることが期待される。ラットを用いた *in vivo* 代謝研究では、2 種の SCs の未変化体および代謝物の主要な排泄経路が明らかとなった。CUMYL-PINACA および 5F-CUMYL-PINACA の未変化体および主要代謝物は尿中よりも胆汁中から多く検出され、グルクロン酸抱合体を排泄するトランスポーターが複数存在する胆汁排泄が主要な排泄経路である可能性が示唆された。また、ペンチル鎖の C 末端へのフッ素の導入により、生成される代謝物の傾向に違いが見られたことから、フッ素の導入が代謝経路に何らかの影響を及ぼす可能性が考えられた。

## 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

本研究では、レクリエーション・セッティングの一つとして音楽関連の野外イベント（野外フェスティバル）をフィールドとした、大麻の使用実態を掘り下げる試みを行った。本研究では、応募法によりリクルートされた者が対象となっているため、対象者の代表性を論じることはできない。そもそも、代表的な野外フェスティバルの来場者を定義すること自体が困難であると考えべきであろう。本研究の結果を解釈する前提として、本研究の対象者が有意抽出によって集められた集団であることを考慮に入れる必要がある。一般人口に比べて、大麻使用者が高頻度に存在する集団を捕捉していることが、本研究の利点である。なぜなら、より効率的に、かつ短期間で大麻の使用実態を掘り下げることができるからである。本研究の対象者における大麻

の生涯経験率は 12.6%であり、これは一般住民調査における 1.4%を大きく上回っている。また、使用される大麻の形状は、従来の乾燥大麻や大麻樹脂が高頻度で報告された。また、大麻クッキーなどの加工品、電子タバコで使用される大麻リキッド、高濃度の THC を含有する大麻ワックスなど新たな形状の大麻製品に関する使用経験も確認された。一般人口において大麻使用者が増加する背景の一つとして、大麻使用を肯定する考えが広がっていることが指摘されているが、本研究においても、大麻使用経験群の 40%が「大麻などの植物由来のものは規制すべきではない」と考えていることに加え、北米の大麻合法化に対して「どのような目的でも賛成」と回答が約 50%であった。これらは、大麻使用者の間で、大麻使用を肯定する考えが広がっていることを示唆する結果といえる。海外における嗜好目的あるいは医療目的での大麻使用が認められる動きが、日本国内の大麻使用に影響を与えている可能性が考えられた。

## D. 結 論

本研究では、危険ドラッグとして数多く流通している *carboxamide* を含有する合成カンナビノイドの有害作用について検討した。4 種類の合成カンナビノイドはカンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体を介して中枢抑制作用を示し、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。合成カンナビノイドはカンナビノイドに作用することから、CHO-CB<sub>1</sub> 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、合成カンナビノイドのうち *carboxamide* を含む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。

コンピュータを用いた化学計算による有害作用予測法に関する研究としては、オピオイド  $\mu$  受容体を標的としたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実

際の活性値との相関を調べた。ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。昨年度の QSAR モデルでの解析と比較すると、予測に関する確度は QSAR 解析 > ドッキングスタディと考えられた。現時点では、QSAR 解析を適切に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効果的であると考えられる。

毒性評価に関する研究として、モノアミン系培養神経細胞系を用いて規制薬物および危険ドラッグ添加による起炎物質 HMGB1 の発現動態の変化について検討し、曝露 3 時間後の早期から HMGB1 の核外移行・細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の減少が認められ、神経細胞障害性と相関することを明らかにできた。HMGB1 の発現および核外移行は神経障害、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。

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。アダマンチル基を持つ SCs の位置異性体識別法を確立したとともに、Tail 部の異なる SCs の代謝プロファイルをさらに蓄積することが出来た。ラットを用いた *in vivo* 代謝研究では、2 種の SCs の未変化体および代謝物の主要な排泄経路が明らかとなった。SCs の未変化体および主要代謝物は尿中よりも胆汁中から多く検出され、グルクロン酸抱合体を排泄するトランスポーターが複数存在する胆汁排泄が主要な排泄経路である可能性が示唆された。今後同法を応用し、摂取マーカーとなりうる代謝物を特定することで、新規 SCs の素早い法的規制や薬物乱用者の摘発に貢献をすることが期待される。

本研究では、レクリエーション・セッティングの一つとして音楽関連の野外イベント（野外フェスティバル）をフィールドとし、大麻の使用実態を掘り下げる試みを行った。使用される大麻は、従来の乾燥大麻や大麻樹脂が高頻度で報告され、大麻クッキーなどの加工品、電子タバコで使用される大麻リキッ

ド、高濃度の THC を含有する大麻ワックスなど、新たな形状の大麻製品に関する使用経験も確認された。また、大麻の規制や北米の大麻合法化に対する考えについて把握することができた。大麻使用者の間に、大麻使用を肯定する考えが広がっており、海外における嗜好目的あるいは医療目的での大麻使用が認められる動きが、大麻使用行動に影響を与えている可能性が推測された。

本研究の危険ドラッグに関する機能評価から、その作用強度を解析する評価システムは、危険ドラッグの中枢作用および有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは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) Myose T, Shirakawa A, Irie K, Yamashita Y, Nakano T, Takase Y, Matsuo K, Satho T, Tuchihashi R, Kinjo J, Tanaka H, Morimoto S, Funada M, Sano K, Mishima K.:  $\Delta$  9-Tetrahydrocannabinol elicited 22-kHz ultrasonic vocalization changes after air puff stimulus through CB1 receptor in adult rats. *Neurosci Lett.* 701:132-135, 2019.
- 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)

- 3) 船田 正彦, 三島 健一: 薬物乱用のトレンド: ポスト危険ドラッグとしての大麻問題を考える. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 171-172, 2020.
- 4) 富山 健一, 船田 正彦: 米国における大麻規制の現状: 医療用途と嗜好品. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 179-192, 2020.
- 5) 船田 正彦, 富山 健一: 大麻成分の依存性と細胞毒性. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 205-214, 2020.
- 6) Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M. Development of Small Molecule Chimeras That Recruit AhR E3 Ligase to Target Proteins. *ACS Chem Biol.*, 2019, 14, 2822-2832
- 7) 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
- 8) Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y., and Asanuma, M.: Effects of enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice. *Cells*, 8(3): 221, 2019. doi:10.3390/cells8030221
- 9) Nakahara, K., Fujikawa, K., Hiraoka, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ito, A., Takasugi, N. and Uehara, T.: Attenuation of macrophage migration inhibitory factor-stimulated signaling via S-nitrosylation. *Biol. Pharm. Bull.*, 42(6): 1044-1047, 2019. doi: 10.1248/bpb.b19-00025
- 10) Isooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT1A receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 132: 104608, 2020. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104608
- 11) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w>
- 12) Chikumoto T, Kadomura N, Matsuhisa T, Kawashima H, Kohyama E, Nagai H, Soda M, Kitaichi K, Ito T. Differentiation of FUB-JWH-018 positional isomers by electrospray ionization-triple quadrupole mass spectrometry. *Forensic Chemistry* 13, Doi.org/10.1016/j.forc.2019.100157.
- 13) 嶋根卓也, 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: 覚せい剤事犯者における薬物依存の重症度と再犯との関連性: 刑事施設への入所回数から見た再犯、日本アルコール・薬物医学会雑誌 54(5),211-221, 2019.
- 14) 嶋根卓也、邱冬梅、和田清: 日本における大麻使用の現状: 薬物使用に関する全国住民調査 2017 より、*YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2),173-178, 2020.
- 15) 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), 293-299, 2019.
- 16) 嶋根卓也、猪浦智史: わが国における大麻使用の動向-全国規模の疫学調査の結果から、*医学のあゆみ* 271(11),1187-1191, 2019.
- 17) 嶋根卓也: 国内外における大麻使用経験率-疫学調査から-、*精神科治療学* 35(1),5-12, 2020.
- 18) 嶋根卓也: 「NO」と言えない子どもたち—酒・タバコ・クスリと援助希求。「助けて」が言えない SOS を出さない人に支援者は何ができるか (松本俊彦編), 日本評論社, pp92-101, 2019.

- 19) 嶋根卓也：第8章 性的マイノリティ・HIV感染者の理解と支援. 物質使用障害の治療 多様なニーズに応える治療回復支援 (松本俊彦編著), 金剛出版, 東京, pp141-155, 2020.
- 20) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦：レクリエーション・セッティングにおける危険ドラッグ使用パターンの男女別検討, 日本アルコール・薬物医学会雑誌 54(6), 2020 (印刷中)
- 21) 谷真如, 高野洋一, 高宮英輔, 嶋根卓也：覚せい剤取締法違反により刑事施設に入所した刑の一部執行猶予者の心理・社会的特徴, Jap.J.Crim.Psychol, 57(2), 1-17, 2020.
2. 学会発表
- 1) Funada, M., Tomiyama, K.: Effects of cannabinoids on neuronal activity in mouse cerebellar cultures assessed using multi-electrode array techniques. College on problems of drug dependence (CPDD) 81th Annual scientific meeting, San Antonio, TX, USA., 2019.6.11-16.
- 2) Funada, M.: The harmful effects of new psychoactive substances (NPS) : assessment of drug abuse liability and cytotoxicity. International Conference on New Psychoactive Substances, Taipei, TAIWAN. 2019.7.11-15.
- 3) 船田正彦, 富山健一：大麻成分の有害作用に関する研究：依存性と細胞毒性. 第49回日本神経精神薬理学会, 福岡, 2019年10月12-13日.
- 4) 富山健一, 船田正彦：国内外における大麻規制の現状：医療応用と嗜好品. 第49回日本神経精神薬理学会, 福岡, 2019年10月12-13日.
- 5) 船田正彦：薬物乱用に関する最新海外事情：大麻と危険ドラッグをめぐる諸問題. 日本旅行医学会 2019年第12回東京大会, 東京, 2019年11月7日.
- 6) 船田正彦, 富山健一：薬物乱用の変遷：危険ドラッグから大麻へ. 第29回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜, 2020年3月15日.
- 7) 富山健一, 船田正彦：大麻および関連化合物の依存性と細胞毒性. 第29回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜, 2020年3月15日.
- 8) Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Treatment with coffee ingredients protects central and myenteric neurons in parkinsonian model. 第92回日本薬理学会年会, 大阪, 2019.3.14-16.
- 9) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 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, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期にエポキシ樹脂曝露した新生仔マウスの脳発達に関する組織学的・行動学的解析. 第124回日本解剖学会総会, 新潟, 2019.3.27-29.
- 10) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotigotine protects dopaminergic neurons via astrocytic serotonin 1A receptors. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25.
- 11) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 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, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期のエポキシ樹脂曝露が新生仔マウスに及ぼす行動毒性. 第46回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.26-28.
- 12) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Region-specific features of astrocytes against dopaminergic neurotoxin-induced oxidative stress. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 13) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Regional differences in reaction of astrocytes against rotenone contribute to dopaminergic neurodegeneration. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto,

- 2019.7.10-13.
- 14) 浅沼幹人, 奥村 (鳥越) 菜央, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭: ドパミン神経毒による酸化ストレスに対するアストロサイトの分子発現および神経保護作用の部位特異性. 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
  - 15) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: 部位特異的アストロサイト機能不全がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
  - 16) 菊岡 亮, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭, 浅沼幹人: 抗うつ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作用. 第31回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.7.27.
  - 17) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Involvement of region-specific glial dysfunction in rotenone neurotoxicity. VI AsCNP2019, Fukuoka, 2019.10.11-13.
  - 18) 菊岡 亮, 野村昌紀, 磯岡奈未, 宮崎育子, 十川紀夫, 十川千春, 北村佳久, 浅沼幹人: 高齢メタロチオネインノックアウトマウスにおける脳組織学的変化. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.29.
  - 19) 磯岡奈未, 宮崎育子, 和田晃一, 菊岡 亮, 古川智英子, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン投与パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分のメタロチオネイン発現誘導と神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.30.
  - 20) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: ロテノン誘発部位特異的アストロサイト機能不全による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 2019, 東京, 2019.10.30.
  - 21) 磯岡 奈未, 宮崎 育子, 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: ロチゴチンのアストロサイトセロトニン 1A 受容体を標的としたドパミン神経保護効果. 第32回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.12.21.
  - 22) Natsuki Kadomura, Hidenobu Kawashima, Takaya Matsuhisa, Midori Soda, Erina Kohyama, Takao Chikumoto, Hiroyuki Nagai, Tetsuro Ito, Kiyoyuki Kitaichi. The isomeric discrimination and investigation of the metabolic profiles of synthetic cannabinoids. ASEAN INTERNATIONAL CONGRESS NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY 2019, Yogyakarta, Indonesia, 2019年2月28日-3月2日
  - 23) 松久貴哉, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸. 第三世代合成カンナビノイドの代謝挙動に関する研究. 第38年会日本法中毒学会, 博多, 2019年7月26日-7月27日
  - 24) 岩木孝晴, 神山恵理奈, 永井宏幸, 筑本貴郎, 曾田翠, 原英彰, 北市清幸, 伊藤哲朗. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会における官学連携による基礎研究と地域啓発への展開について. 第56回全国衛生化学技術協議会年会, 広島, 2019年12月5-6日.
  - 25) 伊藤哲朗, 岩木孝晴, 神山恵理奈, 首村菜月, 松久貴哉, 木下智絵, 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 (第四報) 産学連携による基礎研究と地域啓発について. 第52回東海薬剤師学術会, 四日市, 2019年12月1日.
  - 26) himane T: Increase Cannabis Users in Japan:

- Findings from nationwide general population survey on drug use in 2017. 2019 Expert meeting on the indicator, prevalence and patterns of drug use, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019.5.28-29.
- 27) Shimane T: Misuse of medicines among patients with substance use disorders in Japan: findings from Nationwide Mental Hospital Survey. Problem Drug Use (PDU) 2019 Expert meeting, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019.5.27-28.
- 28) Shimane T, Tachimori H, Qiu D, Wada K : Increase cannabis users in Japan: findings from nationwide general population survey on drug use 2017. 11th Thailand Substance Abuse Conference. International Influence on Drug Abuse, Bangkok, Thailand, 2019.8.7-9.
- 29) Shimane T: Drug policy and epidemiology of drug use in Japan: results from nationwide surveys, Taiwan and Japan friendship seminar on Substance use and HIV/AIDS treatment, Tokyo, Japan, 2019.10.29.
- 30) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Tachimori H, Qiu D, Wada K : Changing Trends in Substance Use among Japanese Adolescents from Nationwide Junior High School Survey. 11th Thailand Substance Abuse Conference. International Influence on Drug Abuse, Bangkok, Thailand, 2019.8.7-9.
- 31) 嶋根卓也：中毒診療における薬剤師の役割. シンポジウム 4 多職種関連シンポジウム～多職種で挑む中毒診療の「わ」～. 第 41 回日本中毒学会総会・学術集会, 埼玉, 2019.7.21.
- 32) 嶋根卓也：覚せい剤事犯者の入所度数と薬物依存との関連. シンポジウム 9 覚せい剤事犯者の理解とサポート. 第 54 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 33) 嶋根卓也：薬物使用と生活に関する全国高校生調査 2018. シンポジウム 18 依存症の実態調査：依存症対策全国センター平成 30 年度成果報告, 第 54 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 北海道, 2019.10.6.
- 34) 嶋根卓也：学校薬剤師による「ダメ、ゼッタイ」で終わらせない薬物乱用防止教室. 第 52 回日本薬剤師会学術大会 分科会 19 「薬物乱用防止教室の原点にかえる」, 山口, 2019.10.14.
- 35) 船田正彦, 嶋根卓也, 富山健一, 三島健一：日本における大麻使用の現状：薬物使用に関する全国住民調査 2017 より. 一般シンポジウム S58 薬物乱用のトレンド：ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える. 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019.3.23.
- 36) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦：レクリエーション・セッティングにおける危険ドラッグ使用の実態調査. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 37) 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：民間回復支援施設における治療共同体 エンカウンター・グループの効果について. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 38) 猪浦智史, 嶋根卓也, 北垣邦彦, 和田清, 松本俊彦：全国の高校生における両親の飲酒頻度と生徒の暴飲の関連について. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 39) 喜多村真紀, 嶋根卓也, 小林美智子, 近藤あゆみ, 伴恵理子, 大宮宗一郎, 高岸百合子, 松本俊彦：覚せい剤の早期使用と小児期逆境体験との関連：全国の刑務所における「薬物事犯者に関する研究」より. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 40) 近藤あゆみ, 嶋根卓也, 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦：



全国刑事施設からみた覚せい剤事犯者の性差. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和元年度 研究報告会, 東京, 2020.3.2.

- 41) 猪浦智史, 嶋根卓也, 北垣邦彦, 和田清, 松本俊彦: 全国の高校生における親の飲酒習慣と生徒の暴飲との関連. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和元年度 研究報告会, 東京, 2020.3.2.

#### 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