

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 27-29 年度 総合研究報告書

平成 30 年 3 月

研究代表者：船田正彦

# 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 27～29 年度 総合研究報告書 [3 年間のまとめ] 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	-----	1
・平成 27～29 年度 分担研究報告書 [3 年間のまとめ]		
研究-1：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	-----	21
研究-2：コンピュータシミュレーションによる違法ドラッグの 有害性予測法に関する研究 栗原正明 (国際医療福祉大学)	-----	25
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)	-----	39
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)	-----	45
・3 年間の研究成果の刊行に関する一覧表	-----	49

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：H27-医薬 A-一般-002)

総合研究報告書 [3年間のまとめ]

## 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、多種類の化合物が流通している。既に、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、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、生体からの検出を目論み、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：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析】

流通している危険ドラッグの種類は多様化しており、有効かつ迅速な有害作用の評価法を構築することが望まれる。本研究では、長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物について行動薬理的解析と毒性評価を行い、化学構造との関連性について検討した。行動薬理的解析として、運動活性に対する影響を検討した。カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物において、運動促進作用が発現した。これらの運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制されることから、対象とした3系列の危険ドラッグはドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。マウス線条体の初代培養神経細胞において、チオフェン誘導体添加により細胞生存率は低下し細胞毒性が発現した。また、CHO- $\mu$ 細胞において、フェンタニル類似化合物添加により細胞生存率は低下し、細胞毒性が発現した。危険ドラッグの中枢興奮作用を推測する指標として、運動促進作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、培養細胞による細胞毒性の評価は、迅速な有害作用の評価に有用である。一方、危険ドラッグによって毒性の検出感度が異なることから、評価に使用する培養細胞の選択には注意を要すると考えられる。カチノン系化合物、チオフェン誘導体、フェンタニル類似化合物については、それぞれの化学構造からの危険性予測が可能であると考えられる。行動薬理的解析手法による中枢作用の評価と培養細胞による毒性評価から構成される解析システムは、有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。

[研究-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評価法の開発を行うことを目的とした。合成カンナビノイド、カチノン系化合物について、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、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。これらの結果から、危険ドラッグの有害性は、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作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、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と規制薬物を用いて検討した。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、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の水溶液、ドラッグ付着ハーブからの抽出液、ドラッグ入りアロマオイルからの抽出液、水溶性アロマに混じた8種の乱用ドラッグの MAO 阻害活性を測定した。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検出できた。また、アロマオイルに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性についても比較的高感度で検出することができた。しかし、ハーブからの抽出成分自体、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 活性検出系での発光量を抑制(約 50-60%)した。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の精神・神経毒性発現の蓋然性を簡便にスクリーニングする方法になる。ただし、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り、複数の評価系が必要となる。

[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]

本研究では、危険ドラッグの一つである合成カンナビノイド(SCs)の代謝プロファイルの解析と異性体を含む SCs の解析法の確立に関する研究を行った。代謝プロファイルの解析では、ヒト肝ミクロソーム(HLMs)を使用して種々の SCs の代謝物を LC-MS-IT-TOF を用いて解析した。その結果、5F-CUMYL-PINACA を含む SCs における第一相代謝反応物および第二相代謝反応物を見出すと共に、その構造と経時的生成推移からそれぞれの SCs の母化合物の消失速度および代謝物の生成速度を明らかにした。この結果とそれらの化学構造より、SCs の部分構造の違いが第一相代謝に影響を及ぼすことが示唆された。特に、フッ素官能基あるいは環状構造を持つ置換基の導入が代謝抵抗性の増大、すなわち、SCs としての生体作用の持続に関与していることが示唆された。また、カチノン誘導体と合成カンナビノイドの位置異性体の識別法を確立するために、それぞれの位置異性体を GC-MS および LC-MS に付し、保持時間及び質量スペクトルにおけるフラグメント特性を検討した。その結果、適切な測定機器と測定条件の設定により、規制薬物と位置異性体の識別が可能であることが明らかになった。今回確立した危険ドラッグおよびその代謝物、位置異性体の検出技術は、今後の危険ドラッグの法的規制の迅速化や摂取者における摂取物の識別にも極めて重要である。

#### [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、使用に伴う健康被害などを明らかにするとともに、危険ドラッグ使用経験率等の推移（2015年～2017年）について比較検討した。[方法] 音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯端末を用いたオンライン調査を実施した。有効回答数は、2015年661名、2016年608名、2017年553名であった。[結果] 危険ドラッグの生涯経験率は、2015年(18.4%)、2016年(11.2%)、2017年(10.7%)と有意な減少傾向が観察された。これまでの使用回数を「10回以上」とする者が、2015年(21.0%)、2016年(21.9%)、2017年(29.5%)と増加傾向にあった。危険ドラッグ使用により、かなり具合が悪くなった者や、救急病院や精神科を受診した者もみられた。指定薬物制度の周知率は、2015年(50.7%)、2016年(50.8%)、2017年(39.6%)と低下した。[考察] 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。猛威を振った危険ドラッグ問題が一段落したと考えられる。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が考えられる。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、薬物依存症の相談・支援に関する情報を提供していくことは、再乱用防止（特に二次予防）の観点から重要である。[結論] 本研究により、全国調査では得られない危険ドラッグ乱用実態の詳細を得ることができた。2015年から2017年にかけての経年変化を踏まえると、危険ドラッグ問題は終息に向かいつつあると考えられるが、危険ドラッグ乱用防止に対する予防啓発や、危険ドラッグ使用者に対する再乱用防止対策を引き続き推進する必要がある。

#### 結論：

(1) 本研究から、カチノン系化合物と同様に、チオフェン誘導体、フェンタニル類似化合物については、それぞれの化学構造からの危険性予測が可能であると考えられる。チオフェン誘導体、フェンタニル類似化合物について、そ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。危険ドラッグについて、行動薬理学的手法による中枢作用の評価と培養細胞による毒性評価から構成される解析システムは、有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。(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、危険ドラッグの包括規制の範囲を決める評価法の開発を行った。危険ドラッグの有害作用は、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方法で予測できることが明らかになった。(3) 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見られる。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

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。

#### 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、

本研究では、合成カンナビノイド、カチノン系化合物、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、有害作用について検討した。同様に、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、危険ドラッグの包括規制の範囲を決める評価法の開発を行った。

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、危険ドラッグとして流通拡大が懸念される合成カンナビノイド、カチノン系化合物、フェンタニル類似化合物について、有害作用を解析した。こうした危険ドラッグ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。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: 危険ドラッグの有害作用予測: 構造活性相関に関する解析]

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

[目的] 危険ドラッグの流通は大きな社会問題である。流通している危険ドラッグの種類は多様化しており、有効かつ迅速な有害作用の評価法を構築することが望まれる。本研究では、カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェ

ンタニル類似化合物について、その有害作用と化学構造の関連性について検討した。

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

[結果] カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物において、運動促進作用が発現した。これらの運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制されることから、対象とした 3 系列の危険ドラッグはドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。マウス線条体の初代培養神経細胞において、チオフェン誘導体添加により細胞生存率は低下し細胞毒性が発現した。また、CHO- $\mu$  細胞において、フェンタニル類似化合物添加により細胞生存率は低下し、細胞毒性が発現した。

[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

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った。カチノン系、合成カンナビノイド系化合物の活性予測を行った。方法は QSAR 法を用いた。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プログラムにより MOE に搭載されている全ての 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。それぞれ、適切な QSAR モデルを構築できた。また、今後重要となる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。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。最も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。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。

[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

[目的] 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作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、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と規制薬物を用いて検討した。

[方法] 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、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の水溶液、ドラッグ付着ハーブからの抽出液、ドラッグ入りアロマオイルからの抽出液、水溶性アロマに混じた 8 種の乱用ドラッグの MAO 阻害活性を測定した。

[結果] 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検出できた。また、アロマオイルに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性についても比較的高感度で検出することができた。しかし、ハーブから

の抽出成分自体、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 活性検出系での発光量を抑制 (約 50-60%) した。

[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

[目的] 大きな社会問題となっている危険ドラッグの蔓延を抑制するには、的確な測定技術の確立とその危険性の予測が重要である。そこで、本研究では、危険ドラッグの一つである合成カンナビノイド (SCs) の代謝プロファイルの解析と異性体を含む SCs の解析法の確立に関する研究を行った。

[方法] 代謝プロファイルの解析では、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) を用いて種々の SCs の代謝物を生成し、その代謝物の構造の決定と生成の経時的推移を LC-MS-IT-TOF を用いて解析した。

[結果] 5F-CUMYL-PINACA を含む SCs における第一相代謝反応物および第二相代謝反応物を見出すと共に、その構造と経時的生成推移からそれぞれの SCs の母化合物の消失速度および代謝物の生成速度を明らかにした。この結果とそれらの化学構造より、SCs の部分構造の違いが第一相代謝に影響を及ぼすことが示唆された。特に、フッ素官能基あるいは環状構造を持つ置換基の導入が代謝抵抗性の増大、すなわち、SCs としての生体作用の持続に関与していることが示唆された。また、カチノン誘導体と合成カンナビノイドの位置異性体の識別法を確立するために、それぞれの位置異性体を GC-MS および LC-MS に付し、保持時間及び質量スペクトルにおけるフラグメント特性を検討した。その結果、測定機器と設定 (分離カラム、プリカーサイオン、コリジョンエネルギーの選択等) の適切な選択により、規制薬物と位置異性体の

識別が可能となり、市中製品からの検出も可能であることが明らかになった。

[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

[緒言] 「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] 音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯端末を用いたオンライン調査を実施した。有効回答数は、2015年661名、2016年608名、2017年553名であった。主な調査項目としては、危険ドラッグの生涯経験率、入手経路、使用場所、使用に伴う健康被害、指定薬物制度の周知状況などである。

[結果] 危険ドラッグの生涯経験率は、2015年（18.4%）、2016年（11.2%）、2017年（10.7%）と有意な減少傾向が観察されたが、大麻や覚せい剤など他の薬物はいずれも有意な変化は認められなかった。これまでの使用回数を「10回以上」とする者が、2015年（21.0%）、2016年（21.9%）、2017年（29.5%）と増加傾向にあった。主な入手経路は「友人・知人から」であり、「自分の部屋」や「友人や恋人の部屋」で使用する者が多かった。危険ドラッグ使用により、かなり具合が悪くなった者や、救急病院や精神科を受診した者もみられた。指定薬物制度の周知率は、2015年（50.7%）、2016年（50.8%）、

2017年（39.6%）と低下した。

## C. 考察

### 1. 危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析

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

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

### 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評価法の開発を行うことを目的とした。合成カンナビノイド、カチノン系化合物について、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、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。これらの結果から、危険ドラッグの有害性は、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

本研究で用いた発光性 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、ハーブに付着したドラッグ、アロマオイル、水溶性アロマに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性の測定を試みた。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、ハーブからの抽出成分自体、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、本検討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必要となる。

### 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

本研究では SCs の *in vitro* 代謝物評価系の確立および、代謝プロファイルの解明を行った。その結果、複数の SCs に関して、それぞれの構造に特異的な代謝挙動や、予測代謝経路、代謝半減期を明らかにした。また、SCs の異性体識別技術を開発、規制薬物を同定する方法を確立した。今後は、HLMs を用いた評価系によって、さらに様々な SCs の代謝様式を明らかにし、新規な SCs 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等を進める予定である。

### 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

本調査より、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が考えられる。野外イベントを通じた危険ドラッグ使用者に対する再乱用防止対策(特に二次予防)も重要である

### 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。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い、危険ドラッグの包括規制の範囲を決める評価法の開発を行った。危険ドラッグの有害作用は、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方法で予測できることが明らかになった。

危険ドラッグ検出法として、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) 船田正彦：危険ドラッグおよび依存性薬物の自動車運転に及ぼす影響。臨床精神薬理, 18: 571-576, 2015. 船田正彦：危険ドラッグの薬物依存性と細胞毒性：基礎研究から探るその正体。YAKUGAKU ZASSHI, 136, 65-72, 2016.
- 2) Kaizaki-Mitsumoto A, Noguchi N, Yamaguchi S, Odanaka Y, Matsubayashi S, Kumamoto H, Fukuhara K, Funada M, Wada K, Numazawa S., Three 25-NBOMe-type drugs, three other phenethylamine-type drugs (25I-NBMD, RH34, and escaline), eight cathinone derivatives, and a phencyclidine analog MMXE, newly identified in ingredients of drug products before they were sold on the drug market. Forensic Toxicol 34:108-114, 2016.
- 3) Funada M., Evaluation of harmful effects of new psychoactive substances: current status and issues. 日本薬理学雑誌. 150(3): 135-140, 2017.
- 4) Kaizaki-Mitsumoto A, Hataoka K, Funada M, Odanaka Y, Kumamoto H, Numazawa S., Pyrolysis of UR-144, a synthetic cannabinoid, augments an affinity to human CB1 receptor and cannabimimetic effects in mice. J Toxicol Sci, 42(3): 335-341, 2017.
- 5) 船田正彦, 大澤美佳, 岩野さやか, 富山健一: ポスト「危険ドラッグ」は何か? 精神科治療学 32(11): 1493-1496, 2017.

- 6) Funada, M., Takebayashi-Ohsawa, M., Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicology and applied pharmacology*, 338:1-8, 2018.
- 7) 栗原正明, 危険ドラッグ規制の戦略, 日本薬理学会雑誌, 146, 315-320(2015)
- 8) T. Shoda, M. Kato, R. Harada, T. Fujisato, K. Okuhira, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara; Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators; *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 3091-3096(2015)
- 9) Y. Demizu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, and M. Kurihara; Topological Study of the Structures of Heterochiral Peptides Containing Equal Amounts of l-Leu and d-Leu; *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 8597-603.
- 10) Misawa, T, Yorioka, M, Demizu, Y, Noguchi-Yachide, T, Ohoka, N, Kurashima-Kinoshita, M, Motoyoshi, H, Nojiri, H, Kittaka, A, Makishima, M, Naito, M, Kurihara, M., Effects of alkyl side chains and terminal hydrophilicity on vitamin D receptor (VDR) agonistic activity based on the diphenylpentane skeleton. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25, 5362-5366 (2015)
- 11) Demizu Y, Misawa T, Nagakubo T, Kanda Y, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M.: Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 4132-4138 (2015)
- 12) T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N. Yamagata, M. Kurihara; Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 1055-1061 (2015)
- 13) Y. Demizu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides; *Chem. Pharm. Bull.* 63, 218-224 (2015)
- 14) H. Yamashita; Y. Demizu; T. Misawa; T. Shoda; M. Kurihara; Synthesis of a bis-cationic $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides; *Tetrahedron*, 71, 2241-2245(2015)
- 15) 栗原正明, インシリコによる活性 (毒性) 予測法の応用 - 危険ドラッグの包括規制、変異原生の予測 - 産業医学レビュー, 29, 111-119 (2016)
- 16) Shoda, T., Kato, M., Fujisato, T., Misawa, T., Demizu, Y., Inoue, H., Naito, M., Kurihara, M.; Synthesis and evaluation of raloxifene derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 2914-2919.
- 17) Demizu, Y., Ohoka, N., Nagakubo, T., Yamashita, H., Misawa, T., Okuhira, K., Naito, M., Kurihara, M.; Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 2655-2658.
- 18) Demizu Y, Shibata N, Hattori T, Ohoka N, Motoi H, Misawa T, Shoda T, Naito M, Kurihara M.; Development of BCR-ABL degradation inducers via the conjugation of an imatinib derivative and a cIAP1 ligand. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 4865-4869.
- 19) Shoda T, Kato M, Fujisato T, Demizu Y, Inoue H, Naito M, Kurihara M.; Tamoxifen and fulvestrant hybrids showed potency as selective estrogen receptor down-regulators. *Med. Chem.*, 2016, 12, (E-pub ahead of print), DOI: 10.2174/1573406412666160805101408
- 20) 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.
- 21) 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.

- 22) 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.
- 23) H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu; Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids as helical promoters. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 1846–1851.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.
- 27) 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.
- 28) Eto R, Oba M, Ueda A, Uku T, Doi M, Matsuo Y, Tanaka T, Demizu Y, Kurihara M, Tanaka M.; Diastereomeric Right- and Left-Handed Helical Structures with Fourteen  $\text{C}$ -Chiral Centers. *Chemistry.* 2017, 23, 18120-18124.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017, 27, 3950-3953.
- 32) Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y., Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., Asanuma, M., Toyokuni, S., Mochizuki, H., Uchiyama, Y., Hattori, N. and Iwai, K.: Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration. *Neurosci. Lett.*, 588: 29-35, 2015. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.052.
- 33) Murakami, S., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Asanuma, M.: Long-term systemic exposure to rotenone induces central and peripheral pathology of Parkinson's disease in mice. *Neurochem. Res.*, 40(6): 1165-1178, 2015. doi: 10.1007/s11064-015-1577-2.
- 34) Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Kawai, T., Machida, A., Kanazaki, H., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sando, T.: Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behav. Brain Res.*, 292: 184-193, 2015. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.007.
- 35) Miyazaki, I., Murakami, S., Torigoe, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in parkinsonian model mice. *J. Neurochem.*, 136(1): 194-204, 2016. doi: 10.1111/jnc.13405.
- 36) Sasaki, T., Liu, K., Agari, T., Yasuhara, T.,

- Morimoto, J., Okazaki, M., Takeuchi, H., Toyoshima, A., Sasada, S., Shinko, A., Kondo, A., Kameda, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Borlongan, C.V., Nishibori, M. and Date, I.: Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 275(1): 220-231, 2016: doi:10.1016/j.expneurol.2015.11.003.
- 37) Sogawa, C., Ikegame, M., Miyazaki, I., Ara, T., Imamura, Y., Okusha, Y., Ohyama, K., Asanuma, M., Sogawa, N., Yamamoto, T. and Kozaki, K.: Changes in metallothionein isoform expression in the bones of ovariectomized rats. *J. Hard Tissue Biol.*, 25(1): 21-26, 2016. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
- 38) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a potential target for treatment of Parkinson's disease. *Curr. Med. Chem.*, 23(7): 686-700, 2016. doi: 10.2174/0929867323666160122115057
- 39) Takeshima, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Kita, T. and Asanuma, M.: L-Theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 59(2): 93-99, 2016. <http://doi.org/10.3164/jcfn.16-15>
- 40) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: 3-O-methyl dopa inhibits astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotective effects of L-DOPA. *BMC Neurosci.*, 17: 52, 2016. doi: 10.1186/s12868-016-0289-0.
- 41) Tsuboi, C., Kawasaki, Y., Yoshitome, K., Yagi, K., Miura, T., Esumi, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: In vitro quantitative determination of the concentration of the polymerization agent methyl 2-benzoylbenzoate in intravenous injection solution and the cytotoxic effects of the chemical on normal human peripheral blood mononuclear cells. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23(10): 10262-10269, 2016. doi: 10.1007/s11356-016-6332-y
- 42) Miyazaki, I., Murakami, S., Nakano, T., Torigoe, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Serotonin-1A agonist 8-OH-DPAT alleviates motor dysfunction and motor neuron degeneration in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Pharmacol. Pharmaceut.*, 1(1): 1003, 2016.
- 43) 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.
- 44) 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>
- 45) Tanaka, K., Sonoda, K. and Asanuma, M.: Effect of alteration of glutathione content on cell viability in  $\alpha$ -synuclein-transfected SH-SY5Y cells. *Adv. Parkinson's Dis.*, 6: 93-100, 2017. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
- 46) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Therapeutic strategy of targeting astrocytes for neuroprotection in Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 23(33): 4936-4947, 2017. doi: 10.2174/1381612823666170710163731.
- 47) 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>
- 48) 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.
- 49) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T. Differentiation of the isomers of N-alkylated cathinones by GC-EI-MS-MS coupled with LC-DAD. Anal Sci., submitted.
- 50) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Ito T. Analytical differentiation of quinolinyl- and isoquinolinyl-substituted 1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylates: 5F-PB-22 and its ten isomers. Forensic Toxicol 35 56-65, 2017.
- 51) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T. Differentiation of the Isomers of N-Alkylated Cathinones by GC-EI-MS-MS and LC-PDA. Anal Sci 32 831-837, 2016.
- 52) 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 Chem 6 28-35, 2018.
- 53) 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.
- 54) 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)
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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 Pharmacy 5 月 1 日号, メディファーム株式会社, 東京, pp7-8, 2017.
- 61) 嶋根卓也: 「ゲートキーパー」としての薬剤師の役割. 医薬ジャーナル 52(2), 101-104, 2016.
- 62) 嶋根卓也: 学校における薬物乱用防止教育. 精神科治療学, 31(5): 573-579, 2016.
- 63) 嶋根卓也: ユーザーに最も身近な相談窓口として~多剤併用を防ぐ薬剤師の取り組み~. 月刊薬事 58(8): 68-70, 2016.
- 64) 嶋根卓也: LGBT における HIV 感染症と薬物依存. 精神科治療学, 31(8): 1045-1052, 2016.
- 65) 嶋根卓也: 飲酒・喫煙・薬物乱用. 学校保健における健康課題 特集 学校保健パーフェクトガイド, 小児科診療 79(11): 1657-1663, 2016.
- 66) 大曲めぐみ, 嶋根卓也, 松本俊彦: 日本の刑事施設における薬物依存離脱指導の評価方法についての文献レビュー. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 51(5): 335-347, 2016.
- 67) 佐々木真人, 嶋根卓也, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 堀岡広稔: 薬局薬



- 剤師に必要とされる自殺予防ゲートキーパーの養成とその効果.高知県薬剤師会報 146: 11-20, 2016.
- 68) 嶋根卓也: 第 10 章 テンションを上げたい, 嫌なことを忘れたい. 大学生のためのメンタルヘルスガイド~悩む人、助けたい人、知りたい人へ~ (松本俊彦 編). 大月書店, 東京, pp129-143, 2016.
- 69) 嶋根卓也: 市販薬にも安心できないものがある. 臨床心理学 増刊第 8 号 やさしいみんなのアディクション (松本俊彦 編), 金剛出版, 東京, pp66-68, 2016.
- 70) 嶋根卓也: 第 1 章 大学生のためのわかりやすい薬物乱用の話. 危険ドラッグ問題の表と裏~ 学生に知ってほしいこれからの薬物乱用防止について~. 薬事日報社, 東京, pp11~43, 2016.
- 71) 嶋根卓也: 処方薬乱用者のゲートキーパーとしての薬剤師. YAKUGAKUZASSHI 136(1): 79-87, 2016.
- 72) 嶋根卓也, 舩田正彦: 薬物乱用の新たな波への理解と対応: 危険ドラッグと処方薬乱用. YAKUGAKUZASSHI 136(1): 63-64, 2016.1.1.
- 73) 嶋根卓也: 危険ドラッグ: 夜の繁華街の若者における乱用実態. 日本臨牀, 第 73 巻第 9 号, 1491-1496, 2015.
- 74) 嶋根卓也: 危険ドラッグを使う若者たち. 心理臨床の広場 14, vol.7 No.2, 26-27, 2015.
- 3) 舩田正彦: 危険ドラッグの蔓延から考える薬物乱用防止. 平成 28 年度全国学校保健・安全研究大会. 大阪, 2016 年 8 月 4 日.
- 4) 大澤美佳, 舩田正彦: 合成カンナビノイド AM2201 により発現する異常行動の解析. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 5) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 舩田正彦, 北市清幸: 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(2): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 6) 舩田正彦: 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.
- 7) 栗原正明: in silico 活性予測法の応用-危険ドラッグの包括規制, 変異原性の予測-日本環境変異原学会第 45 回大会(2016.11)
- 8) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.19.
- 9) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: パパイア発酵食品のアストロサイトにおける Nrf2 活性化作用. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.20.
- 10) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Murakami, S., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective profile of mirtazapine on astrocytes in parkinsonian mice. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015.5.20-2015.5.23.
- 11) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護効果. 第 45 回日本神経精神薬理学会 第 37 回日本生物

- 学的精神医学会, 東京, 2015.9.24-2015.9.26.
- 12) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるアストロサイトの 5-HT<sub>1A</sub> レセプターを標的とした神経保護. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 東京, 2015.10.15-2015.10.17.
  - 13) 浅沼幹人: アストロサイトを標的とした薬剤による神経変性疾患の病態修飾. 第 24 回 創薬・薬理フォーラム岡山, 教育講演, 岡山, 2015.12.20.
  - 14) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation (SAIDO-PS501) via activation of astroglial anti-oxidative system. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016.3.10.
  - 15) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a target for dopaminergic neuroprotection. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016.3.11.
  - 16) 宮崎育子, 桑 明日香, 三好 耕, 浅沼幹人: セロトニン 1A アゴニストによるアストロサイト 1 次繊毛の伸長. 第 121 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 郡山, 2016.3.29.
  - 17) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Mirtazapine protects dopaminergic neurons via astrocytes. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016.5.21..
  - 18) 浅沼幹人, 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越奈央, 中野剛志, 菊岡 亮, 北村佳久, 千堂年昭: 筋萎縮性側索硬化症モデルにおける運動障害および運動神経変性に対する 8-OH-DPAT の抑制効果. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 19) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 20) 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: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果に関する検討. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 21) 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, 千堂年昭: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 27 回霧島神経薬理フォーラム, 志賀島, 2016.8.18.
  - 22) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗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. メタルバイオサイエンス研究会サテライト 2016, 静岡, 2016.8.18.
  - 23) 浅沼幹人, 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越奈央, 中野剛志, 菊岡 亮, 北村佳久, 千堂年昭: ALS モデルの運動障害および運動神経変性に対するセロトニン 1A アゴニストの抑制効果. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 京都, 2016.10.6-8.
  - 24) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン暴露によるドパミン神経障害におけるアストロサイトの関与. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 京都, 2016.10.6-8.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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

- 発現誘導を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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 北市清幸, 高橋ひかり, 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲朗. 危険ドラッグおよびその代謝物解析技術の確立 -危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における試み-. 第 19 回活性アミンに関するワークショップ いわき 2015 年 8 月 20-21 日.
- 45) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 曾田 翠, 筑本貴郎, 北市清幸, 船田正彦, 伊藤哲朗. 地衛研、大学、ナショナルセンターの連携による合成カンナビノイド代謝物の同定と活性の解析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2016 年 2 月 4 日.
- 46) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗. 危険ドラッグからの麻薬 5-fluoro PB-22 の検出とその異性体分析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2016 年 2 月 4 日.
- 47) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲郎, 曾田 翠, 北市清幸. LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分 AMB における代謝物の同定. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日.
- 48) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 北市清幸, 堀内 正, 伊藤哲郎. 危険ドラッグに含まれるカチノン系化合物の識別. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日.
- 49) 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲朗, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ成分 AB-CHMINACA における代謝物活性の評価. 日本法中毒学会第 35 年会, 大阪, 2016 年 7 月 1-2 日.
- 50) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲郎. 合成カンナビノイド 5F-PB-22 及びその異性体の分析. 第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 名古屋, 2016 年 7 月 9 日..
- 51) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 曾田 翠, 筑本貴郎, 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: 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 51 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016 年 10 月 7-8 日.
- 52) 古川諒一, 川島英頌, 曾田 翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 伊藤哲朗, 北市清幸. ヒト肝ミクロソームにおける合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝経路に関する研究. 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 2016, 岐阜, 2016 年 10 月 30 日.
- 53) 筑本貴郎, 神山恵理奈, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲郎. GC-MS 及び LC-MS を用いた危険ドラッグの異性体分析. インドール環 3 位にエステル結合を持つ合成カンナビノイドについて. 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会, 青森, 2016 年 11 月 17-18 日.
- 54) 筑本貴郎, 神山恵理奈, 多田裕之, 松永俊之, 北市清幸, 原英彰, 伊藤哲郎. 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 49 回東海薬剤師学術大会, 岐阜, 2016 年 11 月 27 日.
- 55) 川島英頌, 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理

- 奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗, 北市清幸. 合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝物の同定と代謝経路に関する研究. 平成 28 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, 三重, 2017 年 2 月 2-3 日.
- 56) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 川島英頌, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲朗. 合成カンナビノイドの異性体識別 5F-PB-22 について. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017 年 3 月 24-27 日.
- 57) 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.
- 58) 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 10-12 日.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) Shimane T, Matsumoto T: Reliability and validity of the Japanese version of the DAST-2 .CPDD 78th Annual Scientific Meeting, Palm Springs, CA(USA), 2016.6.11-16.
- 70) Shimane T, Wada K, Hidaka Y, Funada M:

Prevalence and patterns of the use of novel psychoactive substances, “kiken drugs”, among younger adults at dance parties in Japan.CPDD77th Annual Scientific Meeting, Phoenix, AZ(USA), 2015.6.13-18.

- 71) 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.
- 72) 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.
- 73) 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.
- 74) 嶋根卓也: 薬剤師向けゲートキーパー養成研修とその介入効果: 身近な相談窓口としての薬局 第16回日本外来精神医療学会, 神奈川, 2016.7.10.
- 75) 嶋根卓也: そして危険ドラッグを使う人はいなくなった: 全国住民調査 2015 年の結果より .平成 28 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016.10.7.
- 76) 嶋根卓也: 危険ドラッグ問題の行方: 全国住民調査 2015 年の結果より. 第22回埼玉県薬剤師会学術大会, 埼玉, 2016.11.6.
- 77) 嶋根卓也, 日高庸晴, 船田正彦: 危険ドラッグの乱用実態: 若者が集まるイベントにおけるオンライン調査の試み. シンポジウム 7 危険ドラッグはどうなった? 乱用実態・危険性・その検出, 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 兵

庫, 2015.10.11-13.

#### 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

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3 年間のまとめ]

## 危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析

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

---

### 【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析]

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

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

[結果] カチノン系化合物、チオフェン誘導体およびフェンタニル類似化合物において、運動促進作用が発現した。これらの運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制されることから、対象とした 3 系列の危険ドラッグはドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。マウス線条体の初代培養神経細胞において、チオフェン誘導体添加により細胞生存率は低下し細胞毒性が発現した。また、CHO- $\mu$  細胞において、フェンタニル類似化合物添加により細胞生存率は低下し、細胞毒性が発現した。

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

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

---

り、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。

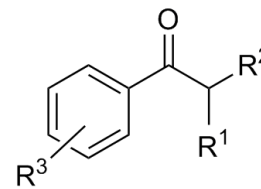
## 【緒言】

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

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

### 1) 長鎖アルキル基を有するカチノン系化合物の行動薬理学的特性 (1年目)

カチノン系化合物包括指定に関する範囲拡大の妥当性について検討を行った。前回のカチノン系化合物包括指定後、R<sup>1</sup>の炭素数(C4=PV7, α-PHP; C5=PV8; C6=PV9, α-POP; C7=PV10)が増加した化合物の流通が問題となっている。本評価研究では、カチノン系化合物による動物の運動促進作用からその活性(中枢興奮作用)を検討した。また、運動促進作用の中枢神経系を介する発現機序を明確にするために、ドパミン受容体拮抗薬前処置の影響を検討した。

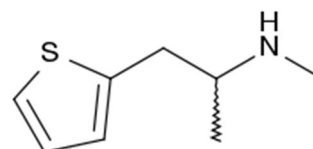


カチノン系化合物

本研究より、カチノン系化合物の新規包括指定の対象範囲(R<sup>1</sup>炭素数 C4~C8)の妥当性を検討した。包括指定範囲に含まれるカチノン系化合物のうち指定薬物を中心に14種類について、行動薬理学的解析を行った。カチノン系化合物により運動促進作用が発現した。また、カチノン系化合物による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制され、カチノン系化合物はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。前回の包括指定範囲のカチノン系化合物について、運動促進作用の発現についてはドパミン神経系の関与が明らかになっており、今回の検討薬物も同様の特性を有することが確認された。

### 2) チオフェン誘導体の行動薬理学的特性 (2年目)

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

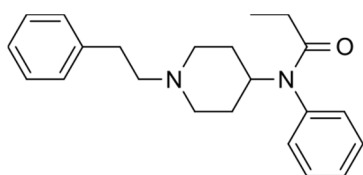


Methiopropamine (MPA)



チオフェン誘導体により運動促進作用が発現した。また、チオフェン誘導体による運動促進作用はドパミン受容体拮抗薬の前処置により抑制された。また、チオフェン誘導体はドパミン取り込み阻害作用を有することが明らかになった。チオフェン誘導体はドパミン神経系を制御し、中枢興奮作用を示すことが示唆された。また、マウス線条体の初代培養神経細胞を使用して、MPA、 $\alpha$ -PBT および  $\alpha$ -PVT 添加による細胞毒性の評価を行った。薬物添加 24 時間後に細胞の生存率を測定したところ、細胞生存率は低下し細胞毒性が発現した。チオフェン誘導体は、中枢興奮作用と細胞毒性を有するため、乱用による健康被害の発生が危惧される。

### 3) フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性の解析 (3年目)



Fentanyl (FN)

本研究では、4 種類のフェンタニル類縁化合物 fentanyl (FN)、acrylfentanyl (Acr)、furanylfentanyl (FuF)、tetrahydrofuranylfentanyl (THFF) についてオピオイド受容体作用の解析、運動活性に対する影響並びに細胞毒性の有無を検討した。CHO- $\mu$  受容体発現細胞を利用して、オピオイド受容体作用を解析した。4 種類のフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。蛍光強度は、Acr=FN>>FuF=THFF であった。この作用は、 $\mu$  受容体拮抗薬 ( $\beta$ -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  $\mu$  受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。次に、4 種類のフェンタニル類縁化合物による運動活性に対する影響を検討した。フェンタニル類縁化合物の投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。運動促進作用の発現強度は、Acr=FN>FuF>>THFF であった。こ

れらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン前処置によって有意に抑制された。4 種類のフェンタニル類縁化合物の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。細胞毒性については、CHO- $\mu$  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。本研究から、フェンタニル類縁化合物 FN、Acr、FuF、THFF はオピオイド  $\mu$  受容体を介して中枢興奮作用を示し、高濃度では細胞毒性を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。フェンタニル類縁化合物はオピオイド  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

### 【総括】

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

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

動薬理学的手法による中枢作用の評価と培養細胞による毒性評価から構成される解析システムは、有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。

### 【研究業績】

#### 1. 論文発表

- 1) 船田正彦：危険ドラッグの薬物依存性と細胞毒性：基礎研究から探るその正体。YAKUGAKU ZASSHI, 136, 65-72, 2016.
- 2) Kaizaki-Mitsumoto A, Noguchi N, Yamaguchi S, Odanaka Y, Matsubayashi S, Kumamoto H, Fukuhara K, Funada M, Wada K, Numazawa S., Three 25-NBOMe-type drugs, three other phenethylamine-type drugs (25I-NBMD, RH34, and escaline), eight cathinone derivatives, and a phencyclidine analog MMXE, newly identified in ingredients of drug products before they were sold on the drug market. Forensic Toxicol 34:108-114, 2016.
- 3) Funada M., Evaluation of harmful effects of new psychoactive substances: current status and issues. 日本薬理学雑誌. 150(3): 135-140, 2017.
- 4) Kaizaki-Mitsumoto A, Hataoka K, Funada M, Odanaka Y, Kumamoto H, Numazawa S., Pyrolysis of UR-144, a synthetic cannabinoid, augments an affinity to human CB1 receptor and cannabimimetic effects in mice. J Toxicol Sci, 42(3): 335-341, 2017.
- 5) 船田正彦, 大澤美佳, 岩野さやか, 富山健一: ポスト「危険ドラッグ」は何か? 精神科治療学 32(11); 1493-1496, 2017.
- 6) Funada, M., Takebayashi-Ohsawa, M., Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission.

Toxicology and applied pharmacology, 338:1-8, 2018.

#### 2. 学会発表

- 1) Funada M: Expression of the cannabinoid CB1 receptor in Chinese hamster ovary cells: a specific cellular model to investigate the acute and chronic effects of synthetic cannabinoids. CPDD 78th Annual Scientific Meeting, La Quinta, CA (USA), 2016. 6.13-18.
- 2) Funada M: Identification of new psychoactive substances: Opioid receptor agonist in CHO cells expressing the cloned human mu opioid receptor. CPDD 79th Annual Scientific Meeting, Montréal, Canada, 2017. 6.17-22.
- 3) 船田正彦：危険ドラッグの蔓延から考える薬物乱用防止. 平成 28 年度全国学校保健・安全研究大会.大阪, 2016 年 8 月 4 日.
- 4) 大澤美佳, 船田正彦: 合成カンナビノイド AM2201 により発現する異常行動の解析. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 5) 伊藤哲朗, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 多田裕之, 船田正彦, 北市清幸: 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(2): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 平成 29 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 神奈川, 2017 年 9 月 8 日.
- 6) 船田正彦：薬物依存性評価；その方法と意義. 日本安全性薬理研究会 第 9 回学術年会, 東京, 2018 年 2 月 9 日.

#### 3. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：特になし  
実用新案登録：特になし  
その他：特になし

平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3 年間のまとめ]

## 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)

### 【研究概要】

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。

QSAR (定量的構造活性相関)法を用いて、さらに新規カチノン系包括規制化合物の活性の予測を行った。側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物の活性予測を行った。ドッキングスタディによる活性予測法の開発を行うための準備として、CB1 受容体とカンナビノイドのドッキングスタディを行った。また、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。

### 【緒言】

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。

#### 1) 新規カチノン系包括規制化合物の活性の予測 (1 年目)

当該年度は運動活性を用いて長鎖アルキル基 (C4～C7)を有するカチノン系化合物の活性予測を行った。国立精神・神経医療センターで測定

したカチノン系化合物の運動活性より QSAR 式を構築した。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プログラムにより MOE に搭載されている全ての 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。構築した QSAR 式 ( $R^2=0.9262$ ,  $XR^2=0.8208$ )を下に示した。(図 1)

#### 2) 側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物の活性予測 (2 年目)

当該年度は、QSAR (定量的構造活性相関)法を用いて、側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物 26 種の活性予測を行った。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プ

ログラムにより MOE に搭載されている全ての 2D 記述子から選択されたものである。活性既知 3 4 化合物から QSAR 式を作成した。(図 2) 縦軸は CB1 受容体に対する親和性  $K_i$  値の対数、横軸は QSAR 式よりもとめた予測活性値の対数である。BCUT\_SLOGP\_3、PEOE\_VSA-1、Q\_VSA\_FPNEG、VAdjMa、VDistMa、vsa\_hyd は MOE の記述子である。この QSAR 式 ( $R^2=0.894384$ ,  $XR^2=0.841051$ ) を用いて、側鎖に環構造を有する合成カンナビノイド化合物の活性予測を行った。

3) 構造類似性に基づいた予測法についての検討 (3 年目)

当該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。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。最も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。(図 3)

#### 【総括】

カチノン系、合成カンナビノイド系化合物の活性予測を行った。方法は QSAR 法を用いた。QSAR 解析には、化学計算パッケージ MOE を用いた。用いた記述子は AutoQSAR プログラムにより MOE に搭載されている全ての 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。それぞれ、適切な QSAR モデルを構築できた。また、今後重要となる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。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。

最も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。

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。

#### 【研究業績】

##### 1. 論文発表

- 1) 栗原正明, 危険ドラッグ規制の戦略, 日本薬理学会雑誌, 146, 315-320(2015)
- 2) T. Shoda, M. Kato, R. Harada, T. Fujisato, K. Okuhira, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara; Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators; Bioorg. Med. Chem., 23, 3091-3096(2015)
- 3) Y. Demizu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, and M. Kurihara; Topological Study of the Structures of Heterochiral Peptides Containing Equal Amounts of l-Leu and d-Leu; J. Org. Chem., 2015, 80, 8597-603.
- 4) Misawa, T, Yorioka, M, Demizu, Y, Noguchi-Yachide, T, Ohoka, N, Kurashima-Kinoshita, M, Motoyoshi, H, Nojiri, H, Kittaka, A, Makishima, M, Naito, M, Kurihara, M., Effects of alkyl side chains and terminal hydrophilicity on vitamin D receptor (VDR) agonistic activity based on the diphenylpentane skeleton, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25, 5362-5366 (2015)
- 5) Demizu Y, Misawa T, Nagakubo T, Kanda Y, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M. Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription. Bioorg. Med. Chem., 23, 4132-4138 (2015)
- 6) T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N.

- Yamagata, M. Kurihara; Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors; *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 1055-1061 (2015)
- 7) Y. Demizu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara; Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides; *Chem. Pharm. Bull.* 63, 218-224 (2015)
- 8) H. Yamashita; Y. Demizu; T. Misawa; T. Shoda; M. Kurihara; Synthesis of a bis-cationic $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid) and its effects on the conformational properties of peptides; *Tetrahedron*, 71, 2241-2245(2015)
- 9) 栗原正明, インシリコによる活性(毒性)予測法の応用 - 危険ドラッグの包括規制、変異原生の予測 -  
*産業医学レビュー*, 29, 111-119 (2016)
- 10) Shoda, T., Kato, M., Fujisato, T., Misawa, T., Demizu, Y., Inoue, H., Naito, M., Kurihara, M.; Synthesis and evaluation of raloxifene derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator. *Bioorg. Med. Chem.*, 2016, 24, 2914-2919.
- 11) Demizu, Y., Ohoka, N., Nagakubo, T., Yamashita, H., Misawa, T., Okuhira, K., Naito, M., Kurihara, M.; Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 2655-2658.
- 12) Demizu Y, Shibata N, Hattori T, Ohoka N, Motoi H, Misawa T, Shoda T, Naito M, Kurihara M.; Development of BCR-ABL degradation inducers via the conjugation of an imatinib derivative and a cIAP1 ligand. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26, 4865-4869.
- 13) Shoda T, Kato M, Fujisato T, Demizu Y, Inoue H, Naito M, Kurihara M.; Tamoxifen and fulvestrant hybrids showed potency as selective estrogen receptor down-regulators. *Med. Chem.*, 2016, 12, (E-pub ahead of print), DOI: 10.2174/1573406412666160805101408
- 14) 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
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) H. Yamashita, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, M. Naito, M. Kurihara, Y. Demizu; Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acids as helical promoters *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, 25, 1846-1851.
- 18) 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
- 19) 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.

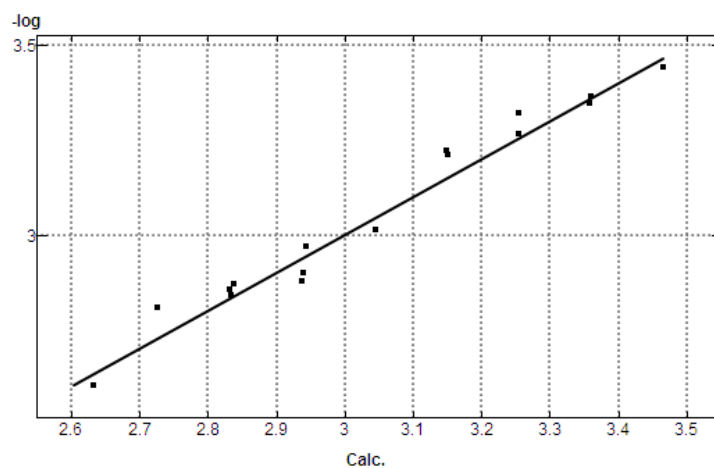
- 20) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y.; Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. Bioorg Med Chem Lett. 2017, 27, 3950-3953.
- 21) Furukawa K, Oba 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.
- 22) Eto R, Oba M, Ueda A, Uku T, Doi M, Matsuo Y, Tanaka T, Demizu Y, Kurihara M, Tanaka M.; Diastereomeric Right- and Left-Handed Helical Structures with Fourteen  $\text{C}$ -Chiral Centers. Chemistry. 2017, 23, 18120-18124.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Misawa T, Imamura M, Ozawa Y, Haishima K, Kurihara M, Kikuchi Y, Demizu Y. Development of helix-stabilized antimicrobial peptides composed of lysine and hydrophobic  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid residues. Bioorg Med Chem Lett. 2017, 27, 3950-3953.

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

## 2. 学会発表

- 1) 栗原正明：in silico 活性予測法の応用-危険ドラッグの包括規制，変異原性の予測-  
日本環境変異原学会第 45 回大会(2016.11)

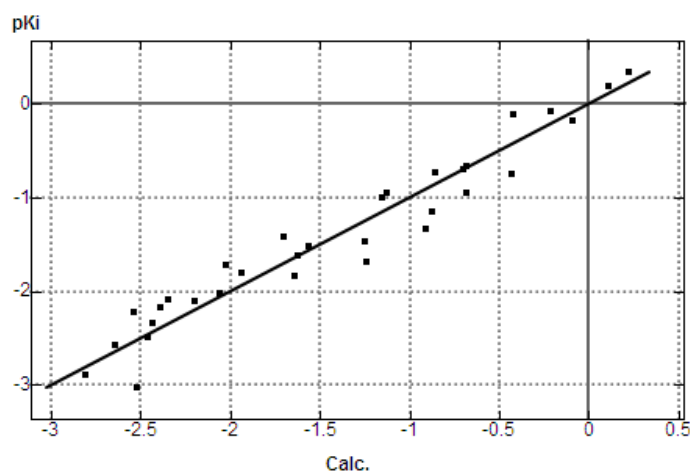
## 3. 知的財産権の出願・登録状況



Const.	*	Desc.
+ 3.445340		
+ 0.010145	*	PEOE_VSA-1   Total negative 1 vdW surface area
+ 0.018616	*	SlogP_VSA0   Bin 0 SlogP (-10 , -0.40]
- 0.010260	*	SlogP_VSA8   Bin 8 SlogP ( 0.30, 0.40]

$R^2=0.9262$ ,  $XR^2=0.8208$

☒ 1



Const.	*	Desc.
+ 467.8140		
+ 25.29820	*	BCUT_SLOGP_3
+ 0.037476	*	PEOE_VSA-1
+ 88.02430	*	Q_VSA_FPNEG
- 440.4460	*	VAdjMa
+ 228.2090	*	VDistMa
- 0.170360	*	vsa_hyd

$R^2=0.894384$

$XR^2=0.841051$

☒ 2

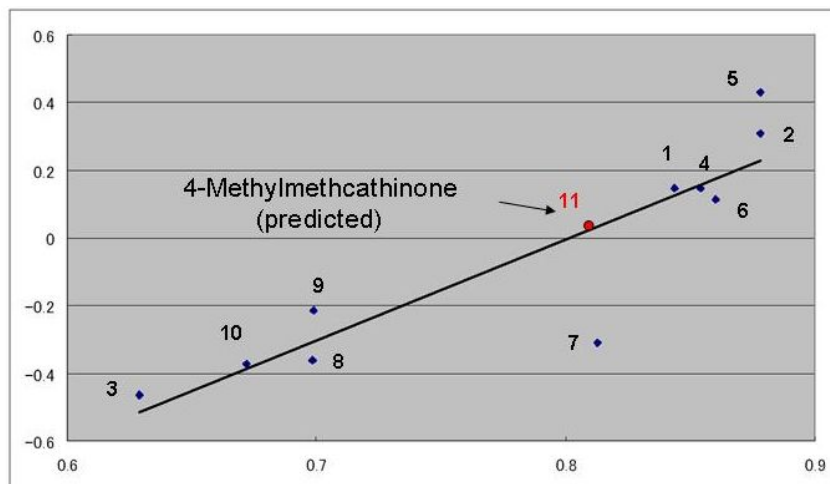


図3 4-メチルメトカチノンの活性予測値  
 化学構造の類似性と活性値との相関から 4-メチルメトカチノンの活性値を予測した。



平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

## 危険ドラッグ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～

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）

#### 【研究概要】

[研究テーマ：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]

[緒言] 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作用点となりうると考えられるモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、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と規制薬物を用いて検討した。

[方法] 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、精製された粉末・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の水溶液、ドラッグ付着ハーブからの抽出液、ドラッグ入りアロマオイルからの抽出液、水溶性アロマに混じた 8 種の乱用ドラッグの MAO 阻害活性を測定した。

[結果] 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検出できた。また、アロマオイルに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性についても比較的高感度で検出することができた。しかし、ハーブからの抽出成分自体、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 活性検出系での発光量を抑制（約 50-60%）した。

[考察] 本検討の 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・顆粒状乱用ドラッグを溶解した水溶液では非常に高感度なスクリーニング法になると考えられる。しかし、ハーブからの抽出成分、アロマオイルからの抽出成分や乳化された水溶性アロマ自体が、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、本検討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ことが考えられる。

[結論] 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の精神・神経毒性発現の蓋然性を簡便にスクリーニングする方法になる。ただし、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り、複数の評価系が必要となる。

## 【緒言】

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 が、比較的低濃度でアポトーシス様モノアミン神経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増強されること、MDMA の構造類似体のメチロン(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。

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 4FMP(平成 19 年 4 月指定薬物)、PMMA(平成 19 年 4 月指定薬物)、ピペラジン系危険ドラッグ 4 種が、ドパミン系、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、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。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、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、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。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。これらの結果から、「2C シリーズ」の共通骨格が、単独でドパミン系、セロトニン系神経細胞に対して強い細胞毒性を示すことを明らかにした。

平成 24 年度は、インドールアルカロイド系危険ドラッグの 5MeO-MIPT, 5MeO-DMT, 5MeO-DALT が 5MeO-DIPT よりも神経毒性が軽度であることを示し、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。さらに、カチノン系危険ドラッグのエトカチノン、覚醒剤類似の para-chloroamphetamine (PCA)が、セロトニン系神経細胞にはほとんど毒性を示さず、カチノン骨格をもつ MDMA 類似のメチロンが、MDMA に比べ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モノアミン神経毒性が低下すると推測できた。平成 25 年度には、fluoro 基を有するカチノン系危険ドラッグが、モノアミン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。

さらに、平成 26 年度は、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。

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。

そこで、平成 27 年度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るモノアミン酸化酵素 monoamine oxidase (MAO)の阻害活性について、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 8 種類の危険ドラッグ、規制乱用薬物を用いて検討した。また、危険ドラッグが吹き付けられたハーブからの MAO 阻害成分の検出の可能性を探るため、強い MAO 阻害活性を有する harmaline および harmine を浸透後乾燥させた 2 種類のハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ)を用いて、ドラッグ付着ハーブからの抽出液で MAO 阻害活性を検出できるか検討した。平成 28 年度は同様の MAO 活性検出システムを用いて、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 阻害活性について検討した。また、平成 28,29 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、8 種類の乱用ドラッグ METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine 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 阻害活性を検出できるか検討した。また、近年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、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、上述 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(グレープフルーツ、ラベンダー)を用いて、MAO 阻害活性を検出できるかについて検討した。

#### 1) 危険ドラッグおよび規制乱用薬物の MAO 活性への影響(1年目)

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・顆粒状の危険ドラッグおよび規制薬物の MAO 阻害活性を非常に高感度で簡便に評価できることを明らかにした。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 と同等のあるいはそれ以上の MAO 阻害活性を有することを確認できた。この MAO 活性検出システムは、危険ドラッグの精神・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と考えられた。

#### 2) 危険ドラッグ付着ハーブからの抽出液を用いた MAO 阻害活性検出(1年目)

危険ドラッグ(harmaline および harmine)が付着した 2 種類のハーブ(マローブルーフラワー、ペパーミントリーフ)を精製水に 30 分間浸した抽出液を用いて MAO 阻害成分の検出が可能かどうか検討した。harmaline および harmine 溶液に浸透させておいたマローブルーフラワーからの抽出液において MAO 阻害活性が検出できたが、意外なことに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 MAO 活性の低下が認められた。これは、ハーブからの抽出成分自体が、強い MAO 阻害活性を有している可能性と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が考えられた。

#### 3) カチノン系危険ドラッグの MAO 活性への影響(2年目)

MDB-C4, MDB-C5 は 100  $\mu$ M までの濃度で MAO 阻害活性を示さず、MDB-C6, MDB-C7 については MAO 阻害活性 ( $IC_{50}$ : 約 10 mM, 500  $\mu$ M) が認められたが、harmaline の MAO 阻害活性に比して非常に弱いものであった。これまでに、カチノン系危険ドラッグのエトカチノン、PCA が、セロトニン系神経細胞にはほとんど毒性を示さず、カチノン骨格をもつ MDMA 類似のメチロンが MDMA に比べ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モノアミン神経毒性が低下することを見出してきたが、MAO 阻害活性についてもカチノン骨格をとることにより弱まる可能性が考えられた。

4) 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 (2, 3 年目)

8 種類の乱用ドラッグ METH, MDMA, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 5MeO-DMT, harmaline, harmine いずれのドラッグ入りアロマオイル (スイートオレンジ、ラベンダー) 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。その MAO 阻害活性 ( $IC_{50}$ : 測定系での推定最終濃度として) は、harmaline, harmine ( $IC_{50}$ : 約 30 nM), PMMA ( $IC_{50}$ : 約 2.4  $\mu$ M) 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イ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。

ドラッグの入っていない天然抽出アロマオイル (スイートオレンジ、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。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。

5) ドラッグ入り水溶性アロマを用いた MAO 阻害活性検出 (3 年目)

8 種類の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ず、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。

## 【総括】

本検討で用いた発光性 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、ハーブに付着したドラッグ、アロマオイル、水溶性アロマに混じた乱用ドラッグの MAO 阻害活性の測定を試みた。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、ハーブからの抽出成分自体、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、本検討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必要となる。

## 【研究業績】

1. 論文発表

1) Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y.,

- Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., Asanuma, M., Toyokuni, S., Mochizuki, H., Uchiyama, Y., Hattori, N. and Iwai, K.: Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration. *Neurosci. Lett.*, 588: 29-35, 2015. doi: 10.1016/j.neulet.2014.12.052.
- 2) Murakami, S., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and Asanuma, M.: Long-term systemic exposure to rotenone induces central and peripheral pathology of Parkinson's disease in mice. *Neurochem. Res.*, 40(6): 1165-1178, 2015. doi: 10.1007/s11064-015-1577-2.
  - 3) Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Kawai, T., Machida, A., Kanazaki, H., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation. *Behav. Brain Res.*, 292: 184-193, 2015. doi: 10.1016/j.bbr.2015.06.007.
  - 4) Miyazaki, I., Murakami, S., Torigoe, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in parkinsonian model mice. *J. Neurochem.*, 136(1): 194-204, 2016. doi: 10.1111/jnc.13405.
  - 5) Sasaki, T., Liu, K., Agari, T., Yasuhara, T., Morimoto, J., Okazaki, M., Takeuchi, H., Toyoshima, A., Sasada, S., Shinko, A., Kondo, A., Kameda, M., Miyazaki, I., Asanuma, M., Borlongan, C.V., Nishibori, M. and Date, I.: Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 275(1): 220-231, 2016: doi:10.1016/j.expneurol.2015.11.003.
  - 6) Sogawa, C., Ikegame, M., Miyazaki, I., Ara, T., Imamura, Y., Okusha, Y., Ohyama, K., Asanuma, M., Sogawa, N., Yamamoto, T. and Kozaki, K.: Changes in metallothionein isoform expression in the bones of ovariectomized rats. *J. Hard Tissue Biol.*, 25(1): 21-26, 2016. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
  - 7) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a potential target for treatment of Parkinson's disease. *Curr. Med. Chem.*, 23(7): 686-700, 2016. doi: 10.2174/0929867323666160122115057
  - 8) Takeshima, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Kita, T. and Asanuma, M.: L-Theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 59(2): 93-99, 2016. <http://doi.org/10.3164/jcbtn.16-15>
  - 9) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: 3-O-methyldopa inhibits astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotective effects of L-DOPA. *BMC Neurosci.*, 17: 52, 2016. doi: 10.1186/s12868-016-0289-0.
  - 10) Tsuboi, C., Kawasaki, Y., Yoshitome, K., Yagi, K., Miura, T., Esumi, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Kitamura, Y. and Sendo, T.: In vitro quantitative determination of the concentration of the polymerization agent methyl 2-benzoylbenzoate in intravenous injection solution and the cytotoxic effects of the chemical on normal human peripheral blood mononuclear cells. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23(10): 10262-10269, 2016. doi: 10.1007/s11356-016-6332-y
  - 11) Miyazaki, I., Murakami, S., Nakano, T., Torigoe, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Serotonin-1A agonist 8-OH-DPAT alleviates motor dysfunction and motor neuron degeneration in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Pharmacol. Pharmaceut.*, 1(1): 1003, 2016.
  - 12) 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.
- 13) 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>
- 14) Tanaka, K., Sonoda, K. and Asanuma, M.: Effect of alteration of glutathione content on cell viability in  $\alpha$ -synuclein-transfected SH-SY5Y cells. *Adv. Parkinson's Dis.*, 6: 93-100, 2017. <http://doi.org/10.2485/jhtb.25.21>
- 15) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Therapeutic strategy of targeting astrocytes for neuroprotection in Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Design*, 23(33): 4936-4947, 2017. doi: 10.2174/1381612823666170710163731.
- 16) 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>
- 17) 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. 学会発表
- 1) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.19.
- 2) 村上真樹, 宮崎育子, 浅沼幹人: パパイア発酵食品のアストロサイトにおける Nrf2 活性化作用. 第 88 回日本薬理学会年会, 名古屋, 2015.3.20.
- 3) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Murakami, S., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Neuroprotective profile of mirtazapine on astrocytes in parkinsonian mice. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 2015.5.20-2015.5.23.
- 4) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護効果. 第 45 回日本神経精神薬理学会 第 37 回日本生物学的精神医学会, 東京, 2015.9.24-2015.9.26.
- 5) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるアストロサイトの 5-HT1A レセプターを標的とした神経保護. 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 東京, 2015.10.15-2015.10.17.
- 6) 浅沼幹人: アストロサイトを標的とした薬剤による神経変性疾患の病態修飾. 第 24 回 創薬・薬理フォーラム岡山, 教育講演, 岡山, 2015.12.20.
- 7) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation (SAIDO-PS501) via activation of astroglial anti-oxidative system. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016.3.10.
- 8) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Serotonin 1A receptors on astrocytes as a target for dopaminergic neuroprotection. 第 89 回日本薬理学会年会, 横浜, 2016.3.11.
- 9) 宮崎育子, 条 明日香, 三好 耕, 浅沼幹人: セロトニン 1A アゴニストによるアストロサイト 1 次繊毛の伸長. 第 121 回日本解剖

- 学会総会・全国学術集会, 郡山, 2016.3.29.
- 10) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Kume, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Mirtazapine protects dopaminergic neurons via astrocytes. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016.5.21..
  - 11) 浅沼幹人, 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越奈央, 中野剛志, 菊岡 亮, 北村佳久, 千堂年昭: 筋萎縮性側索硬化症モデルにおける運動障害および運動神経変性に対する 8-OH-DPAT の抑制効果. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 12) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンのアストロサイトを標的としたドパミン神経保護. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 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: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果に関する検討. 第 46 回日本神経精神薬理学会年会, ソウル (韓国), 2016.7.3.
  - 14) 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, 千堂年昭: パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果. 第 27 回霧島神経薬理フォーラム, 志賀島, 2016.8.18.
  - 15) 宮崎育子, 菊岡 亮, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗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. メタルバイオサイエンス研究会サテライト 2016, 静岡, 2016.8.18.
  - 16) 浅沼幹人, 宮崎育子, 村上真樹, 鳥越奈央, 中野剛志, 菊岡 亮, 北村佳久, 千堂年昭: ALS モデルの運動障害および運動神経変性に対するセロトニン 1A アゴニストの抑制効果. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都, 2016.10.6-8.
  - 17) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン暴露によるドパミン神経障害におけるアストロサイトの関与. 第 10 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 京都, 2016.10.6-8.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
- 24) 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.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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.
  - 31) 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.
  - 32) 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.
  - 33) 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.
  - 34) 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.
  - 35) 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.
  - 36) 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.



平成 27～29 年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3 年間のまとめ]

## 危険ドラッグの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)

---

### 【研究概要】

大きな社会問題となっている危険ドラッグの蔓延を抑制するには、的確な測定技術の確立とその危険性の予測が重要である。そこで、本研究では、危険ドラッグの一つである合成カンナビノイド (SCs) の代謝プロファイルの解析と異性体を含む SCs の解析法の確立に関する研究を行った。代謝プロファイルの解析では、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) を用いて種々の SCs の代謝物を生成し、その代謝物の構造の決定と生成の経時的推移を LC-MS-IT-TOF を用いて解析した。その結果、5F-CUMYL-PINACA を含む SCs における第一相代謝反応物および第二相代謝反応物を見出すと共に、その構造と経時的生成推移からそれぞれの SCs の母化合物の消失速度および代謝物の生成速度を明らかにした。この結果とそれらの化学構造より、SCs の部分構造の違いが第一相代謝に影響を及ぼすことが示唆された。特に、フッ素官能基あるいは環状構造を持つ置換基の導入が代謝抵抗性の増大、すなわち、SCs としての生体作用の持続に関与していることが示唆された。また、カチノン誘導体と合成カンナビノイドの位置異性体の識別法を確立するために、それぞれの位置異性体を GC-MS および LC-MS に付し、保持時間及び質量スペクトルにおけるフラグメント特性を検討した。その結果、測定機器と設定 (分離カラム、プリカーサイオン、コリジョンエネルギーの選択等) の適切な選択により、規制薬物と位置異性体の識別が可能となり、市中製品からの検出も可能であることが明らかになった。

今回確立した危険ドラッグおよびその代謝物、位置異性体の検出技術は、今後の危険ドラッグの法的規制の迅速化や摂取者における摂取物の識別にも極めて重要であり、今後はこれら技術を危険ドラッグの構造活性相関研究、尿中排泄挙動の把握にも応用していきたいと考えている。

---

## 【緒言】

数多くの危険ドラッグが法規制の網の目をすり抜けて製造・販売され、使用者による死亡事故や中毒者の出現により、危険ドラッグ問題は対処すべき喫緊の課題へと発展した。これまでに合成カンナビノイド、合成カチノン類を中心に数多くの依存性薬物が出現してきた。危険ドラッグに関する研究報告は、現在も増加の一途を辿っているものの、多様性に富む化学構造を持つ新規出現化合物の正確な分析、および臨床における中毒者への適切な対応の基礎情報となりうる生化学的な知見は不足する。従って、継続的な情報集約、検査体制の整備、および新規出現物質の解析法の開発が求められている。そこで、我々は危険ドラッグおよびその代謝物、位置異性体を高感度に測定する技術の確立およびその技術を応用した危険ドラッグの代謝プロファイルの解明、市中製品からの成分同定法の開発を試みた。

## 【研究成果】

### [1] 合成カンナビノイド(SCs)の代謝物同定による代謝プロファイルの解析

1) 危険ドラッグ成分合成カンナビノイドに関する *in vitro* 代謝物評価系の確立および、代謝物の CB1 受容体に対するアゴニスト活性評価。(1年目)

本研究では、代謝を受けやすく、未変化体を生体内から検出することが難しいことが知られている SCs に関して、HLMs を用いた *in vitro* 代謝物評価系と LCMS-IT-TOF を用いた代謝物測定法を確立した。また、AB-CHMINACA とその 4 種の代謝物に関して CB1 受容体に対するアゴニスト活性評価を行い、代謝物にはアゴニスト活性がほとんどなく、母化合物の作用および、代謝半減期が極めて重要であることが明らかになった。

2) HLMs を使用した *in vitro* 代謝物評価系を用

いた SCs 代謝プロファイル解析(2年目)

本研究では、8 種類の SCs に関して *in vitro* 代謝経路解明を試みた。AB-CHMINACA 以外の化合物に関しても応用が可能であることが明らかとなり、それぞれの主代謝物、代謝経路が推定された。AMB、5F-AMB といった末端にメチルエステル構造を持つ化合物に関して、エステルの加水分解反応が早期に起こることによって、代謝半減期が他の部分構造を持つ SCs と比較して短くなる傾向が示唆された。また、ペンチル鎖における 5 位 ( $\omega$ 位) へのフッ素の導入が代謝抵抗性の増大に寄与している可能性も示唆された。

3) HLMs を使用した *in vitro* 代謝物評価系を用いた SCs 代謝プロファイル解析(3年目)

本研究では、引き続き 3 種類の SCs に関して *in vitro* 代謝経路解明を試みた。末端にカルボキサミド構造を持つ APP-CHMINACA において、アミド加水分解反応が早期に生じることで、代謝半減期が短くなる傾向が示唆された。また、アダマンチル基を持つ ATHPINACA においてアダマンチル基への水酸化が他の部位と比較して優先して早期に起こることが確認され、このことから代謝半減期が短くなる傾向およびアダマンチル基をもつ化合物特有の代謝挙動が示唆された。CUMYL-PINACA(ペンチル鎖)、5F-CUMYL-PINACA(5F-ペンチル鎖)、CUMYL-THPINACA(テトラヒドロピラン鎖)の代謝半減期の関係性より、ペンチル鎖 5 位 ( $\omega$ 位) へのフッ素の導入、テトラヒドロピラン鎖であることがより代謝抵抗性を増大させることが考えられた。

### [2] 指定薬物異性体の構造識別

1) 危険ドラッグに含まれるカチノン系薬物の識別方法の検討(1年目)

本研究では、近年流通する危険ドラッグから高頻度で検出されるカチノン系薬物について、

GC-MS/MS および LC-PDA を活用した識別方法を検討した。GC-MS において識別が困難とされた異性体化合物である Pentedrone、N-Ethylbuphedrone、4-Methyl-N-methylbuphedrone、N-Ethylmethcathinone は、GC-MS/MS によるプロダクトイオンスキャンが与えた質量スペクトルに明確な違いが認められたこと、さらにコリジョンエネルギーのスキャン (5V-35V) から得られた多様なフラグメントイオン情報から、明確に構造識別された。化合物の芳香環部の位置異性体については、LC-PDA のデータから構造識別を達成した。

## 2) SCs の異性体構造識別 5F-PB-22 について (2年目)

岐阜県における危険ドラッグの買上げ調査において検出した麻薬成分 5F-PB-22 には多くの異性体が存在したため、同定確度を検証する必要があった。研究では 10 種類の異性体を用いて、種々の分析機器および HPLC カラムによる異性体識別を検討した。その結果、LC においては C18 カラムをはじめとした逆相系担体を用いる事で良好な分離結果が得られること、5F-PB-22 に代表されるインドール環 3 位にエステル結合を持つ合成 CB の異性体識別においては、LC-MS/MS から得られるプロダクトイオンスペクトルの挙動精査が誤同定の防止に有効であることが示された。

## 3) SCs FUB-JWH-018 およびその異性体の識別 (3年目)

フルオロベンジル基を持つ SCs である FUB-JWH-018 (指定薬物) の位置異性体は法規制対象外であるため、異性体を識別する測定系の開発が必要とされた。本研究では FUB-JWH-018 のフッ素官能基およびナフチル基の結合位置が異なる異性体を有機化学的に合成し識別を試みた。GC-EI-MS/MS を用いて 3 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においてプロダクトイオン

スペクトルを取得したところ、プロダクトイオンの相対強度に違いが認められ、FUB-JWH-018 と 5 種の異性体を識別することができた。インドール環を持つ SCs のフッ素位置異性体識別の初例となった。

## 【総括】

本研究では SCs の *in vitro* 代謝物評価系の確立および、代謝プロファイルの解明を行った。その結果、複数の SCs に関して、それぞれの構造に特異的な代謝挙動や、予測代謝経路、代謝半減期を明らかにした。また、SCs の異性体識別技術を開発、規制薬物を同定する方法を確立した。今後は、HLMs を用いた評価系によって、さらに様々な SCs の代謝様式を明らかにし、新規な SCs 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等を進める予定である。

なお、我々は、本研究の開始とほぼ同じくして、2015.11 に危険ドラッグの蔓延防止に向けた岐阜県における取り組みとして、研究協力者が属する地方衛生研究所 (岐阜県保健環境研究所)、岐阜県科学捜査研究所、岐阜県薬務水道課と連携し、官学連携の「岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会」を設立、研究成果の共有と成果の社会発信 (5 回の協議会開催) にも取り組んできた (伊藤ら、日本アルコール薬物医学会誌 52 205, 2017)。このような成果発信とそれに関わる新聞報道等も本研究の助成による成果であるのでこれを本稿に付け加えておく。

## 【研究業績】3年間のまとめ

### 1. 論文発表

- 1) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T. Differentiation of the isomers of N-alkylated cathinones by GC-EI-MS-MS coupled with LC-DAD. Anal Sci., submitted.
- 2) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Ito T. Analytical differentiation of quinolinyl- and isoquinolinyl-substituted 1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylates: 5F-PB-22 and its ten isomers. Forensic Toxicol **35** 56-65, 2017.
- 3) Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Kitaichi K, Horiuchi T, Ito T. Differentiation of the Isomers of N-Alkylated Cathinones by GC-EI-MS-MS and LC-PDA. Anal Sci **32** 831-837, 2016.
- 4) 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 Chem **6** 28-35, 2018.
- 5) 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) 北市清幸, 高橋ひかり, 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲朗. 危険ドラッグおよびその代謝物解析技術の確立 - 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における試み -. 第 19 回活性アミンに関する

ワークショップ いわき 2015 年 8 月 20-21 日.

- 2) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 曾田 翠, 筑本貴郎, 北市清幸, 船田正彦, 伊藤哲朗. 地衛研、大学、ナショナルセンターの連携による合成カンナビノイド代謝物の同定と活性の解析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2016 年 2 月 4 日.
- 3) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗. 危険ドラッグからの麻薬 5-fluoro PB-22 の検出とその異性体分析. 平成 27 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2016 年 2 月 4 日.
- 4) 古川諒一, 高橋ひかり, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲郎, 曾田 翠, 北市清幸. LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分 AMB における代謝物の同定. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日.
- 5) 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 北市清幸, 堀内 正, 伊藤哲郎. 危険ドラッグに含まれるカチノン系化合物の識別. 日本薬学会第 136 年会, 横浜, 2016 年 3 月 26-29 日.
- 6) 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 伊藤哲郎, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ成分 AB-CHMINACA における代謝物活性の評価. 日本法中毒学会第 35 年会, 大阪, 2016 年 7 月 1-2 日..
- 7) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲郎. 合成カンナビノイド 5F-PB-22 及びその異性体の分析. 第 62 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 名古屋, 2016 年 7 月 9 日..
- 8) 伊藤哲郎, 古川諒一, 神山恵理奈, 川島英頌, 曾田 翠, 筑本貴郎, 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: 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 51 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016 年 10 月 7-8 日.
- 9) 古川諒一, 川島英頌, 曾田 翠, 神山恵理

- 奈, 筑本貴郎, 伊藤哲朗, 北市清幸. ヒト肝ミクロソームにおける合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝経路に関する研究. 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 2016, 岐阜, 2016年10月30日.
- 10) 筑本貴郎, 神山恵理奈, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲朗. GC-MS 及び LC-MS を用いた危険ドラッグの異性体分析 インドール環 3 位にエステル結合を持つ合成カンナビノイドについて. 第 53 回全国衛生化学技術協議会年会, 青森, 2016年11月17-18日.
  - 11) 筑本貴郎, 神山恵理奈, 多田裕之, 松永俊之, 北市清幸, 原英彰, 伊藤哲朗. 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 49 回東海薬剤師学術大会, 岐阜, 2016年11月27日.
  - 12) 川島英頌, 古川諒一, 曾田 翠, 神山恵理奈, 多田裕之, 筑本貴郎, 伊藤哲朗, 北市清幸. 合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝物の同定と代謝経路に関する研究. 平成 28 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, 三重, 2017年2月2-3日.
  - 13) 神山恵理奈, 筑本貴郎, 古川諒一, 川島英頌, 多田裕之, 北市清幸, 伊藤哲朗. 合成カンナビノイドの異性体識別 5F-PB-22 について. 日本薬学会第 137 年会, 仙台, 2017年3月24-27日.
  - 14) 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.
  - 15) 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10-12日.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) 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.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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.

- 22) 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.
- 23) 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.

### 3. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：特になし

実用新案登録：特になし

その他：

新聞報道(2016.3.16)「危険ドラッグの分析の現状を学ぶ」中日新聞, 「危険ドラッグ撲滅へ研究事例などを紹介」岐阜新聞

新聞報道(2016.5.31)「つなごう医療 医人伝」中日新聞(危険ドラッグ研究で分担研究者 北市清幸が紹介される)

新聞報道(2017.3.3)「危険ドラッグの根絶へ」岐阜新聞

新聞報道(2017.10.2)「保健福祉 4 名に助成金」岐阜新聞(研究協力者 伊藤哲朗に対する危険ドラッグ研究への助成)

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
総括研究報告書 (H27-医薬 A-一般-002)  
危険ドラッグおよび関連代謝産物の有害性予測法の確立と乱用実態把握に関する研究

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

## 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】

[研究テーマ：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]

[緒言] 「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] 音楽系の野外イベント来場者を対象に、携帯端末を用いたオンライン調査を実施した。有効回答数は、2015年 661名、2016年 608名、2017年 553名であった。主な調査項目としては、危険ドラッグの生涯経験率、入手経路、使用場所、使用に伴う健康被害、指定薬物制度の周知状況などである。

[結果] 危険ドラッグの生涯経験率は、2015年（18.4%）、2016年（11.2%）、2017年（10.7%）と有意な減少傾向が観察されたが、大麻や覚せい剤など他の薬物はいずれも有意な変化は認められなかった。これまでの使用回数を「10回以上」とする者が、2015年（21.0%）、2016年（21.9%）、2017年（29.5%）と増加傾向にあった。主な入手経路は「友人・知人から」であり、「自分の部屋」や「友人や恋人の部屋」で使用する者が多かった。危険ドラッグ使用により、かなり具合が悪くなった者や、救急病院や精神科を受診した者もみられた。指定薬物制度の周知率は、2015年（50.7%）、2016年（50.8%）、2017年（39.6%）と低下した。

[考察] 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が考えられる。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）の観点から重要である。

[結論] 本研究により、全国調査では得られない危険ドラッグ乱用実態の詳細を得ることができた。2015年から2017年にかけての経年変化を踏まえると、危険ドラッグ問題は終息に向かいつ

---

つあると考えられるが、危険ドラッグ乱用防止に対する予防啓発や、危険ドラッグ使用者に対する再乱用防止対策を引き続き推進する必要がある。

## 【緒言】

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」<sup>1)</sup>、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」<sup>2)</sup>、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」<sup>3)</sup>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。

### 1) 2015年調査(1年目)

携帯電話やスマートフォンといった携帯端末を用いて、危険ドラッグの乱用実態を把握するオンライン調査システムを開発した。野外イベントでのフィールド調査を通じて、効率的に危

険ドラッグ乱用状況の情報を収集することができた。危険ドラッグを「10回以上」使用した者や、使用によって「かなり具合が悪くなった」エピソードが報告されていることから、対象者の中には、薬物依存や急性中毒のリスクが高い者が含まれる可能性が考えられた。

### 2) 2016年調査(2年目)

2015年に引き続き、野外イベントでの調査を実施した。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見られる。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、野外イベントでのアウトリーチ活動を通じて、相談・支援に関する情報を提供していく必要がある。

### 3) 2017年調査(3年目)

野外イベントでの実態調査を継続するとともに、3年間の経年変化を検証した。危険ドラッグの生涯経験率は、2015年(18.4%)、2016年(11.2%)、2017年(10.7%)と有意な減少傾向が観察されたが、大麻や覚せい剤など他の薬物はいずれも有意な変化は認められなかった。これまでの使用回数を「10回以上」とする者が、2015年(21.0%)、2016年(21.9%)、2017年(29.5%)と増加傾向にあった。主な入手経路は「友人・知人から」であり、「自分の部屋」や「友人や恋人の部屋」で使用する者が多かった。危険ドラッグ使用により、かなり具合が悪くなった者や、救急病院や精神科を受診した者もみられた。指定薬物制度の周知率は、2015年(50.7%)、2016年(50.8%)、2017年(39.6%)と低下した。

## 【総括】



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が考えられる。野外イベントを通じた危険ドラッグ使用者に対する再乱用防止対策（特に二次予防）も重要である。

#### 【研究業績】

##### 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 Pharmacy 5月1日号, メディファーム株式会社, 東京, pp7-8, 2017.
- 8) 嶋根卓也: 「ゲートキーパー」としての薬剤師の役割. 医薬ジャーナル 52(2), 101-104, 2016.
- 9) 嶋根卓也: 学校における薬物乱用防止教育. 精神科治療学, 31(5): 573-579, 2016.
- 10) 嶋根卓也: ユーザーに最も身近な相談窓口として~多剤併用を防ぐ薬剤師の取り組み~. 月刊薬事 58(8): 68-70, 2016.
- 11) 嶋根卓也: LGBTにおける HIV 感染症と薬物依存. 精神科治療学, 31(8): 1045-1052, 2016.
- 12) 嶋根卓也: 飲酒・喫煙・薬物乱用. 学校保健における健康課題 特集 学校保健パーフェクトガイド, 小児科診療 79(11): 1657-1663, 2016.
- 13) 大曲めぐみ, 嶋根卓也, 松本俊彦: 日本の刑事施設における薬物依存離脱指導の評価方法についての文献レビュー. 日本アルコール・薬物医学会雑誌 51(5): 335-347, 2016.
- 14) 佐々木真人, 嶋根卓也, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 堀岡広稔: 薬局薬剤師に必要とされる自殺予防ゲートキーパーの養成とその効果. 高知県薬剤師会報 146: 11-20, 2016.
- 15) 嶋根卓也: 第10章 テンションを上げたい, 嫌なことを忘れたい. 大学生のためのメンタルヘルスガイド~悩む人、助けたい人、知りたい人へ~ (松本俊彦 編). 大月書店, 東京, pp129-143, 2016.
- 16) 嶋根卓也: 市販薬にも安心できないものが

- ある．臨床心理学 増刊第 8 号 やさしいみんなのアディクション (松本俊彦 編), 金剛出版, 東京, pp66-68, 2016.
- 17) 嶋根卓也: 第 1 章 大学生のためのわかりやすい薬物乱用の話．危険ドラッグ問題の表と裏～学生に知ってほしいこれからの薬物乱用防止について～．薬事日報社, 東京, pp11～43, 2016.
- 18) 嶋根卓也: 処方薬乱用者のゲートキーパーとしての薬剤師．YAKUGAKUZASSHI 136(1): 79-87, 2016.
- 19) 嶋根卓也, 舩田正彦: 薬物乱用の新たな波への理解と対応: 危険ドラッグと処方薬乱用. YAKUGAKUZASSHI 136(1): 63-64, 2016.1.1.
- 20) 嶋根卓也: 危険ドラッグ: 夜の繁華街の若者における乱用実態. 日本臨牀, 第 73 巻第 9 号, 1491-1496, 2015.
- 21) 嶋根卓也: 危険ドラッグを使う若者たち. 心理臨床の広場 14, vol.7 No.2, 26-27, 2015.
2. 学会発表
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Shimane T, Matsumoto T: Reliability and validity of the Japanese version of the DAST-2. CPDD 78th Annual Scientific Meeting, Palm Springs, CA(USA), 2016.6.11-16.
- 4) Shimane T, Wada K, Hidaka Y, Funada M: Prevalence and patterns of the use of novel psychoactive substances, “kiken drugs”, among younger adults at dance parties in Japan. CPDD77th Annual Scientific Meeting, Phoenix, AZ(USA), 2015.6.13-18.
- 5) 嶋根卓也, 大曲めぐみ, 北垣邦彦, 立森久照, 舩田正彦, 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 嶋根卓也: 薬剤師向けゲートキーパー養成研修とその介入効果: 身近な相談窓口としての薬局 第 16 回日本外来精神医療学会, 神奈川, 2016.7.10.
- 9) 嶋根卓也: そして危険ドラッグを使う人はいなくなった: 全国住民調査 2015 年の結果より. 平成 28 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 東京, 2016.10.7.
- 10) 嶋根卓也: 危険ドラッグ問題の行方: 全国住民調査 2015 年の結果より. 第 22 回埼玉県薬剤師会学術大会, 埼玉, 2016.11.6.
- 11) 嶋根卓也, 日高庸晴, 舩田正彦: 危険ドラッグの乱用実態: 若者が集まるイベントにおけるオンライン調査の試み. シンポジウム 7 危険ドラッグはどうなった? 乱用実態・危険性・その検出, 平成 27 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 兵庫, 2015.10.11-13.

### 3年間の研究成果の刊行に関する一覧表

#### 書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
浅沼幹人, 宮崎育子	Nrf2	高橋良輔, 山中宏二, 樋口真人, 漆谷 真	脳内環境辞典	メディカルドウ	大阪	2017	pp122-123
嶋根卓也	危険ドラッグの流行と終息		最新保健情報資料	大修館書店	東京	2017	pp 8-10
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	一般社団法人日本うつ病センター	東京	2017	pp 28-31
嶋根卓也	テンションを上げたい, 嫌なことを忘れない	松本俊彦	大学生のためのメンタルヘルスガイド	大月書店	東京	2016	pp129-143
嶋根卓也	市販薬にも安心できないものがある	松本俊彦	やさしいみんなのアディクション	金剛出版	東京	2016	pp 66-68
嶋根卓也	大学生のためのわかりやすい薬物乱用の話	加藤哲太, 北垣邦彦, 嶋根卓也, ほか	危険ドラッグ問題の表と裏	薬事日報社	東京	2016	pp 11-43
嶋根卓也	テンションを上げたい, 嫌なことを忘れない	松本俊彦	大学生のためのメンタルヘルスガイド	大月書店	東京	2016	pp129-143

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	危険ドラッグ規制の戦略,	日本薬理学会雑誌,	146	315-320	2015
T. Shoda, M. Kato, R. Harada, T. Fujisato, K. Okuhira, Y. Demizu, H. Inoue, M. Naito, M. Kurihara	Synthesis and evaluation of tamoxifen derivatives with a long alkyl side chain as selective estrogen receptor down-regulators	Bioorg. Med. Chem.,	23	3091-3096	2015
Y. Demizu, H. Yamashita, M. Doi, T. Misawa, M. Oba, M. Tanaka, and M. Kurihara	Topological Study of the Structures of Heterochiral Peptides Containing Equal Amounts of l-Leu and d-Leu	J. Org. Chem.,	80	8597-8603	2015
Demizu Y, Misawa T, Nagakubo T, Kanda Y, Okuhira K, Sekino Y, Naito M, Kurihara M.	Structural development of stabilized helical peptides as inhibitors of estrogen receptor (ER)-mediated transcription	Bioorg. Med. Chem.	23	4132-4138	2015
T. Misawa, Y. Demizu, M. Kawamura, N. Yamagata, M. Kurihara	Structural development of stapled short helical peptides as vitamin D receptor (VDR)-coactivator interaction inhibitors;	Bioorg. Med. Chem.	23	1055-1061	2015

Y. Demizu, H. Yamashita, T. Misawa, M. Doi, M. Tanaka, M. Kurihara	Effects of D-Leu residues on the helical secondary structures of L-Leu-based nonapeptides;	Chem. Pharm. Bull.	63	218-224	2015
H. Yamashita; Y. Demizu; T. Misawa; T. Shoda; M. Kurihara	Synthesis of a bis-cationic $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid (9-amino-bispidine-9-carboxylic acid)and its effects on the conformational properties of peptides	Tetrahedron	71	2241-2245	2015
栗原正明	インシリコによる活性（毒性）予測法の応用 - 危険ドラッグの包括規制、変異原生の予測 -	産業医学レビュー	29	111-119	2016
Shoda, T., Kato, M., Fujisato, T., Misawa, T., Demizu, Y., Inoue, H., Naito, M., Kurihara, M.	Synthesis and evaluation of raloxifene derivatives as a selective estrogen receptor down-regulator.	Bioorg. Med. Chem.	24	2914-2919	2016
Demizu, Y., Ohoka, N., Nagakubo, T., Yamashita, H., Misawa, T., Okuhira, K., Naito, M., Kurihara, M.	Development of a peptide-based inducer of nuclear receptors degradation.	Bioorg. Med. Chem. Lett.,	26	2655-2658	2016
Demizu Y, Shibata N, Hattori T, Ohoka N, Motoi H, Misawa T, Shoda T, Naito M, Kurihara M.	Development of BCR-ABL degradation inducers via the conjugation of an imatinib derivative and a cIAP1 ligand.	Bioorg. Med. Chem. Lett.,	26	4865-4869	2016
Shoda T, Kato M, Fujisato T, Demizu Y, Inoue H, Naito M, Kurihara M.	Tamoxifen and fulvestrant hybrids showed potency as selective estrogen receptor down-regulators.	Med. Chem.	12		2016
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, Kurihara M	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, M. Kurihara, 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, M. Kurihara, Y. Demizu	Development of helix-stabilized cell-penetrating peptides containing cationic □□□-disubstituted amino acids as helical promoters	Bioorg. Med. Chem.,	25	1846-2851	2017
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.	61	576-582	2017
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	27	3417-3422	2017
Asano, T., Koike, M., Sakata, S., Takeda, Y., Nakagawa, T., Hatano, T., Ohashi, S., Funayama, M., Yoshimi, K., <u>Asanuma, M.</u> , Toyokuni, S., Mochizuki, H., Uchiyama, Y., Hattori, N. and Iwai, K.	Possible involvement of iron-induced oxidative insults in neurodegeneration.	Neurosci. Lett.	588	29-35	2015
Murakami, S., Miyazaki, I., Miyoshi, K. and <u>Asanuma, M.</u>	Long-term systemic exposure to rotenone induces central and peripheral pathology of Parkinson's disease in mice.	Neurochem. Res.	40 (6)	1165-1178	2015
Kitamura, Y., Hattori, S., Yoneda, S., Watanabe, S., Kanemoto, E., Sugimoto, M., Kawai, T., Machida, A., Kanazaki, H., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> and Sendo, T.	Doxorubicin and cyclophosphamide treatment produces anxiety-like behavior and spatial cognition impairment in rats: Possible involvement of hippocampal neurogenesis via brain-derived neurotrophic factor and cyclin D1 regulation.	Behav. Brain Res.	292	184-193	2015
Miyazaki, I., Murakami, S., Torigoe, N., Kitamura, Y. and <u>Asanuma, M.</u>	Neuroprotective effects of levetiracetam target xCT in astrocytes in parkinsonian model mice.	J. Neurochem.	136 (1)	194-204	2016
Sasaki, T., Liu, K., Agari, T., Yasuhara, T., Morimoto, J., Okazaki, M., Takeuchi, H., Toyoshima, A., Sasada, S., Shinko, A., Kondo, A., Kameda, M., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u>	Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease.	Exp. Neurol.	275 (1)	220-231	2016

Borlongan, C.V., Nishibori, M. and Date, I.					
Sogawa, C., Ikegame, M., Miyazaki, I., Ara, T., Imamura, Y., Okusha, Y., Ohyama, K., <u>Asanuma, M.</u> , Sogawa, N., Yamamoto, T. and Kozaki, K.	Changes in metallothionein isoform expression in the bones of ovariectomized rats.	J. Hard Tissue Biol.	25 (1)	21-26	2016
Miyazaki, I. and <u>Asanuma, M.</u>	Serotonin 1A receptors on astrocytes as a potential target for treatment of Parkinson's disease.	Curr. Med. Chem.	23 (7)	686-700	2016
Takeshima, M., Miyazaki, I., Murakami, S., Kita, T. and <u>Asanuma, M.</u>	L-Theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes.	J. Clin. Biochem. Nutr.	59 (2)	93-99	2016
<u>Asanuma, M.</u> and Miyazaki, I.	3-O-methyldopa inhibits astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotective effects of L-DOPA.	BMC Neurosci.	17	52	2016
Tsuboi, C., Kawasaki, Y., Yoshitome, K., Yagi, K., Miura, T., Esumi, S., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> , Kitamura, Y. and Sendo, T.	In vitro quantitative determination of the concentration of the polymerization agent methyl 2-benzoylbenzoate in intravenous injection solution and the cytotoxic effects of the chemical on normal human peripheral blood mononuclear cells.	Environ. Sci. Pollut. Res.	23 (10)	10262-10269	2016
Miyazaki, I., Murakami, S., Nakano, T., Torigoe, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y., Sendo, T. and <u>Asanuma, M.</u>	Serotonin-1A agonist 8-OH-DPAT alleviates motor dysfunction and motor neuron degeneration in a model of amyotrophic lateral sclerosis.	Ann. Pharmacol. Pharmaceut.	1 (1)	1003	2016
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	Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.	390 (4)	369-378	2017

	rats.				
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 $\alpha$ -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
Murakami, S., Miyazaki, I., and <u>Asanuma, M.</u>	Nrf2 pathway in astrocytes.	Nutr. Neurosci.	21 (3)	176-184	2018
Erina KOHYAMA, Takao CHIKUMOTO, Hiroyuki TADA, Kiyoyuki KITAICHI, Tadashi HORIUCHI, Tetsuro ITO.	Differentiation of the Isomers of N-Alkylated Cathinones by GC-EI-MS-MS and LC-PDA.	Analytical Sciences	32	831-837	2016
Erina KOHYAMA, Takao CHIKUMOTO, Hiroyuki TADA, Kiyoyuki KITAICHI, Tetsuro ITO.	Analytical differentiation of quinolinyl- and isoquinolinyl-substituted 1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxylates: 5F-PB-22 and its ten isomers	Forensic Toxicology	35	56-65	2017
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
Erina KOHYAMA, Takao CHIKUMOTO, Ryoichi FURUKAWA, Hidenobu KAWASHIMA, Hiroyuki TADA, Hiroyuki NAGAI, Midori SODA, Kiyoyuki KITAICHI, Tetsuro ITO.	Regioisomeric Differentiation of Synthetic Cannabinoids with an N-fluorobenzyl Indole Core by Gas Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.	Forensic Chemistry	6	28-35	2018



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(11)	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
嶋根卓也, 船田正彦	薬物乱用の新たな波への理解と対応: 危険ドラッグと処方薬乱用	YAKUGAKUZASHI	136(1)	63-64	2016
嶋根卓也	処方薬乱用者のゲートキーパーとしての薬剤師	YAKUGAKUZASHI	136(1)	79-87	2016
嶋根卓也	「ゲートキーパー」としての薬剤師の役割	医薬ジャーナル	52(2)	101-104	2016
嶋根卓也	学校における薬物乱用防止教育	精神科治療学	31(5)	573-579	2016
嶋根卓也	ユーザーに最も身近な相談窓口として~多剤併用を防ぐ薬剤師の取り組み~	月刊薬事	58(8)	68-70	2016
嶋根卓也	LGBT における HIV 感染症と薬物依存	精神科治療学	31(8)	1045-1052	2016
嶋根卓也	飲酒・喫煙・薬物乱用	小児科診療	79(11)	1657-1663	2016
大曲めぐみ, 嶋根卓也, 松本俊彦	日本の刑事施設における薬物依存離脱指導の評価方法についての文献レビュー	日本アルコール・薬物医学会雑誌	51(5)	335-347	2016
佐々木真人, 嶋根卓也, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 堀岡広稔:	薬局薬剤師に必要とされる自殺予防ゲートキーパーの養成とその効果	高知県薬剤師会報	146	11-20	2016

嶋根卓也	危険ドラッグ:夜の繁華街の若者における乱用実態	日本臨牀	73	1491-1496	2015
嶋根卓也	危険ドラッグを使う若者たち	心理臨床の広場	14	26-27	2015
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(11)	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
嶋根卓也, 船田正彦	薬物乱用の新たな波への理解と対応:危険ドラッグと処方薬乱用	YAKUGAKUZAS SHI	136(1)	63-64	2016
嶋根卓也	処方薬乱用者のゲートキーパーとしての薬剤師	YAKUGAKUZAS SHI	136(1)	79-87	2016
嶋根卓也	「ゲートキーパー」としての薬剤師の役割	医薬ジャーナル	52(2)	101-104	2016
嶋根卓也	学校における薬物乱用防止教育	精神科治療学	31(5)	573-579	2016
嶋根卓也	ユーザーに最も身近な相談窓口として~多剤併用を防ぐ薬剤師の取り組み~	月刊薬事	58(8)	68-70	2016
嶋根卓也	LGBT における HIV 感染症と薬物依存	精神科治療学	31(8)	1045-1052	2016
嶋根卓也	飲酒・喫煙・薬物乱用	小児科診療	79(11)	1657-1663	2016

大曲めぐみ, <u>嶋根卓也</u> , 松本俊彦	日本の刑事施設における薬物依存離脱指導の評価方法についての文献レビュー	日本アルコール・薬物医学会雑誌	51(5)	335-347	2016
佐々木真人, <u>嶋根卓也</u> , 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 堀岡広稔:	薬局薬剤師に必要とされる自殺予防ゲートキーパーの養成とその効果	高知県薬剤師会報	146	11-20	2016
<u>嶋根卓也</u>	危険ドラッグ:夜の繁華街の若者における乱用実態	日本臨牀	73	1491-1496	2015
<u>嶋根卓也</u>	危険ドラッグを使う若者たち	心理臨床の広場	14	26-27	2015