

平成 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)

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

課題番号：H27-医薬 A-一般-002

平成 29 年度 総括+分担研究報告書

平成 30 年 3 月

研究代表者：舩田正彦

目 次

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)(課題番号：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

・平成 29 年度 総括研究報告書 船田正彦(国立精神・神経医療研究センター)	-----	1
・平成 29 年度 分担研究報告書		
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)	-----	17
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)	-----	26
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)	-----	31
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)	-----	43
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)	-----	55
	-----	73
・研究成果の刊行に関する一覧表		

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

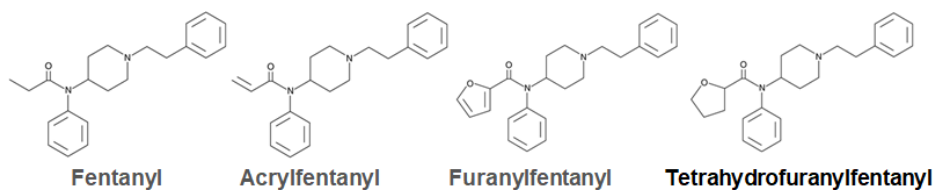
(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部 依存性薬物研究室長)

【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- μ 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 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。

[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- 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、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- 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>> 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 (ED₅₀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>METH>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、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 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 α,α -disubstituted α -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 @-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 α,α -disubstituted α -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 α -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

分担研究報告書

フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性の解析

分担研究者：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）

【研究要旨】

本研究では、4 種類のフェンタニル類縁化合物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。

1. Fentanyl (FN) : N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-propanamide
2. Acrylfentanyl (Acr) : N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-2-propenamide
3. Furanylfentanyl (FuF) : (N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-2-furancarboxamide)
4. Tetrahydrofuranylfentanyl (THFF) : N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenyltetrahydrofuran-2-carboxamide

1) オピオイド受容体作用 : 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。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。2) 行動解析 : 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>>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。3) 細胞毒性の評価 : 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。医薬品である morphine では細胞生存率に影響は認められなかった。一方、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。

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 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。

A. 研究目的

ヘロインを始めとするオピオイド系薬物の乱用は過量摂取による死亡など、重篤な健康被害を及ぼす。米国やカナダにおいて、フェンタニルやフェンタニル類縁化合物の流通が拡大しており、乱用に基づく健康被害は大きな社会問題となっている^{1,2)}。危険ドラッグとして流通している新規のフェンタニル類縁化合物については、その薬理作用や有害作用については、不明な点が多い。2015年以降、米国や欧州では、フェンタニル類縁化合物、Acrylfentanyl (Acr)、Furanylfentanyl (FuF)、Tetrahydrofurfanylfentanyl (THFF)による死亡例が報告されていることから³⁾、これらの薬物に関して、中枢作用および毒性に関する解析が必要である。

本研究では4種類のフェンタニル類縁化合物: FN, Acr, FuF, THFFの薬理学的特性及び中枢作用を明確にする目的で、1) オピオイド受容体作用、2) 運動活性に対する影響、3) 報酬効果、4) 細胞に対する毒性について検討を行った。

B. 研究方法

使用動物: すべての行動薬理実験には、ICR系雄性マウス (Jcl, 20 - 25g, 日本クレア) を使用した。

使用薬物:

1. Fentanyl (FN): N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-propanamide
 2. Acrylfentanyl (Acr): N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-2-propenamide
 3. Furanylfentanyl (FuF): (N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-2-furancarboxamide)
 4. Tetrahydrofurfanylfentanyl (THFF): N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenyltetrahydrofuran-2-carboxamide
- を使用した(化学構造: Fig.1)。

1. フェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用

Chinese Hamster Ovary (CHO)チャイニーズハムスター卵巣細胞にヒト-オピオイド μ 受容体をトランスフェクションし、発現安定細胞株 CHO- μ 細胞を樹立した。この細胞を使用して、細胞内カルシウム濃度を測定した。96穴ブラックプレート(BD Falcon)に 5×10^4 cells/well となるように播種し、 $37 \pm 5.0\% \text{CO}_2$ 条件下で培養した。24時間後、Fluo-4を1時間取り込ませ、フェンタニル類縁化合物添加による蛍光強度の変化を、Flexstation IIにより測定した。

2. フェンタニル類縁化合物による運動活性への影響

フェンタニル類縁化合物により誘発される運動活性を、自発運動量測定装置(ACTIMO-100, バイオリサーチセンター社)を用いて測定した。3時間の環境適応後、薬物投与から120分間にわたって運動量を測定した。フェンタニル類縁化合物により誘発される行動変化に対するオピオイド受容体拮抗薬ナロキソン前処置(薬物投与の30分前投与)の効果を検討した。

3. 細胞毒性の評価

CHO細胞にヒト-オピオイド μ 受容体をトランスフェクションし、発現安定細胞株 CHO- μ 細胞を樹立し、毒性評価に用いた。CHO- μ 細胞は10%FBS含有HyClone™ Ham's Nutrient Mixture F12(GE Healthcare)にG418(0.4 mg/mL)を加えて維持し、毒性評価前日に96 well black plate (BD)に 1.0×10^4 cells/wellで調製した。フェンタニル類縁化合物を10%FBS含有Hyclone mediumに最終濃度60および120 μM となる調製しCHO- μ 細胞に添加して24時間培養した。細胞の生存率を、CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay kit (Promega)のプロトコールに従って解析した。

C. 研究結果

1. フェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用

CHO- μ 細胞を利用して、フェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF のオピオイド μ 受容体作用を解析した。すべてのフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光量の増加が確認された(Fig. 2)。これらのフェンタニル類縁化合物による蛍光強度の増加作用は、選択的 μ オピオイド受容体拮抗薬 (β -FNA, 0.1 μ M) の前処置により完全に抑制された(Fig. 3)。フェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF はオピオイド μ 受容体を介して薬理作用を示すことが明らかになった。

2. フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性

FN、Acr、FuF、THFF (1 mg/kg, i.p.)によって、運動促進作用が発現し、中枢作用を有することが明らかになった(Fig. 4)。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(5 mg/kg)の前処置によって有意に抑制された(Fig. 5)。

3. フェンタニル類縁化合物の細胞毒性

FN、Acr、FuF、THFF、morphine (Mor) 処理 24 時間後に CHO- μ 細胞の細胞生存率を評価した。Mor 処置では細胞生存率に影響は認められなかった。FN、Acr、FuF、THFF の処置により、細胞生存率は有意に低下した(Fig. 6)。細胞毒性発現強度は、Acr=FuF>>FN>THFF であった。

D. 考察

本研究では、4 種類のフェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF のオピオイド受容体作用、中枢作用および細胞毒性に関する評価を行った。

細胞実験では、オピオイド μ 受容体をトランスフェクションし、発現安定細胞株 CHO- μ 細胞を樹立し、薬理的解析に利用した。蛍光発

光の検出より、4 種類のフェンタニル類縁化合物は、オピオイド μ 受容体作用薬であることを確認した。CHO- μ 細胞の蛍光発光強度における EC₅₀ 値の比較より、オピオイド μ 受容体作用の強度は、Acr=FN>FuF = THFF であった。

次に、フェンタニル類縁化合物の行動薬理学特性を解析した。FN、Acr、FuF、THFF の投与により、運動促進作用が発現し、中枢作用を有することが明らかになった。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬ナロキソンによって抑制されることから、FN、Acr、FuF、THFF の中枢作用は、オピオイド受容体を介して発現することが確認された。運動促進作用の発現強度は、Acr=FN>FuF>>THFF であった。この強度は、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度における EC₅₀ 値 (Acr=FN>FuF = THFF)と一致していた。したがって、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度より、フェンタニル類縁化合物の有害作用を推測できる可能性が示唆された。

依存性薬物による精神依存形成および中枢興奮作用の発現には中脳辺縁ドパミン神経系の関与が示唆されている。現在までに、フェンタニルはオピオイド μ 受容体に結合し、側坐核においてドパミン遊離量の増加を引き起こすことが報告されている^{4,5)}。フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用の発現および精神依存形成には、側坐核におけるドパミン遊離量の増加が関与していると考えられる。

また、4 種類のフェンタニル類縁化合物の高濃度では、細胞毒性が発現することから、乱用による有害作用の発現が危惧される。

本研究の解析から、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用強度並びに細胞毒性発現強度は、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度における EC₅₀ 値 (Acr=FN>FuF = THFF)と一致することが明らかになった。したがって、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度より、フェンタニル類縁化合物の有害作用を推測できる可能性が示唆された。また、フェンタニル類似化合物の化学構造の特性として、基本骨格のアミド基に結合するエチル基と比較して、アクリル基は同程度の強力な作用を示し、フラニル基およびテトラヒドロフラ

ニル基では作用が減弱することが示唆された。

本研究の評価結果より、4種類のフェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF は強力な中枢作用と精神依存形成能を有することが確認された事から、より厳格な法規制を施す必要があると考えられる。

E. 結論

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 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。

F. 参考文献

- 1) Rudd, R. A., Puja, S., Felicita, D., & Scholl, L.: Increases in drug and opioid- involved overdose deaths - United States, 2010-2015. Morbidity and Mortality Weekly Report, 65 (50-51), 1445–1452, (2016).
- 2) Young, M. M., Pirie, T., Buxton, J. A., Hosein, S. F.: The Rise of Overdose Deaths Involving Fentanyl and the Value of Early Warning. Canadian Journal of Addiction, 6(3), 13-17, (2015).
- 3) Guerrieri D, Rapp E, Roman M, Thelander G, Kronstrand R.: Acrylfentanyl: Another new psychoactive drug with fatal consequences. Forensic Sci Int. 277:e21-e29, (2017).
- 4) Yoshida Y, Koide S, Hirose N, Takada K, Tomiyama K, Koshikawa N, Cools AR. Fentanyl increases dopamine release in

rat nucleus accumbens: involvement of mesolimbic mu- and delta-2-opioid receptors. Neuroscience. 92(4): 1357-1365, (1999).

- 5) Di Chiara G., Imperato A.: Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. J Pharmacol Exp Ther. 244(3): 1067-1080, (1988).

G. 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).

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) 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.

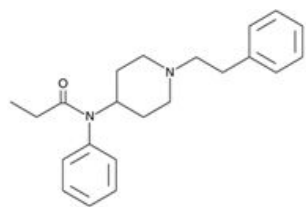
4) 船田正彦: 薬物依存性評価; その方法
と意義. 日本安全性薬理研究会 第 9 回学
術年会, 東京, 2018 年 2 月 9 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

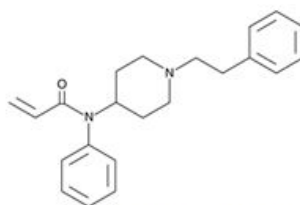
特許取得、実用新案登録、その他
特になし

健康危険情報

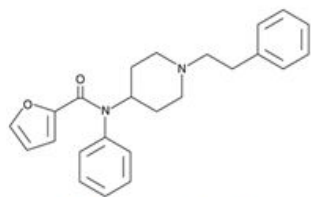
本事業成果は、指定薬物の精神依存性およ
び細胞毒性に関する評価解析であり、結果は
すべて健康危険情報に該当する。



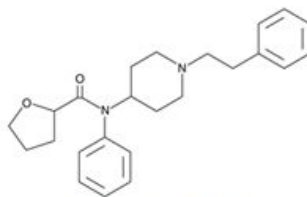
Fentanyl



Acrylfentanyl



Furanylfentanyl



Tetrahydrofuranylfentanyl

Fig. 1. Chemical structures of fentanyl analogues.

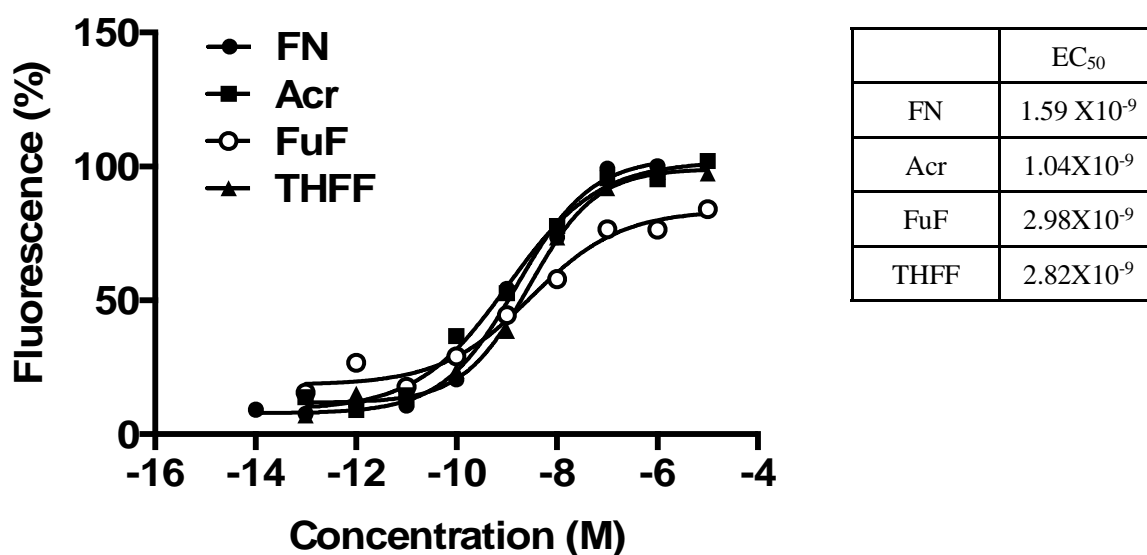


Fig. 2. Effects of fentanyl analogues on intracellular Ca²⁺ in CHO- μ cells. (A) Changes in intracellular Ca²⁺ levels were detected as changes in fluorescence in the FlexStation II. Fluorescence measurements corresponding to increases in intracellular Ca²⁺ levels following simultaneous activation by fentanyl (FN), acrylfentanyl (Acr), Furanylfentanyl(FuF) or tetrahydrofuranlylfentanyl(THFF). Each column represents the mean with S.E.M. of three independent experiments. Each plot represents the mean with S.E.M. of three independent experiments.

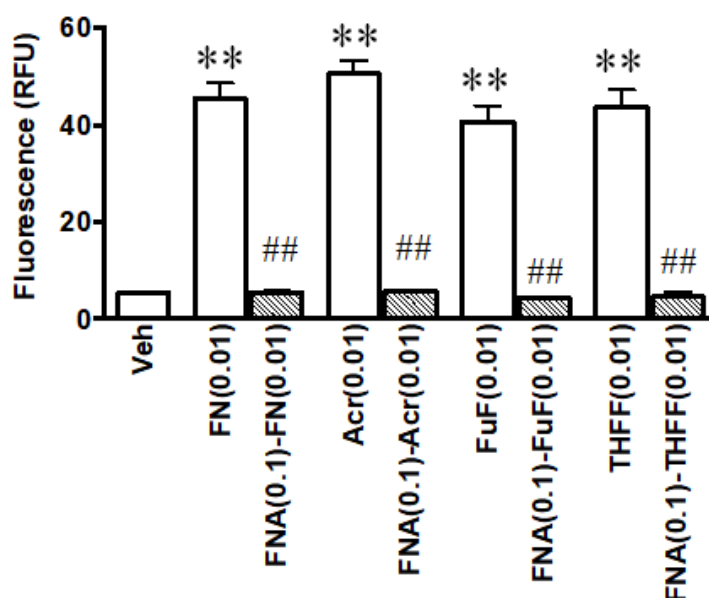


Fig. 3. Effects of pretreatment with μ -opioid receptor antagonist β -funaltrexamine (FNA) on fentanyl analogues-induced elevation of intracellular Ca²⁺ levels in CHO- μ cells. Changes in intracellular Ca²⁺ levels were detected as changes in fluorescence in the FlexStation II. Each column represents the mean with S.E.M. of three independent experiments. Each column represents the mean with S.E.M. of three independent experiments. **P<0.01 vs. vehicle (Veh)-treated group. ##P<0.01 vs. fentanyl analogues-treated group.

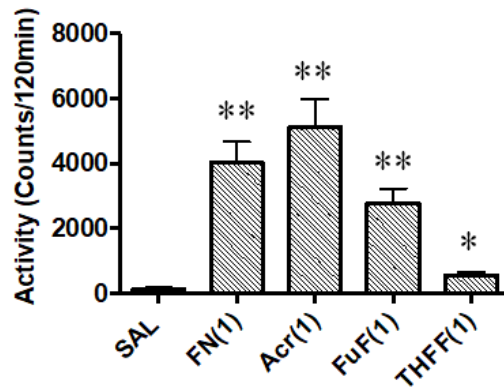


Fig. 4. Effect of acute treatment with fentanyl analogues on the locomotor activity in mice. Total locomotor activity changes after acute administration of fentanyl (FN, 1 mg/kg), acrylfentanyl (Acr, 1 mg/kg), Furanylfentanyl (FuF, 1 mg/kg) or tetrahydrofuranlylfentanyl (THFF, 1 mg/kg)-treated in mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. for 120 min (n=12 to 16). Dunnet's posttest was also applied on each graph. *P<0.05 or **P<0.01 vs. saline (SAL)-treated group.

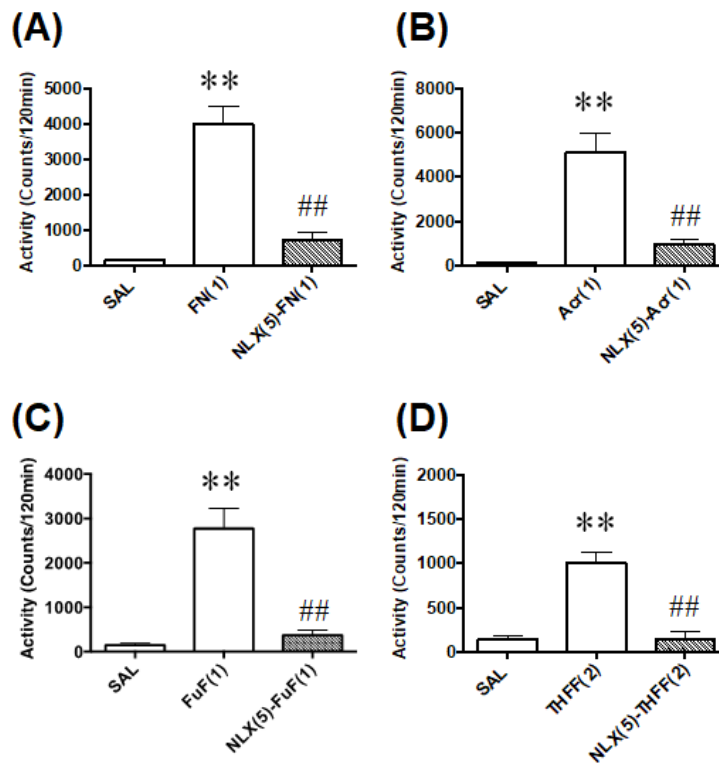


Fig. 5. Effect of pretreatment with a opioid receptor antagonist naloxone on the fentanyl analogues-induced hyperlocomotion in mice. Effect of pretreatment with a opioid receptor antagonist naloxone (NLX, 5 mg/kg, pre 30 min) on the (A) fentanyl (FN, 1 mg/kg), (B) acrylfentanyl (Acr, 1 mg/kg), (C) Furanylfentanyl (FuF, 1 mg/kg) or (D) tetrahydrofuranlylfentanyl (THFF, 2 mg/kg) -induced hyperlocomotion were examined in mice. Each column represents the mean total locomotor activity counts with S.E.M. for 120 min (n=12 or 16). Dunnet's posttest was also applied on each graph. **P<0.01 vs. SAL-treated group. ##P<0.01 vs. fentanyl analogue-treated group.

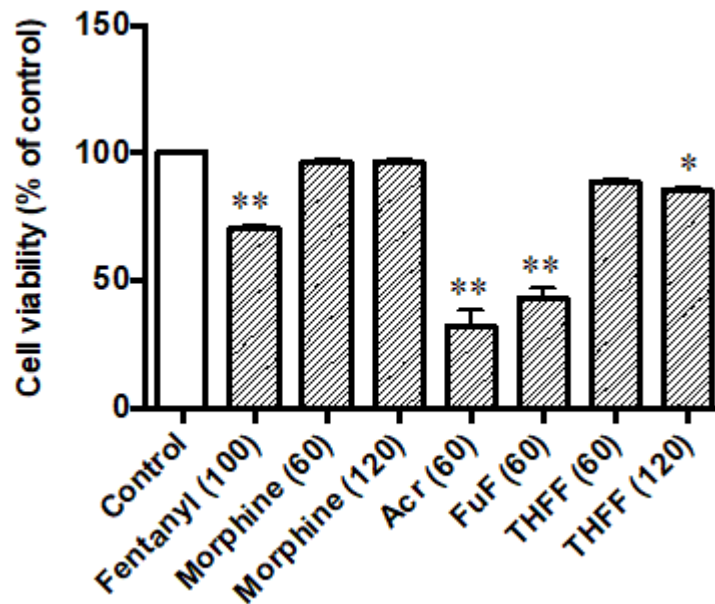


Fig. 6. Cell viability in CHO- μ after treatment with fentanyl analogues. The relative value of cell viability compared to the baseline value for control (0.05% DMSO) and CHO- μ treated with Fentanyl, Morphine, Acr, FuF, THFF, (60-120 μ M) for 24 h. Mean percent changes \pm S.E.M. are shown. Statistical significance was evaluated with one-way analysis of variance. The Dunnett's multiple comparison test was used to determine significant differences in the percentage of cells showing cell viability (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$) from that observed in controls at the 24 h time point.

分担研究報告書

コンピュータシミュレーションによる危険ドラッグの 有害性予測法に関する研究

分担研究者：栗原正明（国際医療福祉大学 薬学部）

【研究要旨】

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 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。

A. 研究目的

危険ドラッグが大きな社会問題となっている。そこで、危険ドラッグを速やかに規制するためには、違法ドラッグの迅速な評価法が必要である。それには、インシリコ活性予測法が有効である。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とする。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。

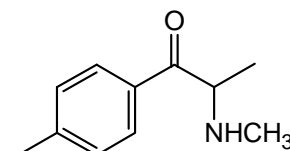


Fig. 1. 4-methylmethcathinone

いずれも化学計算パッケージ MOE (CCG 社) を用いた。活性が既知の化合物として 1~10 の化合物 (Fig. 2) を用いた。(Table 1) 活性値は (+)-アンフェタミン (1 mg/kg) で弁別したラットを用いて般化試験を行った際の構造類似化合物 1~10 の実測活性値 (ED₅₀ 値) を採用した。

B. 研究方法

カチノン系化合物 4-メチルメトカチノン (Fig. 1) の活性値を予測した。活性予測は 2 つの方法で行った。2D-QSAR (定量的活性相関) とファーマコフォアフィンガープリント法である。

C. 研究結果

2D-QSAR (定量的活性相関) 法
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。QSAR モデル式で用いた記述子は、MOE 上で動作する AutoQuaSAR プログラムによって、MOE に搭載されている 184 のすべて

の 2D 記述子から選択されたものである。QSAR 式は交差検定の R^2 (相関係数の 2 乗) が最も良いものを用いた (Fig.2)。

相関係数の二乗(R^2) = 0.84

交差検定の相関係数の二乗(XR^2) = 0.92

QSAR 式

pIC50 = 1.40145

- 0.0365513 * PEOE_VSA-0

- 0.0848188 * PEOE_VSA-1

- 0.0168429 * SMR_VSA2

+0.0168429 * SlogP_VSA5

ファーマコフォアフィンガープリント法
化学構造の類似性のみによる評価法として、
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 点のファーマコフォ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 2、5 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 (Fig. 3)。

麻薬、覚せい剤、指定薬物を含む構造類似化合物 10 化合物の活性 (既知) と比較するために、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。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予測された。

D. 考察

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。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予測された。

E. 結論

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。この結果から、化合物の構造類似性に基づいた予測法は QSAR 法とともに用いることのできる方法論としての可能性を明らかにした。

F. 参考文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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.

3) 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.

4) H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanak, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu,; Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic α,α -disubstituted amino acids as helical promoters. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 1846-1851.

5) 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

6) 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.

- 7) 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 α,α -disubstituted α -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.
- 8) 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.
- 9) 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 R -Chiral Centers. *Chemistry.* 2017, 23, 18120-18124.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 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 α,α -disubstituted α -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.

2. 学会発表 特になし

H. 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。

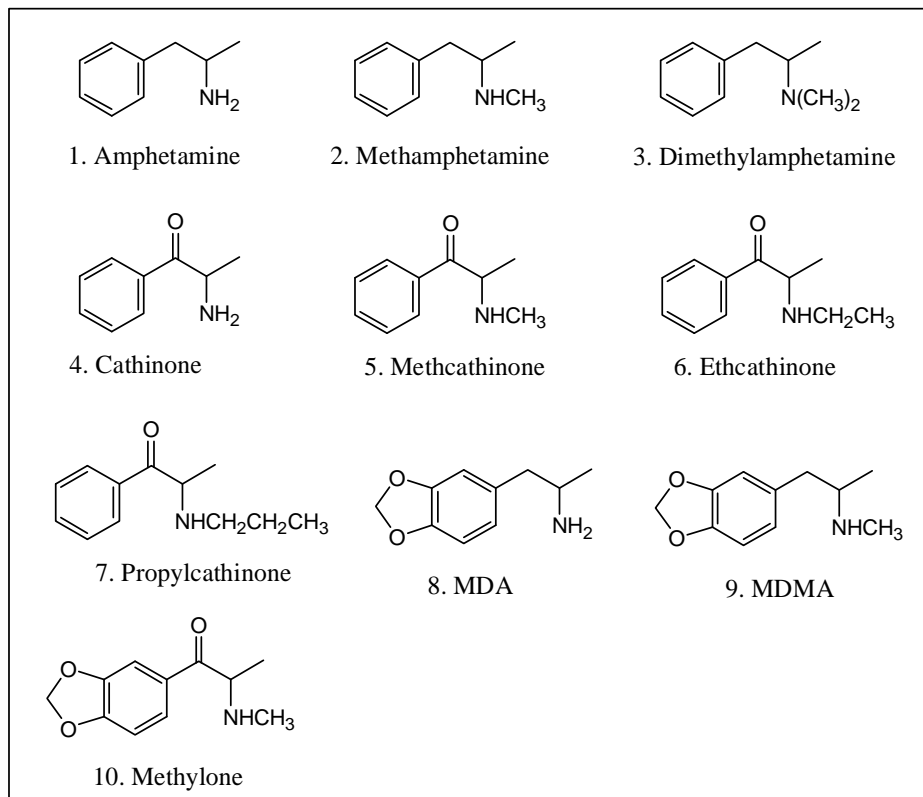


Fig. 1

Table 1 Psychotropic substances

No	Psychotropic substances	Activities* (ED ₅₀ , mg/kg)
1	Amphetamine	0.71
2	(±)-Methamphetamine	0.49
3	(+)-Dimethylamphetamine	2.92
4	(±)-Catinone	0.71
5	(±)-Methcathinone	0.37
6	Ethcathinone	0.77
7	Propylcathinone	2.03
8	MDA	2.29
9	MDMA	1.64
10	Methylone	2.36

*T. A. Dal Cason et al., Pharmacology Biochemistry and Behavior, 58(4) (1997) 1109-1116.

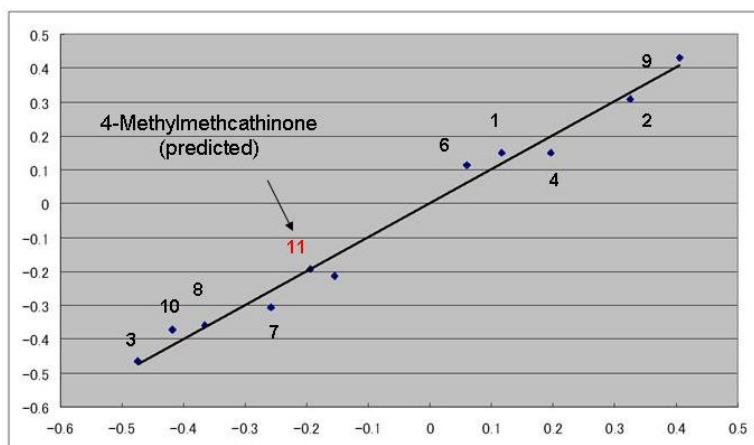


Fig. 2. (X 軸：活性値の予測，Y 軸：活性値)

相関係数の二乗(R²) = 0.84

交差検定の相関係数の二乗(XR²) = 0.92

QSAR 式

pIC₅₀ = 1.40145

- 0.0365513 * PEOE_VSA-0

- 0.0848188 * PEOE_VSA-1

- 0.0168429 * SMR_VSA2

+0.0168429 * SlogP_VSA5

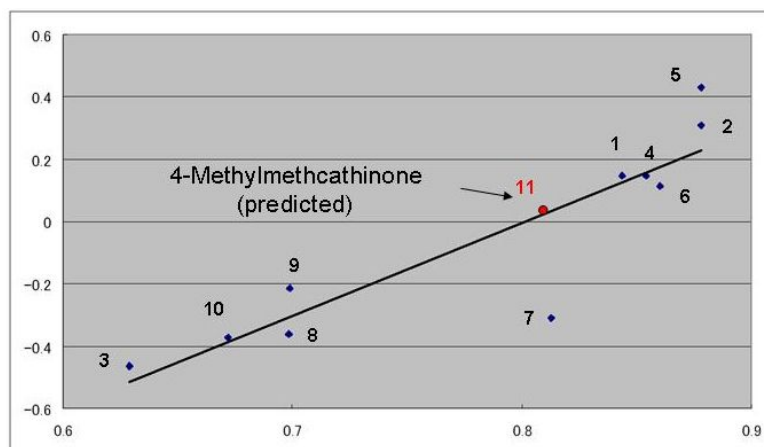


Fig. 3.

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 .

(X 軸：構造の類似性，Y 軸：活性値)

平成 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：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

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

～モノアミン酸化酵素阻害活性を指標にして 3～

分担研究者：浅沼幹人（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座脳神経機構学 教授）
研究協力者：宮崎育子（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学講座脳神経機構学 助教）

【研究要旨】

研究目的：危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性を予測する技術、すなわち精神・神経毒性発現の蓋然性を示す生体分子への作用を簡便に迅速に明らかにできる評価系、スクリーニング法の確立を目指して、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、一昨年度、昨年度その有用性を示すことができた発光性 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(グレープフルーツ、ラベンダー)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(スイートオレンジ、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。**結果および結論：**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。しかし、昨年度と同様にドラッグの入っていないアロマオイルからの水溶性抽出液においても、MAO 活性検出系での発光量の抑制(約 50-60%)が認められた。また、水溶性アロマでは、乱用ドラッグの有無にかかわらず、ほとんど発光が認められなかった。さらに、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アロマオイル、水溶性アロマを段階希釈してもほぼ同程度の発光量の抑制が認められた。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を示唆するものであり、水溶性アロマが乳化された精油であることから、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の検出が難しくなるのかもしれない。本検討で用いた MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状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。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。

A. 研究目的

これまでに、培養神経細胞を用いて、危険(違法、脱法)ドラッグの神経細胞毒性に関する検討を行い、毒性発現のプロファイルならびに構造毒性相関を明らかにしてきた。

平成 15-17 年度には、当時乱用が社会問題となっていたインドールアルカロイド系合成薬剤である脱法ドラッグ 5MeO-DIPT および植物由来のハルマラの催幻覚成分である harmaline と harmine のモノアミン(ドパミン、セロトニン)神経毒性について検討し、これらの薬剤が比較的低濃度でアポトーシス様細胞死を惹起しうること、さらに合成麻薬 MDMA や覚醒剤メタンフェタミン(METH)との同時併用により細胞毒性が相乗的に増強されることを明らかにした^{1),2)}。さらに、MDMA の構造類似体の methylone メチロン(平成 19 年 2 月麻薬指定)が、MDMA もしくは METH との併用で強いセロトニン神経毒性をもたらすことを明らかにした³⁾。

平成 19, 20 年度には、覚醒剤類似のフェネチルアミン系危険ドラッグの 4FMP(平成 19 年 4 月指定薬物)、PMMA(平成 19 年 4 月指定薬物)⁴⁾、さらにピペラジン系危険ドラッグ 4 種が⁵⁾、ドパミン系ならびにセロトニン系神経細胞に対して強い細胞毒性を惹起すること、とくにピペラジン系危険ドラッグがミトコンドリアでの活性酸素種の生成を伴う神経細胞死を惹起し、極めて毒性が高いことを明らかにした。

これに先立ち、平成 18 年度には、フェネチルアミン系危険ドラッグ「2C シリーズ」の 2CT-7(平成 18 年 4 月麻薬)、2CT-4(平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月麻薬)、2CT-2(平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月麻薬)、2C-I(平成 19 年 4 月指定薬物、平成 20 年 1 月麻薬)が、単独でドパミン系ならびにセロトニン系神経細胞において、MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い神経毒性を示すこと、またセロトニン系神経細胞においては、低濃度の MDMA もしくは METH との同時併用により、アポトーシス様の細胞死が相乗的に増強され

ることを明らかにした⁶⁾。平成 21, 22 年度には、「2C シリーズ」のなかでも、2C-C(平成 19 年 4 月指定薬物)、2C-C および類似体 trichloro-2C-H(T-2C-H)が、単独でドパミン系ならびにセロトニン系神経細胞に対して強い神経細胞毒性を示すこと、2C-C, T-2C-H は形態変化が認められない低濃度あるいは早期においても、ミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした^{7,8)}。平成 23 年度には、2CT-7, 2CT-2, 2C-I が、比較的低濃度の暴露早期においてセロトニン系神経細胞のミトコンドリアでの活性酸素種生成を亢進させることを明らかにした⁹⁾。これらの結果から、フェネチルアミン系危険ドラッグ「2C シリーズ」の共通骨格が、単独でドパミン系神経細胞ならびにセロトニン含有神経細胞に対して強い細胞毒性を示すと考えられた。

平成 24 年度は、インドールアルカロイド系危険ドラッグについて検討し、5MeO-MIPT, 5MeO-DMT, 5MeO-DALT が 5MeO-DIPT よりも神経毒性が軽度であることから、5MeO-DIPT のインドール骨格に加え側鎖の diisopropyl 基が強い神経細胞毒性を惹起する可能性を推測できた¹⁰⁾。さらに、カチノン系危険ドラッグの ethcathinone、覚醒剤類似の par-chloroamphetamine (PCA)が、セロトニン系神経細胞にはほとんど毒性を示さないのに対して、ドパミン系神経細胞には中等度の毒性を有した。ethcathinone と同様にカチノン骨格をもつ MDMA 類似のメチロンが、MDMA に比べて両細胞系に対して比較的毒性が弱いことから、カチノン骨格をとることにより神経毒性が低下すると推測できた¹⁰⁾。平成 25 年度には、fluoro 基を有するカチノン系危険ドラッグ 2-FCAT, 3-FCAT および 4-FCAT が、ドパミン・セロトニン両系神経細胞に対してほとんど形態変化をきたさないことを明らかにした¹¹⁾。

平成 26 年度は、これまでに神経細胞毒性を検討した多種のドラッグの神経毒性-構造相関を包括的に再評価し、フェネチルアミン系危険ドラッグが有するカテコールアミンに類似した骨格が少なくともドパミン系神経細胞に対

する強い親和性をもたらすこと、特に「2C シリーズ」については、2,5 位に dimethoxy 基を有する共通骨格によりドパミン系・セロトニン系神経細胞に対して、MDMA、メチロンや METH よりもはるかに強い毒性を発揮すること、カチノン類のベンゼン環の fluoro 基による修飾はさらにそのドパミン神経細胞毒性を低下させることなどを明らかにした¹²⁾。

これらの知見は、一定の構造を有する薬剤を指定薬物にすることで包括的に規制することの必要性、重要性を示すものである。しかし、次々に別の類似構造をもつ化学物質が製造され、流通・乱用されていることから、危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性を予測する技術、すなわち精神・神経毒性発現の蓋然性の指標となる生体分子への作用を簡便に迅速に評価できるスクリーニング法の確立が急務であると考えられた。

平成 27 年度には、危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、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、ハルマラの催幻覚成分である harmaline および harmine が極めて高い MAO 阻害活性を有すること、フェネチルアミン系危険ドラッグの PMMA, 4FMP, 2CT-7 が METH や MDMA と同等あるいはそれ以上の MAO 阻害活性を有することを明らかにできた¹³⁾。また、昨年度は麻薬 MDPV の類似体でカチノン系危険ドラッグ MDB-C4, MDB-C5, MDB-C6, MDB-C7 の MAO 阻害活性が非常に弱いことを明らかにし、カチノン骨格をとることによりその MAO 阻害活性が弱まる可能性を示した¹⁴⁾。これはカチノン骨格をとることにより神経毒性が低下するという平成 24 25 年度の検討結果^{10, 11)}とも合致し、MAO 阻害活性が神経毒性発現の蓋然性の指標となりうる可能性を示す結果であった。この MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状のドラッグの非常に高感度で簡便な MAO 阻害活性検出系になりうると思われた。昨年度は、危険ドラッグのなか

でもアロマオイルとして販売、乱用されているものも多いことから、種々の乱用ドラッグが含まれたアロマオイルからの MAO 阻害成分の検出の可能性を探るため、平成 27 年度の検討で強い MAO 阻害活性が示された METH, MDMA, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline を予め混入させておいた 2 種類の天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)を用いて、ドラッグ入りアロマオイルからの水溶性成分抽出液で明らかな MAO 阻害活性を検出できることを示した¹⁴⁾。

また、平成 27 年度の乾燥ハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ) 昨年度の天然抽出アロマオイルなど市販されている嗜好品からの抽出成分自体でも MAO 阻害活性がみられたことから、ハーブやアロマオイルの抽出成分自体が MAO 阻害活性を有している可能性あるいはこれらの抽出成分が MAO 活性検出システムの酵素以外の反応系に影響を与えている可能性も考えられた。

最近、アロマオイルだけではなく、精油を乳化させ親水性にした水溶性アロマが広く流通、販売され、嗜好されている。このような水溶性アロマは噴霧することで嗜好されるが、水溶性危険ドラッグあるいは溶剤で溶解させた危険ドラッグを混入させることが容易である。そこで、種々の乱用ドラッグが含まれた水溶性アロマからの MAO 阻害成分の検出の可能性を探るため、8 種類の乱用ドラッグ 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(グレープフルーツ、ラベンダー)を用いて、ドラッグ入り水溶性アロマで MAO 阻害活性を検出できるかについて検討した。また、アロマオイルに混じたものと比較するために昨年度と同様に乱用ドラッグを混入させておいた 2 種類の天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)との比較も行った。

B. 研究方法

1. 危険ドラッグおよび規制乱用薬物

覚醒剤 METH, フェネチルアミン系合成麻薬 MDMA, フェネチルアミン系危険ドラッグ 4FMP, PMMA, 2CT-7, インドールアルカロイド系危険ドラッグ 5MeO-DMT, ハルマラ催幻覚成分 harmaline と harmine を用いた。METH, MDMA, 4FMP, PMMA, harmine は精製水で溶解し、2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline は dimethylsulfoxide (DMSO) で溶解し、400 μ M, 1 mM (アロマオイルあるいは水溶性アロマ中最終濃度として 40, 100 μ M) になるように精製水で段階希釈した。

DMSO の最終濃度は 0.2% 以下となるように調整した。溶解、濃度調整後は、MAO 活性測定まで 4°C で保存した。

2. ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液の調整

2 種類の天然抽出アロマオイル、果皮圧搾抽出スウィートオレンジ (*Citrus sinensis*) アロマオイル、あるいは花葉水蒸気蒸留抽出ラベンダー (*Lavandula angustifolia*) アロマオイル各 50 μ l に、乱用ドラッグ 400 μ M, 1 mM METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine 溶液を各 5 μ l 加え、激しく攪拌し 30 分間静置した溶液をドラッグ入りアロマオイルとして、以下の検討に用いた。精製水あるいは <0.2% DMSO 加精製水をアロマオイルに加えたものを対照コントロールとした。

このドラッグ入りアロマオイル (アロマオイル中濃度として 0, 40, 100 μ M) 55 μ l に、精製水 50 μ l を加え、激しく攪拌し、3,000 rpm, 3 分間遠心し、油層およびやや白濁した中間薄層を取り除きアロマオイルからの水溶成分抽出液を得た。この水溶成分抽出液のうち 12.5 μ l を後述の MAO 活性測定系に供し (測定系推定最終濃度として 0, 10, 25 μ M), その MAO 阻害活性の検出可能性を検討した。

3. ドラッグ入り水溶性アロマの調整

精油を乳化剤に乳化させ親水性にした 2 種類の水溶性アロマ (グレープフルーツ、ラベン

ダー) 各 50 μ l に、乱用ドラッグ 400 μ M, 1 mM METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine 溶液を各 5 μ l 加え、激しく攪拌し溶解させた溶液をドラッグ入り水溶性アロマとして、以下の検討に用いた。精製水あるいは <0.2% DMSO 加精製水を水溶性アロマに加えたものを対照コントロールとした。

このドラッグ入り水溶性アロマ 12.5 μ l を後述の MAO 活性測定系に供した (測定系推定最終濃度として 0, 10, 25 μ M)。

4. ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液およびドラッグ入り水溶性アロマを用いた MAO 阻害活性検出

MAO 活性の測定には、甲虫ルシフェリンの類似体である発光性物質前駆体の MAO 基質にヒトリコンビナント MAO を反応させ、生じたルシフェリンをルシフェラーゼとエラスターゼにより発光させるシステム (MAO-Glo Assay System, Promega 社) を用いた。96 穴プレートに MAO 基質 (最終濃度 40 μ M), ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液およびドラッグ入り水溶性アロマ (測定系での最終濃度 1, 10, 25 μ M), ヒトリコンビナント MAO (最終濃度 10 μ U/ μ l) を加え、室温で 1 時間インキュベートした後、ルシフェラーゼとエラスターゼを含む Lusiferin Detection Reagent を加えさらに 20 分間遮光下でインキュベートし、発光を FUJIFILM Luminescent Image Analyzer LAS-3000 (FUJIFILM) および解析ソフトウェア Multi Gauge (v3.0) software (FUJIFILM) により検出・定量した。発光量を MAO 活性として各薬剤の MAO 活性への作用を対照コントロール溶液 (精製水あるいは <0.2% DMSO) での発光量を 100% とした半定量も行った。

5. アロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマ自体の MAO 阻害活性の検出

ドラッグ無しアロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマを精製水で段階希釈し、上述の MAO 活性測定系に供した。

C. 研究結果

1. ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液を用いた MAO 阻害活性検出

昨年度と同様に、乱用ドラッグを予め混入させておいた 2 種類の天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)を用いて、ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液で MAO 阻害活性を検討した。

検討に用いた検出系での至適ドラッグ濃度は 100 μ M(測定系推定最終濃度として 25 μ M)であった。いずれの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、ドラッグ無し対照群に比して検討した全ての乱用薬剤の MAO 阻害活性が検出できた。いずれの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、4FMP > MDMA > METH > 2CT-7 が中等度の MAO 阻害活性を呈し、5MeO-DMT の阻害活性は極めて弱くスウィートオレンジアロマオイルからの水溶成分抽出液でのみ認められ、ラベンダーアロマオイルからの水溶成分抽出液では認められなかった(Fig. 1)。

さらに、昨年度の結果と同様に、ドラッグの入っていない天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)に精製水を加えて遠心して得た水溶成分抽出液においても、アロマオイルを混じていない精製水あるいは <0.2% DMSO 加精製水での標準 MAO 活性に比べ、MAO 活性(発光量)が約 50-60%に減少することが認められた。

2. ドラッグ入り水溶性アロマを用いた MAO 阻害活性検出

乱用ドラッグ METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine を予め混じた 2 種類の水溶性アロマ(グレープフルーツ、ラベンダー)を用いて、ドラッグ入り水溶性アロマで MAO 阻害活性を検出できるか検討した。

いずれのドラッグ入り水溶性アロマおよびドラッグ無し対照群においても、MAO 活性を

示す発光がほとんど認められなかった(Fig. 1)。

3. アロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマ自体の MAO 阻害活性の検出

ドラッグ無しのアロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマにおいても発光量の減少および消失が認められたことから、アロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマ自体の MAO 阻害活性について検討するために、ドラッグの入っていない天然抽出アロマオイル(スウィートオレンジ、ラベンダー)に精製水を加えて遠心して得た水溶成分抽出液およびドラッグ無しの水溶性アロマを精製水で段階希釈し MAO 活性を検討した。

段階希釈したドラッグ無しのアロマオイルからの水溶成分抽出液において、どの濃度においてもほぼ同程度の発光量の抑制が認められた。また、ドラッグ無しの水溶性アロマにおいては、100 倍希釈した水溶性アロマ溶液でも原液とほとんど変わらない程度の発光量の抑制が認められた(Fig. 2)。

D. 考察

MAO 阻害活性は危険ドラッグの精神・神経毒性発現の蓋然性を示す共通の作用点となりうると考えられ、平成 27 年度は発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いて、種々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検討し、harmaline および harmine が極めて高い MAO 阻害活性を有すること、フェネチルアミン系危険ドラッグの PMMA, 4FMP, 2CT-7 が METH や MDMA と同等あるいはそれ以上の MAO 阻害活性を有することを明らかにした¹³⁾。

オイル等油系溶液に混じた危険ドラッグがアロマオイルとして販売、乱用されることも多いことから、乱用ドラッグが混じた油系溶液からの水溶成分抽出液で MAO 阻害活性を評価することは重要であると考えられたので、今年度は昨年度に引き続き、平成 27 年度のドラッグ溶解液の検討で用いた乱用ドラッグ METH,

MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine を予め混じてある 2 種類の天然抽出アロマオイル (スウィートオレンジ、ラベンダー) に精製水を加えて遠心して得た水溶性成分抽出液で、MAO 阻害活性を検出できるか、また検出可能な至適ドラッグ濃度の検討をおこなった。

ドラッグ入りアロマオイルからの水溶性成分抽出液においては、検討に用いた MAO 阻害活性検出系での至適ドラッグ濃度は 100 μ M (測定系推定最終濃度として 25 μ M) であった。昨年度と同様に¹⁴⁾、ドラッグ無し対照群に比して、検討した全ての乱用薬剤において MAO 阻害活性が検出でき、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。昨年度算出した MAO 阻害活性 (測定系での推定最終濃度として算出) は、平成 27 年度の精製された粉末・顆粒状危険ドラッグおよび規制薬物の MAO 阻害活性の強さとほぼ同じ傾向であった^{13, 14)}。しかし、ドラッグ入りラベンダーアロマオイルからの水溶性成分抽出液においては、MAO 阻害活性が検出されないドラッグもあった。MAO 阻害活性の比較的軽度な 5MeO-DMT ではラベンダーアロマオイルから検出できたことから、検出できないことはその薬物自体の MAO 阻害活性の程度によるものではないと考えられた。

我々が用いた MAO 活性検出システムは小型キット化すれば、精製された粉末・顆粒状のドラッグあるいはオイル等油系溶液に混じたドラッグの非常に高感度で簡便な MAO 阻害活性検出系になりうると思われる。また、発色による検出系でないことから、色素などの混入の影響も受けにくく、多剤、植物成分のブレンドされた薬剤においても活性を評価できるという利点があると考えられる。

しかし、昨年度と同様にドラッグの入っていない天然抽出アロマオイル (スウィートオレンジ、ラベンダー) に精製水を加えて遠心して得た水溶性成分抽出液においても、明らかな MAO 活性検出系での発光量の抑制が認められた。また、今年度は最近流通されている水溶性アロマ

を用いてそれに混じた乱用ドラッグの MAO 抑制活性の検出を試みたが、乱用ドラッグの有無にかかわらず、ほとんど発光が認められなかった。平成 27 年度の危険ドラッグ付着ハーブからの抽出液による MAO 阻害活性の検討においても、ドラッグが付着していない乾燥ハーブ (マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ) を精製水に浸した抽出液でも発光量の低下が認められた¹³⁾。これらのことから、天然抽出アロマオイルや乾燥ハーブなど市販されている嗜好品からの抽出成分自体や水溶性アロマ自体が強い MAO 阻害活性を有している可能性、あるいはこれらが MAO 活性検出システムの酵素以外の反応系に影響を与えている可能性が考えられた。

アロマオイルからの水溶性成分抽出液および水溶性アロマ自体が MAO 阻害活性を有していることが考えられたので、ドラッグの入っていない天然抽出アロマオイルからの水溶性成分抽出液およびドラッグ無しの水溶性アロマをそれぞれ精製水で段階希釈し MAO 活性を検討したが、どの濃度においても同程度の発光量の抑制が認められた。特に、水溶性アロマ溶液では原液とほとんど変わらない程度の発光量の抑制が認められた。この結果は、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を示唆するものと考えられる。水溶性アロマは精油を乳化剤により乳化したものであり、アロマオイルの場合には精製水を加え激しく攪拌しているため、抽出成分には乳化された精油が混入している可能性がある。乳化された精油が MAO 活性検出システムの反応系を阻害していることも考えられる。乳化された精油に乱用ドラッグが混じられた場合には、このような水溶液での検出システムでの検出が難しくなるのかもしれない。

平成 27 年度からの一連の検討で、MAO 活性検出システムは精製された粉末・顆粒状乱用ドラッグを溶解した水溶液を用いた場合、精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニングする評価系となりうることを明らかにできた。しか

し、乱用ドラッグの溶液を混入・付着させたアロマオイル、ハーブからの抽出液あるいは溶解させた水溶性アロマでは、ハーブからの抽出液や精油成分自体が MAO 活性検出系に影響するため、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る。

E. 結論

発光性 MAO 基質による MAO 活性の発光検出システムを用いれば、精製された粉末・顆粒状乱用ドラッグの水溶液の MAO 阻害活性を非常に高感度で簡便に評価でき、精神・神経毒性発現の蓋然性をスクリーニングする有用な方策の一つとなりうることを明らかにできた。また、アロマオイルに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性については比較的高感度で検出することができた。しかし、アロマオイルからの抽出成分自体や乳化された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示されたことから、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の検出が難しくなることが考えられる。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求められる。

F. 参考文献

- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: MDMA および 5-MeO-DIPT の神経毒性発現に関する研究 . 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「MDMA 及び脱法ドラッグの神経毒性ならびに精神依存発現メカニズムの解明」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P15-24, 2004 .
- 2) 浅沼幹人, 宮崎育子: 植物由来催幻覚成分の神経細胞毒性発現に関する研究 . 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「植物由来催幻覚成分の薬物依存性および細胞毒性の評価」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P21-42, 2005 .
- 3) 浅沼幹人, 宮崎育子: 脱法ドラッグ (違法ドラッグ) の構造修飾に基づく神経毒性発現の研究 . 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「脱法ドラッグの構造修飾特性とその依存性および神経毒性発現の関連性」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P22-33, 2006 .
- 4) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の関連に関する研究 . 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P36-64, 2008 .
- 5) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の関連に関する研究 . 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P81-108, 2009 .
- 6) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグの構造修飾と神経毒性発現の関連に関する研究 . 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの薬物依存形成メカニズムとその乱用実態把握に関する研究」研究報告書 (主任研究者: 船田正彦). P30-65, 2007 .
- 7) 浅沼幹人, 宮崎育子: 違法ドラッグによる神経・細胞毒性の発現機序に関する多角的検討 . 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「違法ドラッグの

- 精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. P38-55, 2010 .
- 8) 浅沼幹人, 宮崎育子:フェネチルアミン系違法ドラッグによる神経細胞毒性の検討 . 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. P42-57, 2011 .
- 9) 浅沼幹人, 宮崎育子:違法ドラッグの早期神経細胞毒性の簡易迅速評価 . 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「違法ドラッグの精神依存並びに精神障害の発現機序と乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. P37-49,2012 .
- 10) 浅沼幹人, 宮崎育子:培養細胞を用いた違法ドラッグの神経細胞毒性評価と構造相関 . 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性評価法の確立と乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. P49-68, 2013 .
- 11) 浅沼幹人, 宮崎育子:培養細胞を用いたカチノン系違法ドラッグの神経細胞毒性評価 . 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性評価法の確立と乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. 2014 .
- 12) 浅沼幹人, 宮崎育子: 合成危険ドラッグの神経細胞毒性-構造相関の評価 . 平成 26 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）「違法ドラッグの構造類似性に基づく有害性評価法の確立と乱用実態把握に関する研究」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. 2015 .
- 13) 浅沼幹人, 宮崎育子:危険ドラッグおよび類似化学物質の精神・神経毒性発現の蓋然性に関する簡易迅速スクリーニング法の開発～モノアミン酸化酵素阻害活性を指標にして～. 平成 27 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）「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」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. 2016 .
- 14) 浅沼幹人, 宮崎育子:危険ドラッグおよび類似化学物質の精神・神経毒性発現の蓋然性に関する簡易迅速スクリーニング法の開発～モノアミン酸化酵素阻害活性を指標にして～2. 平成 28 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）「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」研究報告書（主任研究者：船田正彦）. 2017 .

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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>
- 3) Tanaka, K., Sonoda, K. and Asanuma, M.: Effect of alteration of glutathione content on

cell viability in α -synuclein-transfected SH-SY5Y cells. *Adv. Parkinson's Dis.*, 6: 93-100, 2017. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>

- 4) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Therapeutic strategy of targeting astrocytes for neuroprotection in Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 23(33): 4936-4947, 2017.
- 5) 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>
- 6) 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, メディカルドウ, 大阪, 2017, pp122-123.

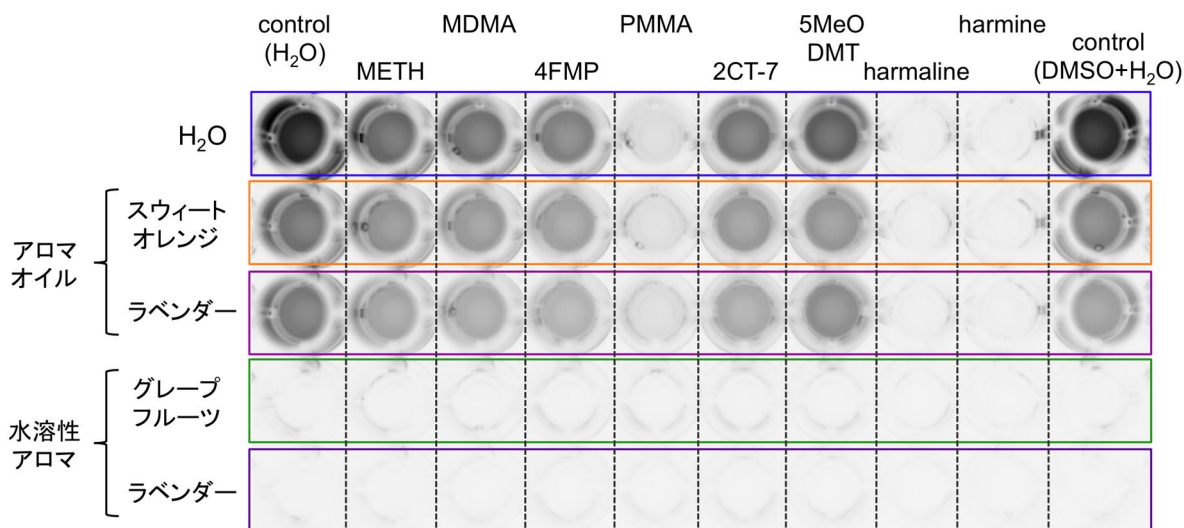
2. 学会等発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得
特になし
実用新案登録
特になし
その他
特になし



溶媒	control (H ₂ O)	METH	MDMA	4FMP	PMMA	2CT-7	5MeO DMT	harmaline	harmine	control (DMSO+H ₂ O)	
H ₂ O	100	63	59	52	11	59	71	3	3	100	
アロマ オイル	スウィート オレンジ	60 (100)	44 (73)	40 (68)	36 (61)	9 (16)	42 (78)	44 (82)	3 (6)	3 (4)	53 (100)
	ラベンダー	55 (100)	35 (63)	32 (58)	28 (51)	10 (18)	34 (86)	47 (120)	3 (6)	2 (4)	39 (100)
水溶性 アロマ	グレープ フルーツ	1.6 (100)	1.4 (90)	1.2 (80)	1.2 (76)	1.1 (72)	1.2 (137)	1.0 (117)	0.6 (70)	0.6 (41)	0.8 (100)
	ラベンダー	0.7 (100)	0.8 (113)	0.7 (94)	0.7 (91)	0.6 (78)	0.7 (145)	0.5 (119)	0.4 (83)	0.4 (56)	0.5 (100)

Fig. 1. ドラッグ入りアロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマを用いた MAO 阻害活性検出。2 種類の天然抽出アロマオイル（スウィートオレンジアロマオイル、ラベンダーアロマオイル）各 50 μ l に、1 mM METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine 溶液（METH, MDMA, 4FMP, PMMA, harmine は精製水で溶解、2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline は<0.2% DMSO 加精製水で溶解）を各 5 μ l 加えておいたものをドラッグ入りアロマオイルとした。これに、精製水 50 μ l を加えて攪拌し遠心して得た水溶成分抽出液を MAO 活性の発光検出システムに供した。また、精油を乳化剤に乳化させ親水性にした 2 種類の水溶性アロマ（グレープフルーツ、ラベンダー）各 50 μ l に、乱用ドラッグ 1 mM METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine 溶液を各 5 μ l 加え、激しく攪拌し溶解させた溶液をドラッグ入り水溶性アロマとした。アロマオイルあるいは水溶性アロマ中最終濃度として 100 μ M。上：MAO 活性を示す発光画像。下：MAO 活性を示す発光量の変化（%：精製水あるいは<0.2% DMSO 加精製水のみを 100% とした）。カッコ内はドラッグ無しアロマオイルあるいは水溶性アロマを 100% とした発光量%を示す。最上列にはアロマオイルあるいは水溶性アロマと混じていない精製水あるいは<0.2% DMSO 加精製水に溶解した各ドラッグの MAO 活性を示す。

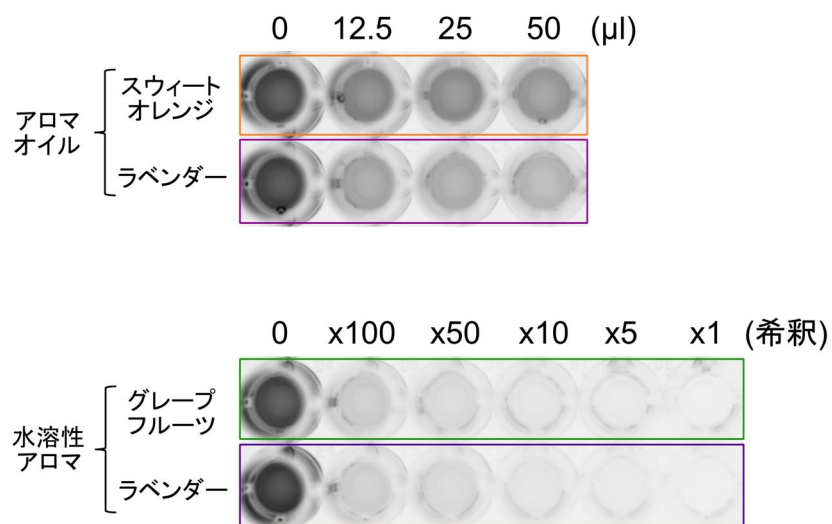


Fig. 2. アロマオイルからの水溶成分抽出液および水溶性アロマ自体の MAO 阻害活性の検出。上段：2 種類の天然抽出アロマオイル（スウィートオレンジアロマオイル、ラベンダーアロマオイル）各 0, 12.5, 25, 50 μl に精製水 50 μl を加えて攪拌し遠心して得た水溶成分抽出液を MAO 活性の発光検出システムに供した MAO 活性を示す発光画像。下段：2 種類の水溶性アロマ（グレープフルーツ、ラベンダー）を精製水で段階希釈して MAO 活性の発光検出システムに供した。

平成 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：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

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

分担研究者：	北市清幸	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	伊藤哲朗	(岐阜県保健環境研究所 生活科学部)
研究協力者：	古川諒一	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	川島英頌	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	首村菜月	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	曾田 翠	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	筑本貴郎	(岐阜県保健環境研究所 生活科学部)
研究協力者：	神山恵理奈	(岐阜県保健環境研究所 生活科学部)
研究協力者：	永井宏幸	(岐阜県保健環境研究所 生活科学部)

【研究要旨】

昨年度までに設定した 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)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。なお、APP-CHMINACA、ATHPINACA、及び CUMYL-PINACA の消失半減期 $T_{1/2}$ は、それぞれ 7.7 ± 0.2 分、 7.2 ± 1.1 分及び 46.1 ± 0.6 分であり、置換基の差異による代謝抵抗性に関する情報が得られた。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。

A. 研究目的

危険ドラッグに含まれる成分にはカチノン類や合成カンナビノイド (SC) 等が知られている。国はこれらについて、指定薬物の指定による規制を行っているが、構造の一部を変えた指定対象外の新規化合物が出現する、いわゆる“イタチごっこ”が続いてきた。特に合成カンナビノイドは、未変化体が尿などの生体試料から検出困難であることが知られていることから、その代謝物を明らかにし、代謝プロファイルの情報を蓄積することは SC の摂取を裏付けるエビデンスとして有用であると考えられる。そこで我々は、海外において、電子タバコに装填する e-liquid 中に存在が確認され、今後日本にも流入する可能性が否定できないアミド型の SC である 5F-CUMYL-PINACA およびその類似物質 CUMYL-PINACA 等の合成カンナビノイド類を用いて、代謝物並びに代謝経路や半減期の解明を試みた。

また、規制薬物の構造類似化合物 (異性体等) は規制対象外であることがあるため、市場流通品及び使用者由来生体試料の検査においてそれらを識別することは喫緊の課題である。そこで昨年度に引き続き、危険ドラッグ成分をより確実に同定するための基礎研究の一環として、SC とその位置異性体との識別可能な方法の開発を試みた。また、開発した手法を実際のハーブ製品への適用を行うことを目指した。

B. 研究方法

1. 肝ミクロソーム画分を用いた危険ドラッグ成分の代謝反応

薬物の代謝反応は Erratico et al¹⁾の方法に一部改良を加えて行った。

氷上にて、100 mM リン酸 buffer (pH 7.4) 900 μ L に、HLMs 終濃度 0.5 mg/mL (XenoTec, Kansas, USA)、NADPH Regeneration System Solution A 50 μ L、Solition B 10 μ L (Corning, USA)、UDPGA 終濃度 1 mM (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA)、alamethicin in DMSO 終濃度 10 μ g/mL (Sigma-

Aldrich, St. Louis, USA)を添加し、全量を 990 μ L とした。

この混液を、5 分間のプレインキュベートした後に、対象となる合成カンナビノイドを終濃度 10 μ M となるように 10 μ L 添加後、37 $^{\circ}$ C の水浴で 3 時間までインキュベートを行った。

1-1. 経時サンプルの作製

各タイムポイント(0、1、2、3時間)混液を 200 μ L 採取し、内部標準物質であるパパベリン 0.01 μ g/mL (日医工, 富山) を含有するアセトニトリル溶液 (4 $^{\circ}$ C) を 1,200 μ L 添加し、代謝反応を停止させた。得られたサンプルは、遠心 (12,000 rpm, 10 min) し、上清を、50 $^{\circ}$ C で窒素乾固し、超音波処理のもとで 100 μ L の 50%メタノールに再溶解した。その後、遠心 (12,000 rpm, 10 min) を行い、上清をフィルター濾過し、測定に用いた。

1-2. 半減期算出用試料の作製

代謝半減期が非常に短く、反応時間 0、1、2、3 時間のタイムポイントにおける測定で半減期を算出することができなかったものに関しては、別途 0、10、20、40、60 分のタイムポイントで混液を採取し、前出の前処理方法を行い、測定を行った。

1-3. 分析条件

それぞれの合成カンナビノイドおよびその代謝物の分析には、LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto)、LC カラムには ZORBAX Eclipse Plus C8 2.1 \times 150 mm、3.5 μ m を使用した。

移動相には、(A) 0.1% formic acid in water および(B) 0.1% formic acid in acetonitrile を用い、グラジエントの条件は、(B) 0-2 min : 10%、2-40 min: 10 \rightarrow 80%、40-48 min : 10%とし、測定時間は 48 分に設定した。また、カラム温度は 40 $^{\circ}$ C、流速は 0.18 mL/min とし、測定サンプルのインジェクト量は 10 μ L とし測定を行った。LCMS-IT-TOF は、イオン化法として positive/negative electrospray ionization (ESI) 法を用い、測定範囲を m/z 100-700 とし測定を行っ

た。なお、イオン蓄積時間は 50 msec.とした。また、各プリカーサーアイソレーション幅は 1 Da とし、周波数は 45.0 kHz、CID エネルギーは 50% で測定を行った。

1.4. データ解析

データ解析には MetID Solution 1.1 (Shimadzu, Kyoto) と Metabolizer (ChemAxon, Budapest, Hungary) を使用した。各合成カンナビノイドの化学構造を入力することにより MetID solution 1.1 あるいは Metabolizer によって予測された代謝物ライブラリの m/z を、実測されたピークの m/z と比較することにより、代謝物を確認した。さらに、推定された代謝物より得られた MS/MS フラグメントのデータより、その代謝物が合成カンナビノイド由来の化合物であることを確認した。なお、被検薬物を含まない HLMs 溶液 (ブランク) から検出される化学物質についてはこれを除外した。また、命名は Gandhi らの報告¹⁾に従い、ESI (+)で得られた代謝物はリテンションタイム順に命名、ESI (-)で得られたグルクロン酸抱合代謝物は、先の代謝物に G を付して命名した。

2. SC とその異性体の合成と識別

Fig. 5 に示す合成スキームにより FUB-JWH-018 及びその異性体 5 種 (Fig. 6) を合成し、各々の化学構造を核磁気共鳴分光法により得られた情報を元に決定した後、GC-MS 等を用いて識別可能な条件開発を行った。

GC-MS 装置と条件：TRACE 1310GC/ISQ LT (Thermo Fisher Scientifics, Massachusetts, USA)、カラム：DB-5MS (0.25 mm i.d.×30 m、膜厚 0.25 μm 、Agilent Technologies, Santa Clara, USA)、カラム温度：80°C (1 分保持)–10°C/分–310°C (12 分保持)、キャリアガス：He (1.0 mL/分)、試料注入量：1 μL 、試料注入：スプリットレス、注入口温度：250°C、トランスファーライン温度：280°C、イオン源温度：250°C、イオン化法：EI、CI、ポジティブ、試薬ガス：メタン、測定モード：スキャン

GC-MS/MS 装置：7890A/7000 GC/MS Triple Quad

(Agilent Technologies, Santa Clara, USA)、カラム：DB-5MS+DG (0.25 mm i.d.×30 m+10 m、膜厚 0.25 μm 、Agilent Technologies, Santa Clara, USA)、測定モード：プロダクトイオンスキャン、コリジョンガス：N₂、コリジョンエネルギー (CE)：5, 15, 25, 35 V、その他の条件は GC-MS と同一とした。

GC-MS/MS においては電子イオン化 (EI) 及び化学イオン化におけるプロダクトイオンスキャン分析を行った。数種のプリカーサーイオンを設定し、種々のコリジョンエネルギー条件において得られたプロダクトイオンスペクトルの差異から異性体を識別することとした。

C. 研究結果

1. 各代謝物の同定

1-1. APP-CHMINACA 代謝物の同定

APP-CHMINACA は AB-CHMINACA のイソプロピル基をベンジル基に変化させた構造を持つ化合物である (Fig.4)。HLMs を用いた *in vitro* 試験によって第一相代謝反応物として 3 種、第二相代謝物 1 種が確認された。反応 3 時間後の主要な代謝物は M2 (deamination, hydroxylation)であった (Fig.1)。なお、M1 は反応時間 1 時間までにおいてのみ確認されており (Fig.4)、末端のアミド構造における hydroxylation が非常に早い速度で起こることが確認された (Fig.1)。

1-2. ATHPINACA 代謝物の同定

ATHPINACA は、アダマンチル基を持つ合成カンナビノイドである (Fig.4)、HLMs を用いた *in vitro* 試験において ATHPINACA は、6 種の第一相代謝物、2 種の第二相代謝物が確認された。第一相代謝物に関しては、アダマンチル基の水酸化が早期に起こることが判明し、1 水酸化体の M6 と 2 水酸化体の M5 を与える事が確認された (Fig.2)。しかし、3 水酸化体 M2 の生成量は M5 比較して微量であった。反応 3 時間後の主代謝物は M5 であった (Fig.4)。

1-3. CUMYL-PINACA 代謝物の同定

CUMYL-PINACA は、5F-CUMYL-PINACA や

CUMYL-THPINACA と類似の構造を持つ合成カンナビノイドである (Fig.4)。HLMs を用いた *in vitro* 試験では第一相代謝物 4 種並びに、第二相代謝物 2 種が確認された。反応 3 時間後の主代謝物は、1 水酸化体の M3 であった (Fig.3)。

2. 各種合成カンナビノイドの半減期

当研究ではこれまでに合成カンナビノイドの半減期が、1 分から 123 分と多岐に渡ることを明らかにしている。APP-CHMINACA、ATHPINACA、CUMYL-PINACA の代謝半減期はそれぞれ、 7.7 ± 0.2 分、 7.2 ± 1.1 分、 46.1 ± 0.6 分であった (Fig.4)。

3. FUB-JWH-018 とその異性体の合成と識別

合成した FUB-JWH-018 (3) およびその異性体 5 種 (1, 2, 4-6) の混合溶液を GC-MS で分析したところ、1 と 2、4 と 5 の保持時間がそれぞれ重なって検出された。このことから、2-フルオロベンジル基を有する異性体と 3-フルオロベンジル基を有する異性体の保持特性に差がないことが明らかとなった。EI マススペクトルは、1-ナフチル基を有する 3 化合物 (1-3) には特徴的なフラグメントイオンが観測され、2-ナフチル基を有する 3 化合物 (4-6) との識別は可能であったが、フッ素の結合位置の違いは識別できなかった。また、CI マススペクトルは、6 化合物とも非常に類似しており、識別不能であった。

GC-MS/MS により m/z 378 をプリカーサーイオンとして CE 5–35 V においてプロダクトイオンスペクトルを測定したところ、主要なプロダクトイオンである m/z 109, m/z 269 とプリカーサーイオンである m/z 378 の相対強度に違いが認められ、異性体間の識別が可能であることが明らかとなった (Fig. 7)。

本識別法の有用性を確認するため、FUB-JWH-018 を含有するハーブ形態の危険ドラッグ製品を GC-MS/MS で分析したところ、FUB-JWH-018 標準品と一致するプロダクトイオンスペクトルが確認された。

D. 考察

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。

今回選定した薬物に関しては非常に速度の速い代謝反応が見られた。それらの詳細について以下に示す。

APP-CHMINACA の代謝においては、末端のアミド構造における水酸化が、代謝半減期に大きく寄与する反応速度の早い反応であると考えられる。この反応は、同様に末端にアミド構造を持つ AB-CHMINACA においても確認されており¹⁾、この部分構造に特有の代謝挙動であると考えられる。

ATHPINACA の代謝挙動からは、アダマンチル基への水酸化が速度の速い代謝反応であり代謝半減期への寄与が大きいことが示された。同官能基への水酸化が他の被代謝部位と比較して優先的に進行することは、5F-AKB-48 を用いた代謝物実験においても確認されていることから²⁾、本反応はアダマンチル基を持つ合成カンナビノイドに特有の代謝挙動であると考えられる。

CUMYL-PINACA の半減期 (46.1 ± 0.6 分)は、5F-CUMYL-PINACA, CUMYL-THPINACA の代謝半減期(65.1 ± 3.6 分), (92.8 ± 7.2 分) よりも短い。その理由として、ペンチル鎖の 5 位 (□位)へのフッ素の導入やテトラヒドロピラン鎖の導入により代謝抵抗性が増大したものと考えられた。これは今後も新規に出現する合成カンナビノイドの作用の長短を位置づける上で重要な情報であることが示唆される。今後は同様な構造的関係性を持つ、AKB48、5F-AKB48、ATHPINACA の代謝挙動を明らかにし、相関性を確認したいと考えている。

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-CI-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、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。

E. 結論

今回の研究により、合成カンナビノイドの代謝プロファイルをさらに蓄積することが出来た。今後は、HLMs を用いた評価系によって、多様な合成カンナビノイドの代謝様式を明らかにし、新規な合成カンナビノイドの活性やマーカー化合物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資するための研究を進める予定である。また、生体由来試料測定時の誤同定防止に資するための基礎研究として、引き続き新規出現合成カンナビノイドの異性体識別を行うとともに、国内で流通が確認されている未規制薬物 (モルフォリン誘導体等)異性体の識別を行う予定である。

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る。FUB-JWH-018 とフルオロベンジル基のフッ素の結合位置が異なる異性体との誤同定防止には GC-MS/MS 分析が有効であった。複数の分析機器及び複数の測定条件で保持時間及びスペクトルの一致を確認することが誤同定の防止につながると考えられる。

F. 参考文献

- 1) Erratico C, Neqreira N, Norouzizadeh H, Covaci A, Neels H, Maudens K, van Nuijs AL: In vitro and in vivo human metabolism of the synthetic cannabinoid AB - CHMINACA. *Drug Test Anal.* 7: 866-876, 2015.
- 2) Holm NB, Pedersen AJ, Dalsgaard PW and Linnet K, Metabolites of 5F-AKB-48, a synthetic cannabinoid receptor agonist, identified in human urine and liver microsomal preparations using liquid chromatography high-resolution mass spectrometry *Drug Testing and Analysis* 7: 199-206, 2015.
- 3) Wohlfarth A, Castaneto MS, Zhu M, Pang S, Scheidweiler KB, Kronstrand R, Huestis MA: Pentylindole/pentylindazole synthetic cannabinoids and their 5-fluoro analogs produce different primary metabolites: metabolite profiling for AB-PINACA and 5F-AB-PINACA. *AAPS J.* 17: 660-677, 2015.
- 4) Diao X, Scheidweiler KB, Wohlfarth A, Zhu M, Pang S, Huestis MA. Strategies to distinguish new synthetic cannabinoid FUBIMINA (BIM-2201) intake from its isomer THJ-2201: metabolism of FUBIMINA in human hepatocytes. *Forensic Toxicology* 2016.
- 5) Kusano M, Yamanaka M, Zaitso K, Nakayama H, Nakajima J, Moriyasu T, Tsuchihashi H, Ishii A. Regioisomeric differentiation of the alkyl-substituted

synthetic cannabinoids JWH-122 and JWH-210 by GC-EI-MS/MS. *Forensic Toxicology* 34: 304–315, 2016.

- 6) Kusano M, Zaito K, Nakayama H, Nakajima J, Hisatsune K, Moriyasu T, Matsuta S, Katagi M, Tsuchihashi H, Ishii A. Positional isomer differentiation of synthetic cannabinoid JWH-081 by GC-MS/MS. *J Mass Spectrom* 50: 586–591, 2015.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

2. 学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

- 9) 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.
- 10) 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.

H. 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。

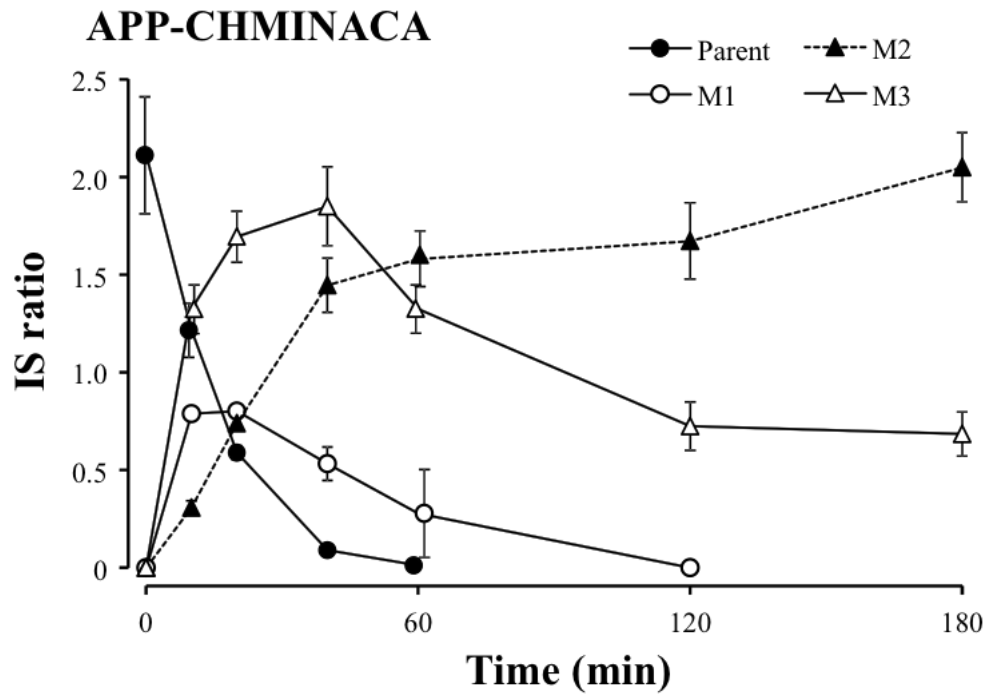


Fig. 1 Time-course changes of the amounts of APP-CHMINACA and its Phase I metabolites in HLMs preparation Data represents mean \pm SD (N=3 to 6). Parents (APP-CHMINACA), mono-hydroxylated M1, mono-hydroxylated and deaminated M2 and deaminated M3 were detected.

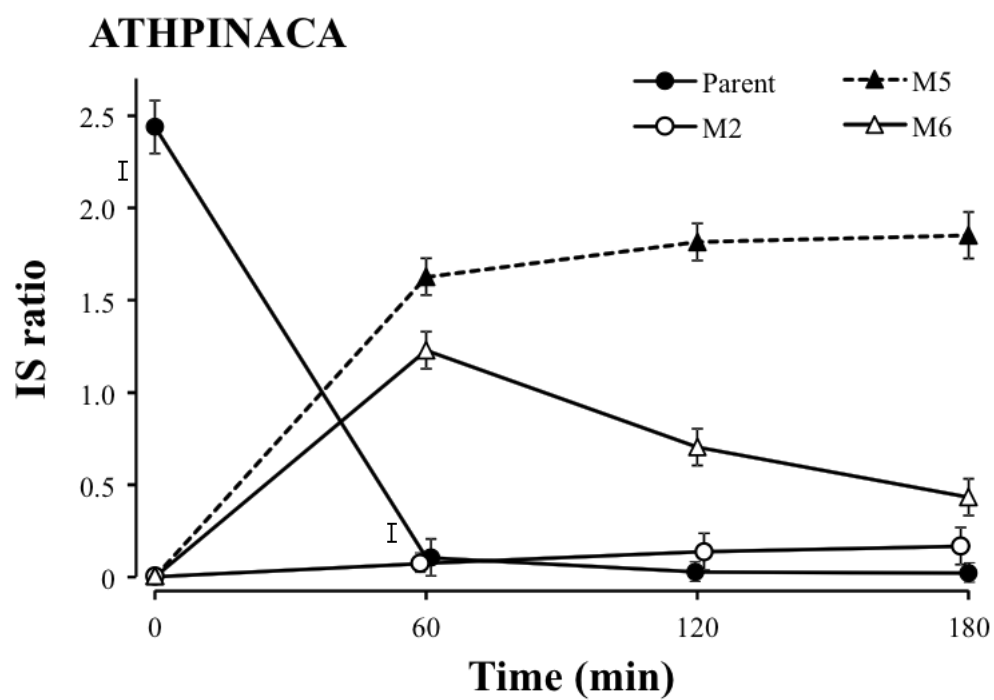


Fig. 2 Time-course changes of the amounts of ATHPINACA and its Phase I metabolites in HLMS preparation Data represents mean \pm SD (N=3). Parent (ATHPINACA), tri-hydroxylated M2, di-hydroxylated M5 and mono-hydroxylated M6 were detected.

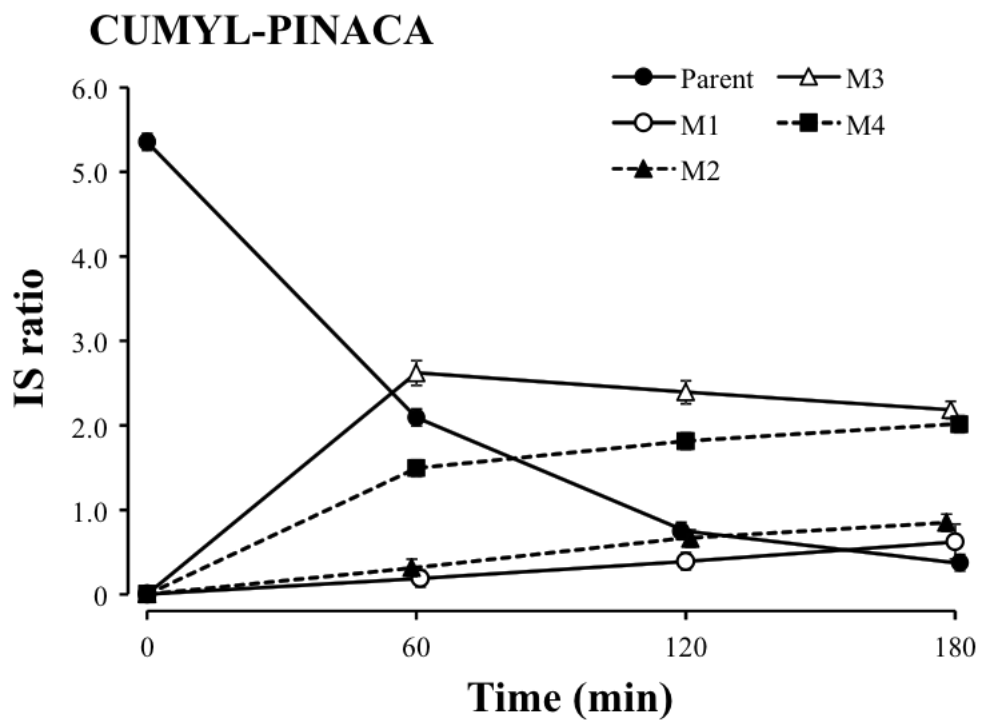


Fig. 3 Time-course changes of CUMYL-PINACA and its Phase I metabolites in HLMs preparation Data represents mean \pm SD (N=3). Parents (CUMYL-PINACA), oxydated and hydroxylated M1, di-hydroxylated M2, mono-hydroxylated M3 and oxydated M4 were detected.

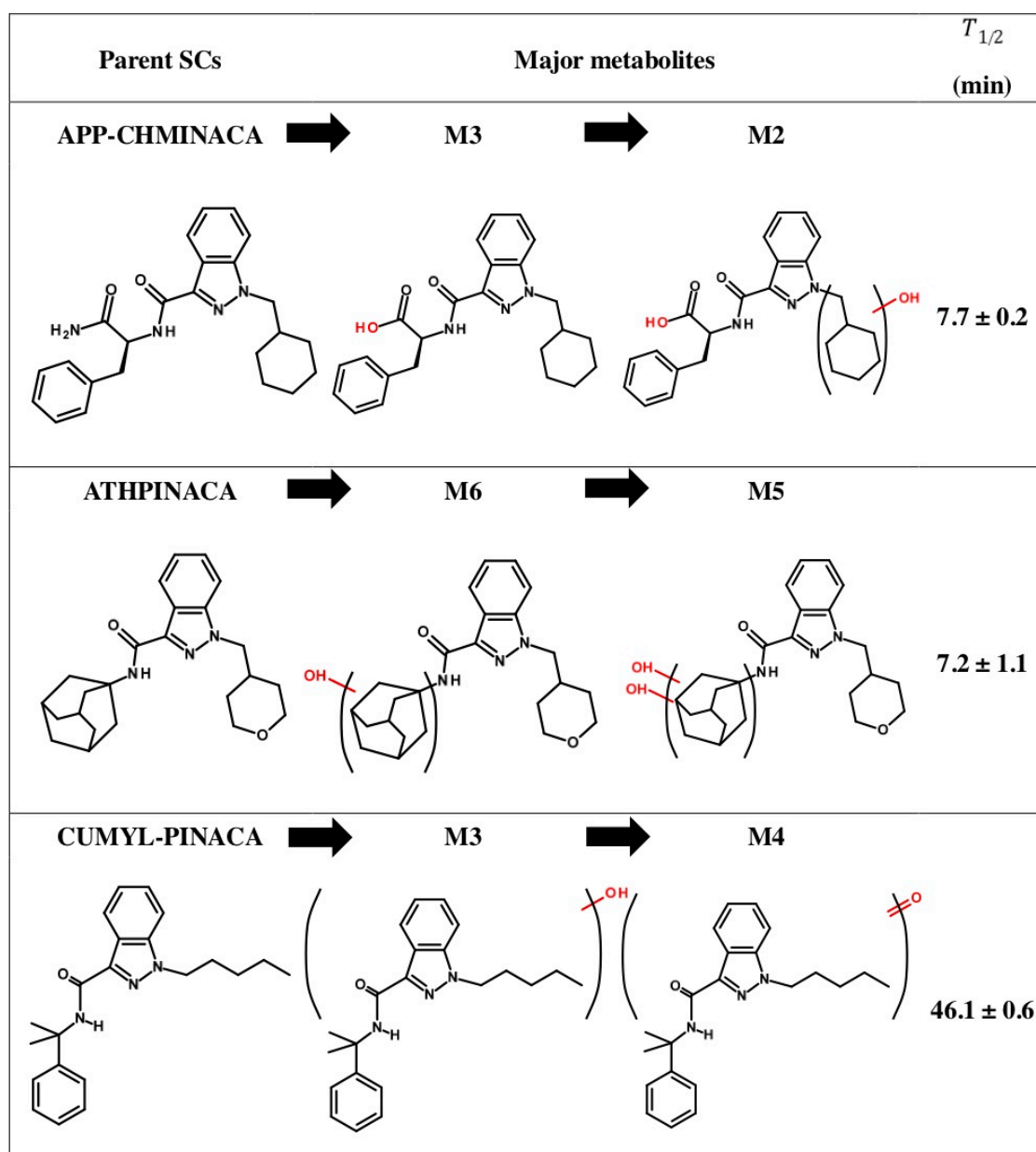


Fig. 4 Major metabolic pathways and half-lives of APP-CHMINACA, ATHPINACA and CUMYL-PINACA in HLMs preparation Arrows indicates the proposed way of metabolisms. $T_{1/2}$: elimination half-life of SCs.

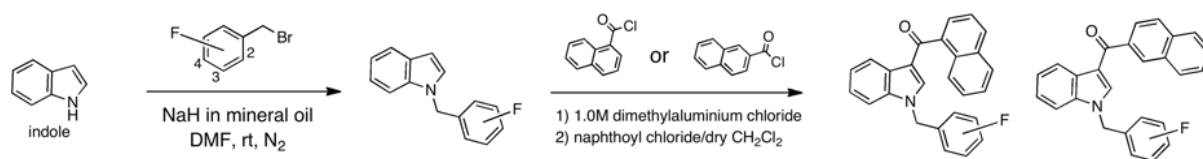


Fig. 5 Synthetic scheme of SCs

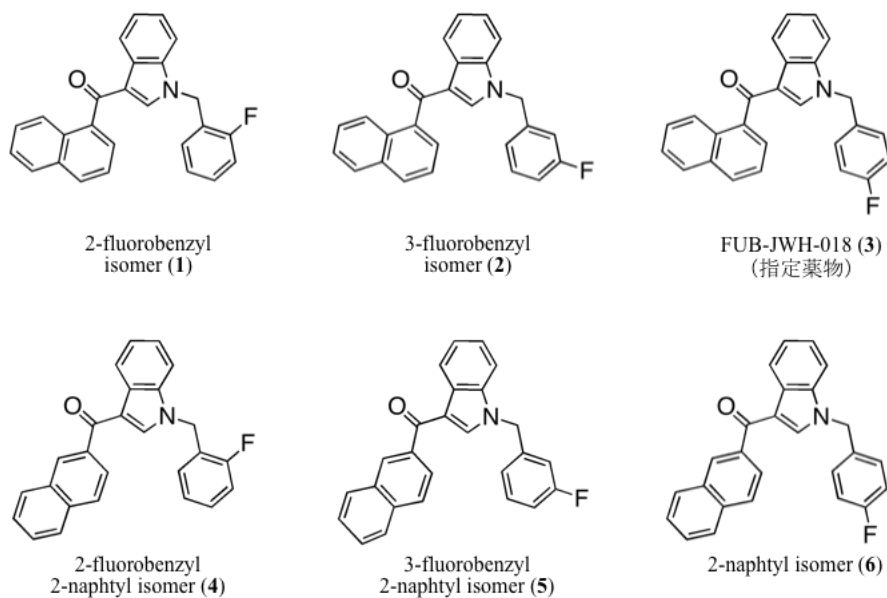


Fig. 6 Chemical structures of FUB-JWH-018 and its regioisomers

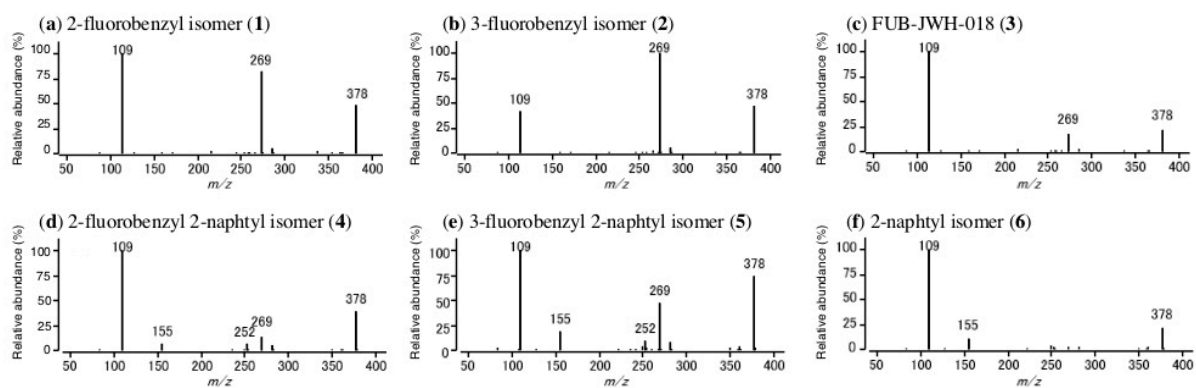


Fig. 7 Product ion spectra of FUB-JWH-018 and its regioisomers detected by GC-MS/MS at precursor ion m/z 387 with 5V CE

分担研究報告書

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

分担研究者：嶋根卓也（国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

研究協力者：日高庸晴（宝塚大学看護学部）

【研究要旨】

【目的】「薬物使用に関する全国住民調査」のような一般住民を対象とした調査では得られない危険ドラッグ乱用状況の詳細を把握するため、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】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。2 日間の野外イベントで計 578 名より回答を得た。このうち、日本国外に在住している 19 名、居住地不明者 5 名、および危険ドラッグの生涯経験が不明な 1 名を分析対象から除外した。残った 553 名に関する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) 危険ドラッグ使用による健康被害は、「少しだけ具合が悪くなった(19.7%)」、「具合が悪くなった(16.4%)」、「かなり具合が悪くなった(14.8%)」と続いた。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。使用場所は「自分の部屋(54.1%)」、「友人の部屋(21.3%)」、「車内(18.0%)」、「クラブ・バー・ライブハウス(18.0%)」、「路上・公園(16.4%)」と続いた。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) 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 ($p<0.001$)。
- 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。

A. 研究目的

第四次薬物乱用防止五か年戦略（平成 25 年 8 月）および、危険ドラッグの乱用の根絶のための緊急対策（平成 26 年 7 月）が示すように、現在、危険ドラッグ乱用者による犯罪や、重大な交通死亡事故を引き起こす事案が後を絶たず、深刻な社会問題となっている。

国内における危険ドラッグの乱用状況は、一般住民を対象とした「薬物使用に関する全国住民調査」¹⁾、青少年を対象とした「飲酒・喫煙・薬物乱用についての全国中学生意識・実態調査」²⁾、薬物使用障害患者を対象とした「全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査」³⁾などの全国調査が経年実施され、その動向がモニタリングされている。しかしながら、これらの調査は、危険ドラッグ乱用の実態把握に特化されたものではなく、国内の薬物乱用・依存の実態把握という大きな枠組みの中で、危険ドラッグに関する調査項目がいくつか含まれているに過ぎない。したがって、これらの全国調査から、危険ドラッグ乱用状況の詳細を掘り下げていくには限界がある。

本研究では、こうした全国調査では得られない危険ドラッグ乱用状況を把握することを目的として、音楽系の野外イベントの来場者を対象としたオンライン調査を実施する。危険ドラッグ乱用状況の実態を横断的に把握し、危険ドラッグの乱用経験、入手方法、使用場所、使用に伴う健康被害などの実態を明らかにすると

ともに、過去データとの比較を行うことで危険ドラッグ使用経験率等の推移をモニタリングすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 対象者

対象者は、関東地方で開催された音楽系の野外イベント（2017 年 5 月、計 2 日間）に参加した 16 歳以上の来場者である。なお、このイベントは年に 1 回～2 回開催されており、2015 年 5 月、2016 年 5 月に開催されたイベントでも本調査は実施してきた。本調査は、イベント主催者の了解を得た上で実施している。

2 日間の野外イベントで計 578 名より回答を得た。このうち、日本国外に在住している 19 名、居住地不明者 5 名、および危険ドラッグの生涯経験が不明な 1 名を分析対象から除外した。日本国外の在住者を除外した理由は、大麻等に対する規制状況が国内と異なるからである。残った 553 名に関する危険ドラッグの使用状況について分析を行った。

2. 調査方法

情報収集は、携帯端末を用いた自記式調査法により行われた。事前にトレーニングを受けたスタッフが来場者に対して、危険ドラッグの予防啓発および薬物依存症の理解促進を訴えながらチラシを配布し、アンケート参加を呼びかけた。アンケートへの参加を希望する来場者は、

チラシに書かれた QR コードを手持ちの携帯電話・スマートフォンから読み取り、アンケートサイトに誘導した(図1)。携帯電話を持っていない場合、QR コードを読み取れない場合は、ブースに常設されたタブレット端末での回答を求めた。外国人に関しては、英語版の調査用紙を準備し、自記式での回答を求めた。

回答者へのインセンティブとして、調査終了画面をイベント会場内の出展ブースで、スタッフに提示することで、謝礼品(音楽CD)を手渡した。また、ダルクなどの民間支援団体に関するパンフレットや、依存症の理解を促進するための啓発資材も併せて配布した。

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年12月)」によれば、本研究は新たに試料・情報を取得して研究を実施しようとする場合の「侵襲を伴わず、介入を行わず、人体から取得された試料を用いない研究」に分類される。この場合、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないとされていることから、本研究では、公告文を国立精神・神経医療研究センターのホームページで公開することでインフォームド・コンセントに代えた。その際は、研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できることを明記した。

本研究では、イベント会場内(あるいは店舗)で調査実施の案内チラシを受け取った来場者が、自由意思に基づき調査システムにアクセスするという「応募法」を採用しており、「案内チラシを受け取らない」、「チラシを受け取ったとしても自ら調査システムにアクセスしない」という形で拒否機会が担保されている。また、「アンケートへの回答は任意であること」、「回答途中でも回答をやめることができること」を調査画面に明記することで、「拒否機会の担保」をより確実にした。

なお、研究実施にあたり、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た(承認番号 A2015-025)。

3. インターネット・セキュリティ

本研究におけるオンライン調査のシステム

開発は、株式会社マイ・ビジネスサービス。(以下、MBS)に委託した。MBSは、以下の手順でインターネット上のセキュリティを確保する。本研究で用いる web 上の調査システムは、Hypertext Transfer Protocol (HTTP) を Secure Socket Layer (SSL) で保護することによって、研究対象者が回答したデータを暗号化してサーバーに送信、情報漏洩防止策とした。サイトの構築、収集データの際には、File Transfer Protocol (FTP) での接続を許可し、主に SSL で保護された FTP over SSL (FTPS) で暗号化してサーバーに接続を行った。ただし、開発元でも管理者 ID を発行して ID 保持者のみがサーバーへアクセス可能なように制限した。インターネットとサーバーの間にサービス提供内のプロトコル以外で不正なパケットの転送がないよう Firewall で適切なブロックを行った。

研究に用いるサーバーは、MBS が外部サーバー会社と契約している OEM サーバーを使用した。このサーバーは、Redundant Array of Inexpensive Disks (RAID) 機能を有しており、不測の事態によりサーバーのディスクが停止した場合も代替ディスクによりシステムが正常に稼動するように配慮した。なお、サーバーが設置されている建物へのアクセスは厳重な入室管理チェックによってセキュリティが保たれていた。消火設備には八口ゲン消火装置が設置され、その他にも、EIA 規格の 19 インチラックの使用、電源系統の多重化、センター内のバッテリー、非常用発電機設備、精密な空調管理と耐震設備により安全な運用を行った。サーバーの稼動状況を監視するため、専用の監視サーバーを構築。死活監視及びサービス監視を行い、サーバー監視により機器異常を検知した場合は、外部サーバー会社から MBS に速やかに警告メールが送信される体制とした。

同一対象者による重複回答を防止するために、Cookie 機能を用いて、ブラウザの Cookie 情報にユニーク ID と各設問の回答状況を保持することにより、同一端末の同一ブラウザによる回答は、調査期間中 1 回のみ可能とした。また、次のページへ遷移するたびにユニーク ID をア

ンケートシステム側がチェックすることによって、アンケートの最初のページへ1回もアクセスしていない場合に、途中ページへ直接アクセスすることを防止した。

4. 調査項目

薬物使用は、危険ドラッグ、大麻、MDMA、有機溶剤、覚せい剤、処方薬乱用、市販薬乱用の生涯経験について尋ねた。危険ドラッグについては過去1年経験について尋ねた。危険ドラッグ、大麻については使用回数も尋ねた。

その他の調査項目は、基本属性(年齢、性別、最終学歴、住まいなど)、飲酒・喫煙習慣、危険ドラッグ使用に関連する項目(周囲の使用者、指定薬物制度の理解、使用回数、入手方法、使用場所、使用に伴う健康被害、医療施設への受診)、危険ドラッグ以外の薬物使用経験、薬物依存に関する相談窓口の知識等である。

5. 統計解析

国籍別(日本人/外国人)および危険ドラッグ使用経験別(使用群/非使用群)にクロス集計を行い、横断的な実態を把握した。なお群間の有意差検定は、カテゴリカル変数についてはフィッシャーの正確確率法を、連続変数についてはt検定を用いた。また、2015年から2017年にかけての経年変化を分析した。年次間の有意差検定は、ピアソンのカイ二乗検定を用いた。

C. 研究結果

1. 危険ドラッグの生涯経験率

有効回答者553名のうち、59名に危険ドラッグ使用経験がみられ、生涯経験率は10.7%であった。日本人11.0%、外国人7.0%であり、群間に有意差は認められなかった。過去1年経験率は、0.5%にとどまった(表5)。

生涯経験率は減少傾向にあり、2015年(18.2%)、2016年(11.2%)と比較し、有意差が認められた($p<0.001$)(表8)(図2)。

2. 危険ドラッグの使用回数

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(表9)。

危険ドラッグを「10回以上」使用したという回答は、2015年(21.0%)、2016年(21.9%)に比べて増加している($p=0.274$)(表9)。

3. 危険ドラッグ使用による健康被害

危険ドラッグ使用による健康被害は、「少しだけ具合が悪くなった(19.7%)」、「具合が悪くなった(16.4%)」、「かなり具合が悪くなった(14.8%)」と続いた。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(表9)。

4. 危険ドラッグの入手経路・使用場所

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。使用場所は「自分の部屋(54.1%)」、「友人の部屋(21.3%)」、「車内(18.0%)」、「クラブ・バー・ライブハウス(18.0%)」、「路上・公園(16.4%)」と続いた。入手経路や使用場所について、経年変化は特に認められなかった(表9)。

5. 周囲の乱用状況

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($p<0.001$)。

6. 指定薬物制度の周知状況

指定薬物制度を知っているとする回答は全体の39.6%であり、危険ドラッグ使用群は非使用群よりも有意に周知率が高かった($p<0.001$)。2015年(50.7%)、2016年(50.8%)に比べて、有意に低下している($p<0.001$)。

7. 危険ドラッグ以外の薬物使用

危険ドラッグ以外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%であった。大麻の使用回数は、「1回から数回程度」が 19.7%。「数え切れないくらい」が 13.9%であった（表 5）。

危険ドラッグ以外の薬物の生涯経験率は、2015 年から 2017 年にかけて、いずれの薬物も有意な変化はみられなかった（表 8）。

D. 考察

1. 調査協力者の特徴

本研究では、「薬物使用に関する全国住民調査」¹⁾などの全国調査では得られない危険ドラッグ乱用状況を把握することを目的として、音楽系の野外イベントの来場者を対象としたオンライン調査を実施した。

500 名を超える来場者から回答を得ることができた背景には、スマートフォン等の携帯端末の普及率が高いこと、回答者にインセンティブ（音楽 CD の配布）があったこと、そして来場者への丁寧な主旨説明やコミュニケーションが背景にあったと考えられる。

回答者の基本属性を 2015 年、2016 年と比較したところ、性差、最終学歴、イベント参加回数、喫煙習慣には有意な差が認められなかった。しかし、参加者の平均年齢は 2015 年、2016 年に比べて若干高く、生活形態や飲酒習慣にも有意差がみられている（表 7）。

2. 危険ドラッグ使用率の減少

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。一般住民を対象とする「薬物使用に関する全国住民調査」においても、2013 年から 2015 年にかけて、危険ドラッグ使用者数の減少傾向が報告されている¹⁾。

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。

3. 反復使用者への対応

2015 年から 2017 年にかけて、危険ドラッグの入手経路や使用場所に大きな変化は認められなかったが、危険ドラッグの使用回数に着目すると、10 回以上使用する「反復使用者」が増加していることが示された。こうした「反復使用者」の中には、薬物依存状態が疑われる使用者も含まれるかもしれない。また、危険ドラッグ使用に伴って、救急病院や精神科を受診した経験を持つ者もいることが確認された。

4. 研究の限界と利点

本研究は、音楽系の野外イベントの来場者を対象とした実態調査である。応募法による有意抽出であるため、調査への参加を希望した者だけの情報しか得られていないという限界がある。そのため、イベントに来場したが、調査に協力が得られなかった者や、イベントにそもそも来場していない者の実態を把握することはできない。

しかし、「薬物使用に関する全国住民調査」などの全国調査では得られない危険ドラッグ乱用状況の効率良く把握するとともに、ダルクなどの民間支援団体に関するパンフレットや、依存症の理解を促進するための啓発資材も併せて配布することができた。

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。

E. 結論

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。

F. 参考文献

1. 嶋根卓也, 大曲めぐみ, 和田清, 邱冬梅: 薬物使用に関する全国住民調査. 平成 27 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「危険ドラッグを含む薬物乱用・依存状況の実態把握と薬物依存症者の社会復帰に向けた支援に関する研究(研究代表者: 嶋根卓也)」分担研究報告書, pp7-166, 2016.
2. 嶋根卓也, 大曲めぐみ, 北垣邦彦, 立森久照, 邱冬梅, 和田清: 飲酒・喫煙・薬物乱用についての全国中学生意識・実態調査. 平成 28 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「危険ドラッグを含む薬物乱用・依存状況の実態把握と薬物依存症者の社会復帰に向けた支援に関する研究(研究代表者: 嶋根卓也)」総括: 分担研究報告書. pp15-74, 2017.
3. 松本俊彦, 伊藤翼, 高野歩, 谷淵由布子, 船田大輔, 立森久照: 全国の精神科医療施設

における薬物関連精神疾患の実態調査. 平成 28 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「危険ドラッグを含む薬物乱用・依存状況の実態把握と薬物依存症者の社会復帰に向けた支援に関する研究(研究代表者: 嶋根卓也)」総括: 分担研究報告書, pp101-136, 2017.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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)
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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・アデクション医学会学術総会, 神奈川, 2017.9.9.


H. 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。

One Love Online
Stay away from chemicals
ハーブという名の「ケミカル」

1 → 2 → 3 now → 4 → 5 → 6

危険ドラッグとは、規制対象になっている薬物の化学構造式の一部を変更することで、法規制から逃れようとして作られた合成薬物の総称を指す言葉です。「合法ハーブ」といった名称で売られていることがあります。東京池袋で発生した危険ドラッグによる自動車暴走の死亡事故は私たちの記憶に新しいと思います。



Q15あなたの友人や知人で、危険ドラッグを使っている人は何人くらいいると思いますか？

- 5人以上いると思う
- 3~4人いると思う
- 1~2人いると思う
- 1人もいないと思う
- わからない・知らない

Q16危険ドラッグ対策の一つである「指定薬物」という制度を知っていますか？

- 1 知らない
- 2 知っている

Q17あなたは、今までに一回でも危険ドラッグを使ったことがありますか？
※危険ドラッグ使用の事実を知ったとしても、私たちが警察等に通報することはしませんし、そのような通報義務がないことも確認済みです。*必須

- 1 一度も使ったことがない
- 2 使ったことがある

▶ 次へ

前のページへ戻る

※ブラウザの戻るボタンは使用しないでください。

(C) ONE LOVE ONLINE

One Love Online
Stay away from chemicals
ハーブという名の「ケミカル」

1 → 2 → 3 → 4 now → 5 → 6

Q18あなたはこの1年間に危険ドラッグを使いましたか？

- 1 この一年以内は使ってない
- 2 一年以内に使った

Q19これまでに何回くらい危険ドラッグを使ったことがありますか？

- 1 1回だけ
- 2 2回~5回
- 3 6回~9回
- 4 10回以上

Q20危険ドラッグの入手方法で、当てはまるものをすべてお選びください。(複数回答可)

- 1 友人や知人からもらった
- 2 恋人(彼氏・彼女)からもらった
- 3 家族(親、きょうだい)からもらった
- 4 店で購入した
- 5 デリバリー販売(宅配)
- 6 インターネットで購入した
- 7 その他の入手方法

Q21危険ドラッグを使ったことがある場所・状況で、当てはまるものをすべてお選びください。(複数回答可)

- 1 自分の部屋で
- 2 友達や恋人の部屋で
- 3 車内で
- 4 トイレで
- 5 漫画喫茶・カラオケで
- 6 クラブ・バー・ライブハウスで
- 7 ホテル・ラブホテルで
- 8 セックスする時に
- 9 路上・公園で
- 10 いずれも当てはまらない

図 1. 調査画面の一部

表 1. 国籍別にみた対象者の基本属性

	国籍			p-value
	日本人	外国人	合計	
	n=510	n=43	n=553	
	n (%)	n (%)	n (%)	
性別				0.421
男性	293 (57.5)	28 (65.1)	321 (58.0)	
女性	217 (42.5)	15 (34.9)	232 (42.0)	
平均年齢	35.7	35.4	35.7	0.9
最終学歴				<0.001
中学校	47 (9.2)	0 (0.0)	47 (8.5)	
高等学校	179 (35.1)	4 (9.3)	183 (33.1)	
専門学校・高専	99 (19.4)	1 (2.3)	100 (18.1)	
短大・大学	162 (31.8)	24 (55.8)	186 (33.6)	
大学院	15 (2.9)	14 (32.6)	29 (5.2)	
生活形態				<0.001
一人暮らし	104 (20.4)	25 (58.1)	129 (23.3)	
家族と同居	377 (73.9)	16 (37.2)	393 (71.1)	
恋人・友人・知人と同居	23 (4.5)	1 (2.3)	24 (4.3)	
その他	5 (1.0)	1 (2.3)	6 (1.1)	
イベント参加回数				0.574
初めて	229 (44.9)	16 (37.2)	245 (44.3)	
2回目	63 (12.4)	5 (11.6)	68 (12.3)	
3回目以上	217 (42.5)	22 (51.2)	239 (43.2)	

* p-value for Fisher's exact test

表 2. 危険ドラッグ使用別にみた対象者の基本属性

	危険ドラッグ使用			p-value
	非使用群	使用群	合計	
	n=494	n=59	n=553	
	n (%)	n (%)	n (%)	
性別				0.001
男性	275 (55.7)	46 (78.0)	321 (58.0)	
女性	219 (44.3)	13 (22.0)	232 (42.0)	
平均年齢	35.8	34.9	35.7	0.477
最終学歴				0.086
中学校	38 (7.7)	9 (15.3)	47 (8.5)	
高等学校	160 (32.4)	23 (39.0)	183 (33.1)	
専門学校・高専	91 (18.4)	9 (15.3)	100 (18.1)	
短大・大学	173 (35.0)	13 (22.0)	186 (33.6)	
大学院	26 (5.3)	3 (5.1)	29 (5.2)	
生活形態				0.082
一人暮らし	110 (22.3)	19 (32.2)	129 (23.3)	
家族と同居	359 (72.7)	34 (57.6)	393 (71.1)	
恋人・友人・知人と同居	19 (3.8)	5 (8.5)	24 (4.3)	
その他	5 (1.0)	1 (1.7)	6 (1.1)	
イベント参加回数				0.061
初めて	225 (45.5)	20 (33.9)	245 (44.3)	
2回目	64 (13.0)	4 (6.8)	68 (12.3)	
3回目以上	204 (41.3)	35 (59.3)	239 (43.2)	

* p-value for Fisher's exact test

表 3. 国籍別にみた対象者の薬物使用に関する意識・知識

	国籍			合計	p-value
	日本人	外国人			
	n=510 n (%)	n=43 n (%)	n=553 n (%)		
薬物使用に対する考え					
違法・合法に関わらず薬物は規制すべき	196 (38.4)	14 (32.6)	210 (38.0)	0.082	
合法的なものは個人の判断に任せるべき	154 (30.2)	7 (16.3)	161 (29.1)	0.021	
違法・合法に関わらず個人の判断に任せるべき	36 (7.1)	6 (14.0)	42 (7.6)	0.020	
大麻など植物由来のものは規制すべきではない	117 (22.9)	11 (25.6)	128 (23.1)	0.077	
大麻など植物由来のものであっても規制すべき	20 (3.9)	4 (9.3)	24 (4.3)	0.021	
薬物に対する日本の取り締まりは厳しすぎる	39 (7.6)	12 (27.9)	51 (9.2)	<0.001	
薬物に対する日本の取り締まりは甘すぎる	42 (8.2)	1 (2.3)	43 (7.8)	0.035	
いずれも当てはまらない	39 (7.6)	6 (14.0)	45 (8.1)	0.024	
指定薬物制度				0.008	
知らない	293 (57.5)	35 (81.4)	328 (59.3)		
知っている	211 (41.4)	8 (18.6)	219 (39.6)		
ギャンブル依存に対する知識				<0.001	
あり	444 (87.1)	8 (18.6)	452 (81.7)		
なし	56 (11.0)	30 (69.8)	86 (15.6)		
知っている支援機関・団体					
ダルク	244 (47.8)	3 (7.0)	247 (44.7)	<0.001	
保健所	162 (31.8)	13 (30.2)	175 (31.6)	0.011	
ナルコティクス・アノニマス (NA)	14 (2.7)	6 (14.0)	20 (3.6)	<0.001	
アルコールクス・アノニマス (AA)	20 (3.9)	13 (30.2)	33 (6.0)	<0.001	
断酒会	52 (10.2)	0 (0.0)	52 (9.4)	0.001	
精神保健福祉センター	93 (18.2)	7 (16.3)	100 (18.1)	0.011	
いずれも知らない	166 (32.5)	19 (44.2)	185 (33.5)	0.001	
危険ドラッグを使用する友人・知人				0.447	
5人以上	37 (7.3)	3 (7.0)	40 (7.2)		
3~4人	23 (4.5)	1 (2.3)	24 (4.3)		
1~2人	51 (10.0)	8 (18.6)	59 (10.7)		
0人	170 (33.3)	10 (23.3)	180 (32.5)		
わからない	227 (44.5)	21 (48.8)	248 (44.8)		
依存症の支援を必要としている人の存在				0.073	
いる	70 (13.7)	4 (9.3)	74 (13.4)		
いない	257 (50.4)	25 (58.1)	282 (51.0)		

* p-value for Fisher's exact test

表 4. 危険ドラッグ使用別にみた対象者の薬物使用に関する意識・知識

	危険ドラッグ使用		合計		p-value
	非使用群	使用群			
	n=494 n (%)	n=59 n (%)	n=553 n (%)		
薬物使用に対する考え					
違法・合法に関わらず薬物は規制すべき	202 (40.9)	8 (13.6)	210 (38.0)		<0.001
合法的なものは個人の判断に任せるべき	148 (30.0)	13 (22.0)	161 (29.1)		0.297
違法・合法に関わらず個人の判断に任せるべき	33 (6.7)	9 (15.3)	42 (7.6)		0.050
大麻など植物由来のものは規制すべきではない	103 (20.9)	25 (42.4)	128 (23.1)		0.001
大麻など植物由来のものであっても規制すべき	23 (4.7)	1 (1.7)	24 (4.3)		0.393
薬物に対する日本の取り締まりは厳しすぎる	40 (8.1)	11 (18.6)	51 (9.2)		0.026
薬物に対する日本の取り締まりは甘すぎる	40 (8.1)	3 (5.1)	43 (7.8)		0.501
いずれも当てはまらない	42 (8.5)	3 (5.1)	45 (8.1)		0.509
指定薬物制度					<0.001
知らない	307 (62.1)	21 (35.6)	328 (59.3)		
知っている	181 (36.6)	38 (64.4)	219 (39.6)		
ギャンブル依存に対する知識					0.319
あり	407 (82.4)	45 (76.3)	452 (81.7)		
なし	73 (14.8)	13 (22.0)	86 (15.6)		
知っている支援機関・団体					
ダルク	215 (43.5)	32 (54.2)	247 (44.7)		0.187
保健所	162 (32.8)	13 (22.0)	175 (31.6)		0.075
ナルコティクス・アノニマス (NA)	15 (3.0)	5 (8.5)	20 (3.6)		0.060
アルコールリクス・アノニマス (AA)	26 (5.3)	7 (11.9)	33 (6.0)		0.062
断酒会	45 (9.1)	7 (11.9)	52 (9.4)		0.325
精神保健福祉センター	87 (17.6)	13 (22.0)	100 (18.1)		0.321
いずれも知らない	168 (34.0)	17 (28.8)	185 (33.5)		0.275
危険ドラッグを使用する友人・知人					0.000
5人以上	28 (5.7)	12 (20.3)	40 (7.2)		
3~4人	19 (3.8)	5 (8.5)	24 (4.3)		
1~2人	47 (9.5)	12 (20.3)	59 (10.7)		
0人	172 (34.8)	8 (13.6)	180 (32.5)		
わからない	226 (45.7)	22 (37.3)	248 (44.8)		
依存症の支援を必要としている人の存在					0.116
いる	60 (12.1)	14 (23.7)	74 (13.4)		
いない	255 (51.6)	27 (45.8)	282 (51.0)		

* p-value for Fisher's exact test

表 5. 国籍別にみた対象者の飲酒・喫煙・薬物使用行動

	国籍			p-value
	日本人	外国人	合計	
	n=510 n (%)	n=43 n (%)	n=553 n (%)	
エナジードリンク摂取頻度				0.017
飲まない	181 (35.5)	25 (58.1)	206 (37.3)	
時々飲む	311 (61.0)	16 (37.2)	327 (59.1)	
毎日飲む	16 (3.1)	2 (4.7)	18 (3.3)	
飲酒習慣				0.006
飲まない	94 (18.4)	12 (27.9)	106 (19.2)	
毎日飲む	153 (30.0)	4 (9.3)	157 (28.4)	
喫煙習慣				0.001
吸わない	295 (57.8)	34 (79.1)	329 (59.5)	
時々吸う	35 (6.9)	3 (7.0)	38 (6.9)	
毎日吸う	174 (34.1)	4 (9.3)	178 (32.2)	
使用しているタバコ種別				
紙巻きタバコ	157 (30.8)	6 (14.0)	163 (29.5)	0.048
加熱式タバコ	45 (8.8)	2 (4.7)	47 (8.5)	0.632
電子タバコ	13 (2.5)	2 (4.7)	15 (2.7)	0.430
葉巻	6 (1.2)	1 (2.3)	7 (1.3)	0.520
その他	7 (1.4)	1 (2.3)	8 (1.4)	0.558
薬物使用経験				
危険ドラッグ	56 (11.0)	3 (7.0)	59 (10.7)	0.607
危険ドラッグ(過去1年間)	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.5)	0.230
大麻	165 (32.4)	21 (48.8)	186 (33.6)	0.080
大麻(1回から数回程度)	97 (19.0)	12 (27.9)	109 (19.7)	
大麻(数え切れないくらい)	68 (13.3)	9 (20.9)	77 (13.9)	
MDMA	41 (8.0)	2 (4.7)	43 (7.8)	0.156
有機溶剤	48 (9.4)	0 (0.0)	48 (8.7)	0.014
覚せい剤	41 (8.0)	0 (0.0)	41 (7.4)	0.022
処方薬乱用	38 (7.5)	0 (0.0)	38 (6.9)	0.034
市販薬乱用	23 (4.5)	1 (2.3)	24 (4.3)	0.177
その他	17 (3.3)	2 (4.7)	19 (3.4)	0.132

* p-value for Fisher's exact test

表 6. 危険ドラッグ使用別にみた対象者の飲酒・喫煙・薬物使用行動

	危険ドラッグ使用			合計	p-value
	非使用群	使用群			
	n=494 n (%)	n=59 n (%)	n=553 n (%)		
エナジードリンク摂取頻度					0.77
飲まない	192 (38.9)	14 (23.7)	206 (37.3)		
時々飲む	285 (57.7)	42 (71.2)	327 (59.1)		
毎日飲む	15 (3.0)	3 (5.1)	18 (3.3)		
飲酒習慣					0.037
飲まない	99 (20.0)	7 (11.9)	106 (19.2)		
毎日飲む	132 (26.7)	25 (42.4)	157 (28.4)		
喫煙習慣					<0.001
吸わない	309 (62.6)	20 (33.9)	329 (59.5)		
時々吸う	30 (6.1)	8 (13.6)	38 (6.9)		
毎日吸う	147 (29.8)	31 (52.5)	178 (32.2)		
使用しているタバコ種別					
紙巻きタバコ	132 (26.7)	31 (52.5)	163 (29.5)		<0.001
加熱式タバコ	41 (8.3)	6 (10.2)	47 (8.5)		0.192
電子タバコ	12 (2.4)	3 (5.1)	15 (2.7)		0.062
葉巻	4 (0.8)	3 (5.1)	7 (1.3)		0.014
その他	8 (1.6)	0 (0.0)	8 (1.4)		0.237
薬物使用経験					
大麻	138 (27.9)	48 (81.4)	186 (33.6)		<0.001
大麻(1回から数回程度)	91 (18.4)	18 (30.5)	109 (19.7)		
大麻(数え切れないくらい)	47 (9.5)	30 (50.8)	77 (13.9)		
MDMA	18 (3.6)	25 (42.4)	43 (7.8)		<0.001
有機溶剤	31 (6.3)	17 (28.8)	48 (8.7)		<0.001
覚せい剤	17 (3.4)	24 (40.7)	41 (7.4)		<0.001
処方薬乱用	19 (3.8)	19 (32.2)	38 (6.9)		<0.001
市販薬乱用	12 (2.4)	12 (20.3)	24 (4.3)		<0.001
その他	6 (1.2)	13 (22.0)	19 (3.4)		<0.001

* p-value for Fisher's exact test

表 7. 基本属性および飲酒・喫煙習慣の経年変化(2015年～2017年)

	調査実施年			p-value
	2015年	2016年	2017年	
	n=661 n (%)	n=608 n (%)	n=553 n (%)	
性別				0.048
男性	337 (51.0)	330 (54.3)	321 (58.0)	
女性	324 (49.0)	278 (45.7)	232 (42.0)	
平均年齢(歳)	32.7	34.2	35.7	<0.001
最終学歴				0.336
中学校	65 (9.8)	53 (8.7)	47 (8.5)	
高等学校	224 (33.9)	194 (31.9)	183 (33.1)	
専門学校・高専	119 (18.0)	125 (20.6)	100 (18.1)	
短大・大学	228 (34.5)	213 (35.0)	186 (33.6)	
大学院	17 (2.6)	15 (2.5)	29 (5.2)	
生活形態				<0.001
一人暮らし	172 (26.0)	159 (26.2)	129 (23.3)	
家族と同居	397 (60.1)	394 (64.8)	393 (71.1)	
恋人・友人・知人と同居	79 (12.0)	42 (6.9)	24 (4.3)	
その他	11 (1.7)	10 (1.6)	6 (1.1)	
イベント参加回数				0.330
初めて	332 (50.2)	283 (46.5)	245 (44.3)	
2回目	88 (13.3)	83 (13.7)	68 (12.3)	
3回目以上	239 (36.2)	241 (39.6)	239 (43.2)	
飲酒習慣				0.004
飲まない	94 (14.2)	80 (13.2)	106 (19.2)	
時々飲む	339 (51.3)	327 (53.8)	290 (52.4)	
毎日飲む	223 (33.7)	192 (31.6)	157 (28.4)	
喫煙習慣				0.592
吸わない	375 (56.7)	362 (59.5)	329 (59.5)	
時々吸う	51 (7.7)	44 (7.2)	38 (6.9)	
毎日吸う	231 (34.9)	198 (32.6)	178 (32.2)	

* p-value for Pearson's chi-squared test

表 8. 薬物使用および薬物関連項目の経年変化(2015年～2017年)

	調査実施年			p 値
	2015 年	2016 年	2017 年	
	n=661 n (%)	n=608 n (%)	n=553 n (%)	
危険ドラッグを使用する友人・知人				<0.001
5人以上	77 (11.6)	26 (4.3)	40 (7.2)	
3～4人	40 (6.1)	20 (3.3)	24 (4.3)	
1～2人	66 (10.0)	55 (9.0)	59 (10.7)	
0人	237 (35.9)	264 (43.4)	180 (32.5)	
わからない	239 (36.2)	239 (39.3)	248 (44.8)	
指定薬物制度				<0.001
知らない	323 (48.9)	292 (48.0)	328 (59.3)	
知っている	335 (50.7)	309 (50.8)	219 (39.6)	
薬物使用に対する考え				
違法・合法に関わらず薬物は規制すべき	328 (49.6)	295 (48.5)	210 (38.0)	<0.001
合法的なものは個人の判断に任せるべき	137 (20.7)	153 (25.2)	161 (29.1)	0.004
違法・合法に関わらず個人の判断に任せるべき	59 (8.9)	23 (3.8)	42 (7.6)	0.002
大麻など植物由来のものは規制すべきではない	191 (28.9)	169 (27.8)	128 (23.1)	0.064
大麻など植物由来のものであっても規制すべき	39 (5.9)	30 (4.9)	24 (4.3)	0.290
薬物に対する日本の取り締まりは厳しすぎる	45 (6.8)	38 (6.3)	51 (9.2)	0.103
薬物に対する日本の取り締まりは甘すぎる	74 (11.2)	77 (12.7)	43 (7.8)	0.025
いずれも当てはまらない	36 (5.4)	35 (5.8)	45 (8.1)	0.100
薬物使用経験				
危険ドラッグ	120 (18.2)	68 (11.2)	59 (10.7)	<0.001
大麻	228 (35.0)	185 (31.1)	186 (33.6)	0.327
MDMA	38 (5.7)	27 (4.4)	43 (7.8)	0.123
有機溶剤	39 (5.9)	32 (5.3)	48 (8.7)	0.105
覚せい剤	41 (6.3)	38 (6.4)	41 (7.5)	0.655
処方薬乱用	32 (4.8)	22 (3.6)	38 (6.9)	0.095
市販薬乱用	20 (3.0)	19 (3.1)	24 (4.3)	0.492
その他	18 (2.7)	11 (1.8)	19 (3.4)	0.340
いずれも使ったことがない	406 (61.4)	388 (63.8)	443 (80.1)	0.000
知っている支援機関・団体				
精神保健福祉センター	130 (19.7)	80 (13.2)	100 (18.1)	0.008
保健所	214 (32.4)	167 (27.5)	175 (31.6)	0.100
ダルク (DARC)	170 (25.7)	272 (44.7)	247 (44.7)	<0.001

ナルコティクス・アノニマス 17 (2.6) 12 (2.0) 20 (3.6) 0.126

* p-value for Pearson's chi-squared test

表 9. 危険ドラッグ関連項目の経年変化 (2015 年～2017 年)

	調査実施年			p 値
	2015 年	2016 年	2017 年	
	n=124 n (%)	n=73 n (%)	n=61 n (%)	
危険ドラッグの使用回数				0.274
1 回だけ	40 (32.3)	26 (35.6)	21 (34.4)	
2 回～5 回	48 (38.7)	26 (35.6)	16 (26.2)	
6 回～10 回	9 (7.3)	3 (4.1)	2 (3.3)	
10 回以上	26 (21.0)	16 (21.9)	18 (29.5)	
危険ドラッグの入手経路				
友人や知人から	81 (65.3)	41 (56.2)	32 (52.5)	0.077
恋人(彼氏・彼女)から	8 (6.5)	3 (4.1)	2 (3.3)	0.108
家族(親、きょうだい)から	1 (0.8)	2 (2.7)	0 (0.0)	0.057
店で購入	31 (25.0)	23 (31.5)	18 (29.5)	0.078
デリバリー販売		1 (1.4)	5 (3.7)	0.162
インターネットで購入	7 (5.6)	9 (12.3)	3 (4.9)	0.033
その他の入手方法	12 (9.7)	8 (11.0)	9 (14.8)	0.084
危険ドラッグを使用した場所				
自分の部屋で	59 (47.6)	30 (41.1)	33 (54.1)	0.104
友達や恋人の部屋で	44 (35.5)	19 (26.0)	13 (21.3)	0.078
車内で	28 (22.6)	15 (20.5)	11 (18.0)	0.275
トイレで	6 (4.8)	5 (6.8)	5 (8.2)	0.206
漫画喫茶・カラオケで	5 (4.0)	0 (0.0)	4 (6.6)	0.053
クラブ・バー・ライブハウスで	15 (12.1)	17 (23.3)	11 (18.0)	0.046
ホテル・ラブホテルで	7 (5.6)	3 (4.1)	5 (8.2)	0.201
セックスする時に	13 (10.5)	6 (8.2)	7 (11.5)	0.257
路上・公園で	22 (17.7)	12 (16.4)	10 (16.4)	0.302
いずれも当てはまらない	9 (7.3)	9 (12.3)	6 (9.8)	0.165
危険ドラッグ使用による健康被害				0.543
一度もない	56 (45.2)	31 (42.5)	25 (41.0)	
少しだけ具合が悪くなったことがある	24 (19.4)	18 (24.7)	12 (19.7)	
具合が悪くなったことがある	18 (14.5)	11 (15.1)	10 (16.4)	
かなり具合が悪くなったことがある	24 (19.4)	11 (15.1)	9 (14.8)	
危険ドラッグ使用に伴う医療受診				0.074
一度もない	118 (95.2)	67 (91.8)	53 (86.9)	
救急病院を受診	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	

精神科を受診	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.6)
その他の診療科を受診	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.6)

* p-value for Pearson's chi-squared test

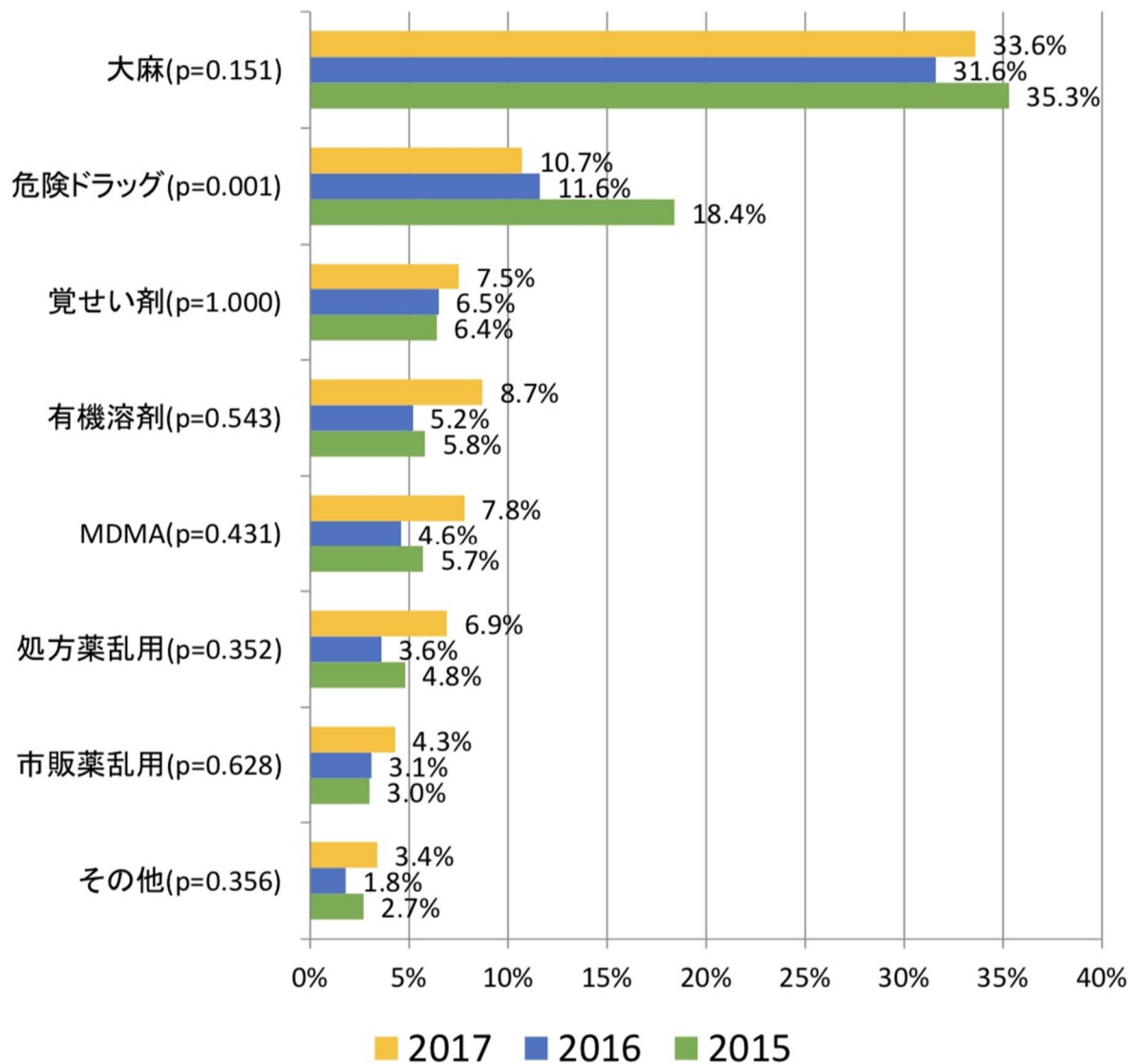


図 2. 各薬物の生涯経験率の経年変化 (2015-2017 年)

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Funada M.	Evaluation of harmful effects of new psychoactive substances: current status and issues.	日本薬理学雑誌	150	135-140	2017
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	335-341	2017
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	1493-1496	2017
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
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	48	809-815	2017
Misawa T, Tanaka K, Demizu Y, <u>Kurihara M</u>	Efficient synthesis of a multi-substituted diphenylmethane skeleton as a steroid mimetic.	Bioorg Med Chem Lett.	27	2590-2593	2017
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, <u>M. Kurihara</u> , S. Itoh, H. Saito, M. Naito;	Targeted Degradation of Proteins Localized in Subcellular Compartments by Hybrid Small Molecules	Mol. Pharmacol.,	91	159-166	2017
H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanak, M. Naito, <u>M. Kurihara</u> , Y. Demizu	Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic α,α -disubstituted amino acids as helical promoters	Bioorg Med. Chem.,	25	1846-2851	2017

K. Okitsu, T. Hattori, T. Misawa, T. Shoda, <u>M. Kurihara</u> , M. Naito, Y. Demizu	Development of a small hybrid molecule that mediates degradation of His-tag fused proteins	J. Med. Chem.	61	576-582	2017
Okitsu K, Misawa T, Shoda T, <u>Kurihara M</u> , Demizu Y.	Development of an ON/OFF switchable fluorescent probe targeting His tag fused proteins in living cells.	Bioorg Med Chem Lett	27	3417-3422	2017
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	48	809-815	2017
Kitamura, Y., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Machida, A., Nakamura, Y., Naito, N., Kanzaki, H., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> 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
Kim, M.S., Takahashi, T., Lee, J.Y., Miura, N., <u>Asanuma, M.</u> , Hwang, G.W. and Naganuma, A.	Identification of transcription factors activated by methylmercury in mouse brain.	Fundam. Toxicol. Sci.	4 (1)	37-39	2017
Tanaka, K., Sonoda, K. and <u>Asanuma, M.</u>	Effect of alteration of glutathione content on cell viability in α -synuclein-transfected SH-SY5Y cells.	Adv. Parkinson's Dis.	6	93-100	2017
Miyazaki, I. and <u>Asanuma, M.</u>	Therapeutic strategy of targeting astrocytes for neuroprotection in Parkinson's disease.	Curr. Pharm. Design	23 (33)	4936-4947	2017
Kohyama, E., Chikumoto, T., Furukawa, R., Kawashima, H., Tada, H., Nagaki, 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

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
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)	印刷中	2018
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	1433-1438	2017
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
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