

令和2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)

危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析と
乱用実態把握に関する研究

課題番号：H30-医薬-一般-004

研究報告書

平成30～令和2年度 総合研究報告書

令和3年3月

研究代表者：船田正彦

目次

平成30～令和2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: H30-医薬一般-004)

危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析 と乱用実態把握に関する研究

I. 平成30～令和2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
II. 平成30～令和2年度 分担研究報告書 [3年間のまとめ]	
研究-1: 危険ドラッグに関する動物実験と細胞実験の統合的データ解析 船田正彦 (国立精神・神経医療研究センター)	----- 25
研究-2: コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発 栗原正明 (国際医療福祉大学)	----- 31
研究-3: 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発 浅沼幹人 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)	----- 37
研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究 北市清幸 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)	----- 45
研究-5: 新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立 嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター)	----- 49
VI. 3年間の研究成果の刊行に関する一覧表	----- 57

平成 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析と乱用実態把握に関する研究

総合研究報告書 [3 年間のまとめ]

危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析と 乱用実態把握に関する研究

研究代表者 船田正彦

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

【研究要旨】

危険ドラッグは新規精神活性物質として、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：危険ドラッグに関する動物実験と細胞実験の統合的データ解析】

本研究では、フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドについて、動物実験と細胞実験から得られるデータの関連性について検討した。行動薬理的解析として、フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドの運動促進作用について検討した。細胞実験として、薬物の作用点に着目して、CHO- μ 細胞および CHO-CB₁ 細胞を使用して、受容体活性強度を解析した。行動薬理的解析：フェンタニル類縁化合物において運動促進作用が発現し、これらの作用はオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンの前処置により抑制された。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。合成カンナビノイドにおいては、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。これら作用はカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態の発現には、カンナビノイド CB₁ 受容体が関与することが明らかになった。細胞実験：CHO- μ 受容体発現細胞において、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。フェンタニル類縁化合物による運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。同様に、CHO-CB₁ 受容体発現細胞を利用して、合成カンナビノイドのカンナビノイド受容体作用強度を解析した。合成カンナビノイドの添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。合成カンナビノイドによる細胞毒性と CB₁ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、合成カンナビノイドによる細胞毒性の発現

強度と CB₁ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。フェンタニル類縁化合物の中樞作用（中樞興奮作用や精神依存形成）については、 μ 受容体が重要であるため、CHO- μ 受容体発現細胞を利用して作用強度を解析することが可能である。同様に、合成カンナビノイドについては、CB₁ 受容体を介して中樞作用および細胞毒性が発現することから CB₁ 受容体発現細胞を利用して有害作用強度を解析することが可能であると考えられる。また、フェンタニル類縁化合物の運動促進作用と μ 受容体作用の強度、合成カンナビノイドによる細胞毒性の発現強度と CB₁ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。危険ドラッグの作用点に着目して、動物実験と細胞実験から得られるデータの関連性を解析することで、中樞作用（中樞興奮作用や精神依存形成）および細胞毒性を予測できる可能性が示唆された。

【研究-2：コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発】

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規制するためには、それらの迅速な評価法開発が重要である。有効な評価法の一つとしてインシリコ活性予測法が挙げられる。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実現を行うことを目的とする。QSAR（定量的活性相関）解析として、活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いて 2D-QSAR 式の構築を行った。QSAR 式算出には PLS 法及び GA-MLR 法を適用した。ドッキングスタディとして、活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いてオピオイド μ 受容体とのドッキングを行い、予測活性値と実測活性値の相関を検討した。QSAR に関して GA-MLR 法を用いた場合、 $R^2=0.98$ 、 $XR^2=0.82$ という比較的高い相関を示す QSAR 式が得られた。また、ドッキングスタディに関しては評価関数として Alpha HB を用いた際、実測活性値と予測活性値の間に最も高い相関 ($R^2=0.49$) が見られた。QSAR 及びドッキングスタディ法の両手法において実測活性値と予測活性値の間に相関が確認された。

【研究-3：危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発】

危険ドラッグおよび類似物質の神経毒性発現の蓋然性の簡便で感度の高いスクリーニング方法を見出すために、炎症惹起に働く起炎物質 damage-associated molecular patterns (DAMPs) の代表として知られる核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) と細胞内での酸化ストレスとして活性酸素種生成に着目して、各種乱用薬物、危険ドラッグのマウスおよびモノアミン系培養神経細胞での HMGB1 への影響と細胞内活性酸素種生成を検討した。METH 投与によりマウス血中 HMGB1 の増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核外移行がみられ、抗 HMGB1 抗体の静脈内投与は METH 投与による HMGB1 の変化とドパミン(DA)神経障害を有意に抑制した。B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行が認められ、神経細胞障害と相関した。さらに、13 種いずれの薬剤においても曝露 3 時間後の早期にしかも低濃度から細胞内での dHEt シグナル増加が認められ、形態的な神経細胞障害との間に強い相関が認められた。本研究より、培養神経細胞株での HMGB1 の発現および核外移行や蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

【研究-4：危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究】

合成カンナビノイドの部分構造から合成カンナビノイドを合成し、1) 合成カンナビノイド位置異性体の識別法の開発、2) 合成カンナビノイド位置異性体の in vitro における代謝経路の推定、3)

合成カンナビノイド位置異性体の *in vivo* における代謝経路および消失経路の推定を行った。その結果、1) では、合成カンナビノイドを含む製品における位置異性体識別にも適用可能な LC-MS および ESI-QqQ による FUB-JWH-018 とその位置異性体の識別が可能なる系を確立することが出来た。また、2) では、肝ミクロソーム (LMs) を用いた *in vitro* での検討において ATHPINACA の Tail 部の置換基のみが異なる 2 種の合成カンナビノイド (AFUBINACA, ACHMINACA) およびそれぞれのアダマンチル位置異性体および 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA における代謝挙動の解析に LC-MS-IT-TOF で成功した。さらに、3) では 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA での *in vivo* における代謝の解明および消失経路の推定に成功した。結果として、両合成カンナビノイドは肝代謝が主な消失経路であるが、その代謝物の尿中排泄はほとんどなく、ごく一部が胆汁中への排泄を経て、糞便に排泄されることが明らかになった。以上の知見は、摂取合成カンナビノイドおよびその代謝物の識別技術確立に技術的基盤として極めて有用であり、今後の効率的な合成カンナビノイドの検出、法的規制および有害性の推定において有用な情報であることが考えられた。

[研究-5：新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立]

危険ドラッグの流行が沈静化する一方で、大麻使用者の増加が報告されている。使用される大麻の形状が多様化している。本研究は、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして野外フェスティバルの来場者を対象とした調査を通じて、危険ドラッグおよび大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的とした。対象は、関東地方で開催された音楽関連の野外イベント(野外フェスティバル)に参加した16歳以上の来場者であった。計2回のイベントで、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施し、計437名より有効回答を得た。大麻の使用経験に基づき、大麻使用経験の無い Non-users (n=382)、大麻使用経験はあるが、1年以内の使用がない Ex-users (n=44)、過去1年以内に大麻を使用した Current-users (n=11) の3群に分類した。

[結果]

1. 大麻の生涯経験率は12.6%、過去1年経験率は2.5%であった。
2. 使用した大麻の形状は、乾燥大麻(10.5%)、大麻樹脂(4.6%)、食用大麻(2.7%)、大麻リキッド(1.4%)、大麻ワックス(1.1%)であった。
3. 大麻使用時の併用薬物は、アルコールが最も多く(64.7%)、タバコ(55.9%)、覚せい剤(23.5%)、危険ドラッグ(17.6%)、コカイン(17.6%)と続いた。
4. 大麻使用と飲酒との関連は、過去1年間の飲酒率は Non-users (81.4%)、Ex-users (61.4%)、Current-users (100%) であった ($p=0.003$)。過去30日間の飲酒率は、Non-users (68.6%)、Ex-users (54.5%)、Current-users (81.8%) であった ($p=0.102$)。過去30日間のビンジ飲酒率は、Non-users (42.7%)、Ex-users (38.6%)、Current-users (72.7%) であった ($p=0.113$)。
5. 北米における大麻合法化に対する考えは、Non-users は、「医療目的は賛成だが、嗜好目的は反対」が52.4%と最も多かった。Ex-users および Current-users は「どのような目的でも賛成」という回答が最も多かった (Ex-users : 40.9%、Current-users : 90.9%) ($p<0.001$)。

一般住民に比べて高い大麻使用率が観察された。従来の乾燥大麻や大麻樹脂のみならず、食用大麻、大麻リキッド、大麻ワックスなど新たな形状の大麻の乱用実態が確認された。本研究のデータからは大麻使用者におけるアルコール関連の問題性は見いだせなかった。国内の大麻使用者の多くが北米における大麻合法化(医療目的、嗜好目的の両方)に賛同していた。大麻使用経験のない者であっても、大麻の医療目的での利用については賛同していた。

結論: (1) 本研究より、危険ドラッグの中枢作用を推測する指標として、運動促進作用および運動抑制作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、機能タンパク質の発現培養細胞による活性強度の評価は、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。フェンタニル類縁化合物については、オピオイド μ 受容体の活性強度からの中枢作用の予測が可能であった。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活性強度の評価から構成される解析システムは、危険ドラッグの有害作用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。フェンタニル類縁化合物についてオピオイド μ 受容体における予測活性値の計算を行った。QSAR 及びドッキングスタディの適用により、 μ 受容体活性既知のフェンタニル類縁化合物における実測活性値と予測活性値の間にある程度の相関が確認された。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。危険ドラッグの有害作用は、QSAR 及びドッキングスタディにより予測できると考えられる。

(3) 危険ドラッグについて、培養神経細胞株での HMGB1 の発現および核外移行や蛍光物質 dHET を用いた活性酸素種生成の評価解析は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏な検出法となると考えられる。同様に、有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法として期待できる。

(4) 合成カンナビノイドの代謝プロファイルの解析と異性体を含む合成カンナビノイド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測定系を用い、複数の合成カンナビノイド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。5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA での *in vivo* における代謝および消失経路については、肝代謝が主な消失経路であるが、その代謝物の尿中排泄はほとんどなく、ごく一部が胆汁中への排泄を経て、糞便に排泄されることが明らかになった。以上の知見は、摂取合成カンナビノイドおよびその代謝物の識別技術確立のために有用な情報であると考えられる。

(5) 本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして、音楽系の野外イベント（野外フェスティバル）に着目し、来場者を対象とした実態調査を通じて、大麻の乱用実態を把握する試みを行った。本研究で確立された調査手法は、短期間かつ低予算で地域における薬物乱用の実態を掘り下げることができ、今後の新規危険ドラッグの乱用実態を把握するために応用できると結論付けた。ただし、レクリエーション・セッティングで捕捉できる調査対象者に代表性はないため、一般住民調査のような代表性のある調査データと組み合わせた上で乱用実態を捉えることが必要である。

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。危険ドラッグおよび大麻の乱用が拡大しており、薬物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。

<p>研究代表者：船田正彦 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所薬物依存研究部 依存性薬物研究室 室長</p>
<p>分担研究者：栗原正明 国際医療福祉大学 教授</p>
<p>分担研究者：浅沼幹人 岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科脳神経制御学講座 脳神経機構学分野 教授</p>
<p>分担研究者：北市清幸 岐阜薬科大学 薬物動態学研究室 教授</p>
<p>分担研究者：嶋根卓也 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所薬物依存研究部 心理社会研究室 室長</p>

これまでに危険ドラッグとして、大麻類似作用を示す合成カンナビノイドおよび覚せい剤と類似の効果を示すカチノン系化合物が数多く検出されている。合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物は多くの類縁体の存在が知られており、特定の薬物を規制しても、次々に新しい薬物が登場する状況が続いていた。こうした状況を打破するために、平成 25 年 2 月より、合成カンナビノイドの構造に着目し、類似したものを一括で規制するいわゆる「包括規制」が導入された。同様に、カチノン系化合物についても、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。さらに、危険ドラッグの店舗販売についての行政指導、厳格な流通規制対策が講じられたことにより、危険ドラッグの流通は一気に減少した。しかしながら現在もインターネット販売などが継続しており、依然として危険ドラッグのモニタリングや評価研究が必要である。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、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は、国内で流通する段階では、新規合成されたものであるため「未規制化合物」である点である。その薬理作用は麻薬や覚せい剤と類似した効果を有するにも関わらず、規制対象となっていないために流通が拡大していくわけである。実際、わが国では、「脱法ハーブ」と称される危険ドラッグ混入製品の流通が拡大し、その乱用による健康被害が多数発生し、救急搬送される事例が増大したことは記憶に新しい。

本研究では、合成カンナビノイド、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、現在のところ危険ドラッグ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、セロトニン系化合物などといった作用機序別にいくつかの系列に分類が可能である。各系統の危険ドラッグに着目し、迅速に中枢作用および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、フェンタニル類縁化合物および

合成カンナビノイドについて、動物実験と細胞実験から得られるデータの関連性について検討した。カチノン系化合物については、核内DNA結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1)の挙動を検討し、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、フェンタニル類縁化合物について、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、有害作用の発現と機能タンパク質における活性強度の特性について検討した。同様に、HMGB1)の挙動を指標とした危険ドラッグの毒性検出手法の妥当性について検証した。さらに、危険ドラッグの代謝産物については、摂取の有無を判断する上で重要なバイオマーカーとなると考えられるため、合成カンナビノイドについて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: 危険ドラッグに関する動物実験と細胞

実験の統合的データ解析]

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、フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドについて、動物実験と細胞実験から得られるデータの関連性について検討した。

[方法] 行動薬理的解析: フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドの運動促進作用について検討した。細胞実験: 薬物の作用点に着目して、CHO- μ 細胞および CHO-CB1 細胞を使用して、受容体活性強度を解析した。

[結果] 行動薬理的解析: フェンタニル類縁化合物において運動促進作用が発現し、これらの作用はオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンの前処置により抑制された。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。合成カンナビノイドにおいては、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。これら作用はカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態の発現には、カンナビノイド CB₁ 受容体が関与することが明らかになった。細胞実験: CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、フェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用強度を解析した。フェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。フェンタニル類縁化合物による運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。同様に、CHO-CB₁ 受容体発現細胞を利用して、合成カンナビノイドのカンナビノイド受容体作用強度を解

析した。合成カンナビノイドの添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。合成カンナビノイドによる細胞毒性とCB₁受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、合成カンナビノイドによる細胞毒性の発現強度とCB₁受容体作用の強度には正の相関性が認められた。

[研究-2: コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発]

栗原正明

国際医療福祉大学 教授

[目的] 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開発が重要である。有効な評価法の一つとしてインシリコ活性予測法が挙げられる。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。

[方法] QSAR: 活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いて 2D-QSAR 式の構築を行った。QSAR 式算出には PLS 法及び GA-MLR 法を適用した。ドッキングスタディ: 活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いてオピオイド μ 受容体とのドッキングを行い、予測活性値と実測活性値の相関を検討した。

[結果] QSAR に関して GA-MLR 法を用いた場合、 $R^2=0.98$ 、 $XR^2=0.82$ という比較的高い相関を示す QSAR 式が得られた。また、ドッキングスタディに関しては評価関数として Alpha HB を用いた際、実測活性値と予測活性値の間に最も高い相関 ($R^2=0.49$) が見られた。

[研究-3: 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発]

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物質の神経毒性発現の蓋然性の簡便で感度の高いスクリーニング方法を見出すために、炎症惹起に働く起炎物質 damage-associated molecular patterns (DAMPs)の代表として知られる核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) と細胞内での酸化ストレスとして活性酸素種生成に着目して、各種乱用薬物、危険ドラッグのマウスおよびモノアミン系培養神経細胞での HMGB1 への影響と細胞内活性酸素種生成を検討した。

[方法] メタンフェタミン(METH)急性投与と神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の関与を検討した。また、モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞に 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methyline, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)を添加し、曝露早期 3 時間後の起炎物質 HMGB1 の発現動態ならびに蛍光物質 dihydroethidine (dHEt)を用いた細胞内活性酸素種生成を検討した。

[結果] METH 投与によりマウス血中 HMGB1 の増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核外移行がみられ、抗 HMGB1 抗体の静脈内投与は METH 投与による HMGB1 の変化とドパミン(DA)神経障害を有意に抑制した。B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行が認められ、神経細胞障害と相関した。さらに、13 種いずれの薬剤においても曝露 3 時間後の早期にしかも低濃度から細胞内での dHEt シグナル増加が認められ、形態的な神経細胞障害との間に強い相関が認められた。

[研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究]

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] 合成カンナビノイド (SCs) の部分構造から SCs を合成し、1) SCs 位置異性体の識別法の開発、2) SCs 位置異性体の *in vitro* における代謝経路の推定、3) SCs 位置異性体の *in vivo* における代謝経路および消失経路の推定を行った。

[結果] 1) では、SCs を含む製品における位置異性体識別にも適用可能な LC-MS および ESI-QqQ による FUB-JWH-018 とその位置異性体の識別が可能な系を確立することが出来た。

また、2) では、肝ミクロソーム (LMs) を用いた *in vitro* での検討において ATHPINACA の Tail 部の置換基のみが異なる 2 種の SCs (AFUBINACA, ACHMINACA) およびそれぞれのアダマンチル位置異性体および 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA における代謝挙動の解析に LC-MS-IT-TOF で成功した。

さらに、3) では 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA での *in vivo* における代謝の解明および消失経路の推定に成功した。結果として、両 SCs は肝代謝が主な消失経路であるが、その代謝物の尿中排泄はほとんどなく、ごく一部が胆汁中への排泄を経て、糞便に排泄されることが明らかになった。

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

嶋根卓也

国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所薬物依存研究部

心理社会研究室 室長

[目的] 近年、危険ドラッグの流行が沈静化する一方で、大麻使用者の増加が報告されている。使用される大麻の形状が多様化しており、大麻ワックスや大麻リキッドといった THC を濃縮・

抽出した製品や、食品に混入した大麻クッキーなど (食用大麻) が押収されているが、地域における乱用実態は依然として不明である。そこで、本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして野外フェスティバルの来場者を対象とした調査を通じて、大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的とした。

[方法] 対象は、関東地方で開催された音楽関連の野外イベント (野外フェスティバル) に参加した 16 歳以上の来場者であった。計 2 回のイベントで、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施し、計 437 名より有効回答を得た。大麻の使用経験に基づき、大麻使用経験の無い Non-users (n=382)、大麻使用経験はあるが、1 年以内の使用がない Ex-users (n=44)、過去 1 年以内に大麻を使用した Current-users (n=11) の 3 群に分類した。

[結果]

1. 大麻の生涯経験率は 12.6%、過去 1 年経験率は 2.5%であった。
2. 使用した大麻の形状は、乾燥大麻 (10.5%)、大麻樹脂 (4.6%)、食用大麻 (2.7%)、大麻リキッド (1.4%)、大麻ワックス (1.1%) であった。
3. 大麻使用時の併用薬物は、アルコールが最も多く (64.7%)、タバコ (55.9%)、覚せい剤 (23.5%)、危険ドラッグ (17.6%)、コカイン (17.6%) と続いた。
4. 大麻使用と飲酒との関連は、過去 1 年間の飲酒率は Non-users (81.4%)、Ex-users (61.4%)、Current-users (100%) であった ($p=0.003$)。過去 30 日間の飲酒率は、Non-users (68.6%)、Ex-users (54.5%)、Current-users (81.8%) であった ($p=0.102$)。過去 30 日間のビンジ飲酒率は、Non-users (42.7%)、Ex-users (38.6%)、Current-users (72.7%) であった ($p=0.113$)。
5. 北米における大麻合法化に対する考えは、Non-users は、「医療目的は賛成だが、嗜好目的は反対」が 52.4%と最も多かった。Ex-users および Current-users は「どのような目的でも賛成」という回答が最も多かった (Ex-users : 40.9%、Current-users : 90.9%) ($p<0.001$)。

C. 考 察

1. 危険ドラッグに関する動物実験と細胞実験の統合的データ解析

本研究により、フェンタニル類縁化合物はオピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、フェンタニル類縁化合物の作用発現については、 μ 受容体活性が重要であることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認されたことから、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用は μ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。本研究から、フェンタニル類縁化合物は中枢興奮作用を示すことから、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主にオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

同様に、合成カンナビノイドについては、カンナビノイド CB_1 受容体を介して中枢抑制作用を示し、高濃度では細胞毒性を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。合成カンナビノイドはカンナビノイドに作用することから、CHO- CB_1 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

2. コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発

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。活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いて 2D-QSAR 式の構築を行った。QSAR 式算出には PLS 法及び GA-MLR 法を適用した。

QSAR に関して GA-MLR 法を用いた場合、 $R^2=0.98$ 、 $XR^2=0.82$ という比較的高い相関を示す QSAR 式が得られた。また、活性既知のフェンタニル類縁化合物とオピオイド μ 受容体とのドッキングスタディに関しては評価関数として Alpha HB を用いた際、実測活性値と予測活性値の間に最も高い相関 ($R^2=0.49$) が見られた。QSAR 及びドッキングスタディ法の両手法において実測活性値と予測活性値の間に相関が確認された。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。

3. 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発

危険ドラッグおよび類似物質の神経毒性発現の蓋然性の簡便で感度の高いスクリーニング方法を見出すために、炎症惹起に働く起炎物質 damage-associated molecular patterns (DAMPs) の代表として知られる核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) と細胞内での酸化ストレスとして活性酸素種生成に着目して、各種乱用薬物、危険ドラッグのマウスおよびモノアミン系培養神経細胞での HMGB1 への影響と細胞内活性酸素種生成を検討した。抗 HMGB1 抗体の神経保護効果は、血中 HMGB1 の中和で高体温や血液脳関門の破綻が抑制され、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与すると考えられた。また、培養 B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ暴露早期の HMGB1 の核外移行は、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。さらに、活性酸素種生成が見られなかった薬剤も含め、いずれの薬剤でも活性酸素種生成が曝露 3 時間後にしかも低濃度からみられ、神経細胞障害と強く相関したことから、dHEt による活性酸素種検出は感度の高い細胞障害指標といえる。

4. 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究

合成カンナビノイドを合成し、位置異性体の識別法の開発、位置異性体の *in vitro* における代謝経路の推定、位置異性体の *in vivo* における代謝経路および消失経路の推定を行った。その結果、合成カンナビノイドを含む製品における位置異性体識別にも適用可能な LC-MS および ESI-QqQ による位置異性体の識別が可能な系を確立することが出来た。また、肝ミクロソーム (LMs) を用いた *in vitro* での検討において、合成カンナビノイドおよびアダマンチル位置異性体における代謝挙動の解析に LC-MS-IT-TOF で成功した。さらに、5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA での *in vivo* における代謝の解明および消失経路の推定に成功した。結果として、両合成カンナビノイドは肝代謝が主な消失経路であるが、その代謝物の尿中排泄はほとんどなく、ごく一部が胆汁中への排泄を経て、糞便に排泄されることが明らかになった。以上の知見は、摂取合成カンナビノイドおよびその代謝物の識別技術確立に技術的基盤として極めて有用であり、今後の効率的な合成カンナビノイドの検出、法的規制および有害性の推定において有用な情報であることが考えられた。

5. 新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立

本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして、音楽系の野外イベント (野外フェスティバル) に着目し、来場者を対象とした実態調査を通じて、大麻の乱用実態を把握する試みを行った。一般住民に比べて高い大麻使用率が観察された。また、従来の乾燥大麻や大麻樹脂のみならず、食用大麻、大麻リキッド、大麻ワックスなど新たな形状の大麻の乱用実態が確認された。本研究のデータからは大麻使用者におけるアルコール関連の問題性は見いだせなかった。国内の大麻使用者の多くが北米における大麻合法化 (医療目的、嗜好目的の両方) に賛同していた。大麻使用経験のない者であっても、大麻の医療目的での利用については賛同していた。本研究で確立され

た調査手法は、短期間かつ低予算で地域における薬物乱用の実態を掘り下げることができ、今後の新規危険ドラッグの乱用実態を把握するために応用できると結論付けた。ただし、レクリエーション・セッティングで捕捉できる調査対象者に代表性はないため、一般住民調査のような代表性のある調査データと組み合わせた上で、乱用実態を捉えることが必要である。

D. 結論

本研究より、危険ドラッグの中樞作用を推測する指標として、運動調節機能評価が利用できることが明らかになった。また、危険ドラッグが作用する薬物受容体について、その受容体発現細胞による解析データから得られる活性強度に基づいて、中樞作用の発現予測が可能であった。行動薬理学的手法による中樞作用の評価と培養細胞による機能タンパク質活性予測から構成される解析システムは、中樞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。危険ドラッグの作用する薬物受容体などの機能タンパク質に着目して、その活性強度から中樞作用を予測できる可能性が確認できた。また、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、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。QSAR 及びドッキングスタディの適用により、活性既知化合物における実測活性値と予測活性値の間にある程度の相関が確認された。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。また、危険ドラッグについて、培養神経細胞株での HMGB1 の発現および核外移行や蛍光物質 dHet を用いた活性酸素種生成の評価解析は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏な検出法となると考えられる。同様に、有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法として期待できる。

合成カンナビノイドの代謝プロファイルの

解析と異性体を含む合成カンナビノイドの解析については、LCMS-IT-TOFによる測定法が有用であることが明らかになった。合成カンナビノイド測定系を用い、複数の合成カンナビノイド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。摂取合成カンナビノイドおよびその代謝物の識別技術確立のために有用な情報であると考えられる。危険ドラッグの成分分析では異性体等の構造類似化合物の可能性を考慮しつつ化合物同定する必要があり、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、大麻乱用の拡大については、注視していく必要がある。レクリエーション・セッティングで捕捉できる調査対象者に代表性はないため、今後は一般住民調査のような代表性のある調査データと組み合わせる上で、乱用実態を捉えることが必要である。

本研究において、危険ドラッグの作用する薬物受容体などの機能タンパク質の活性強度から中枢作用（有害作用）を予測できる有害作用評価システムのプロトタイプを構築できた。本評価システムは、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。現在のところ、危険ドラッグに加え、大麻乱用の拡大が懸念される。今後は、危険ドラッグの有害作用評価法を主軸に、大麻の有害作用および検出システムについても検討が必要であろう。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグの中枢作用、毒性および乱用実態把握に関する研究であり、結果はすべて健康危険情報に該当する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Funada M, Takebayashi-Ohsawa M.: Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicol Appl Pharmacol.* 338:1-8, 2018.
- 2) 船田正彦 : 薬物依存の分子機構. *Clinical Neuroscience*, 36:1437-1440, 2018.
- 3) Myose T, Shirakawa A, Irie K, Yamashita Y, Nakano T, Takase Y, Matsuo K, Satho T, Tuchihashi R, Kinjo J, Tanaka H, Morimoto S, Funada M, Sano K, Mishima K.: Δ 9-Tetrahydrocannabinol elicited 22-kHz ultrasonic vocalization changes after air puff stimulus through CB1 receptor in adult rats. *Neurosci Lett.* 701:132-135, 2019.
- 4) 船田正彦 : 米国の大麻規制と薬物乱用防止. *日本薬剤師会雑誌.* 71(2), 75, 2019.
- 5) 船田正彦, 三島健一: 薬物乱用のトレンド: ポスト危険ドラッグとして大麻問題を考える. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 171-172, 2020.
- 6) 富山健一, 船田正彦 : 米国における大麻規制の現状: 医療用途と嗜好品. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 179-192, 2020.
- 7) 船田正彦, 富山健一: 大麻成分の依存性と細胞毒性. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 205-214, 2020.
- 8) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w>
- 9) Funada M, Takebayashi-Ohsawa M, Tomiyama KI. Synthetic cannabinoids enhanced ethanol-induced motor impairments through reduction of central glutamate neurotransmission. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2020) Dec 1;408:115283. doi: 10.1016/j.taap.2020.115283. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068620.

- 10) Tomiyama KI, Funada M. Synthetic cannabinoid CP-55,940 induces apoptosis in a human skeletal muscle model via regulation of CB1 receptors and L-type Ca²⁺ channels. *Arch Toxicol.* 95(2):617-630, (2021).
- 11) 栗原正明: in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術. in silico 計算毒性評価のための QSAR 手法の活用技術情報協会, 2018.1.31, 261-267
- 12) Eto R, Misawa T, Noguchi-Yachide T, Ohoka N, Kurihara M, Naito M, Tanaka M, Demizu Y.: Design and synthesis of estrogen receptor ligands with a 4-heterocycle-4-phenylheptane skeleton. *Bioorg Med Chem.* 2018, 26, 30060-9.
- 13) 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.
- 14) Tsuji G, Hattori T, Kato M, Hakamata W, Inoue H, Naito M, Kurihara M, Demizu Y, Shoda T.: Design and synthesis of cell-permeable fluorescent nitrilotriacetic acid derivatives. *Bioorg Med Chem.* 2018, 26, 5494-5498.
- 15) Misawa T, Tsuji G, Takahashi T, Ochiai E, Takagi KI, Horie K, Kakuda S, Takimoto-Kamimura M, Kurihara M, Demizu Y. Structural development of non-secosteroidal vitamin D receptor (VDR) ligands without any asymmetric carbon. *Bioorg Med Chem.* 2018, 26, 6146-6152.
- 16) Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.: Development of Small Molecule Chimeras That Recruit AhR E3 Ligase to Target Proteins. *ACS Chem Biol.*, 2019, 14, 2822-2832
- 17) Yuyama M, Ito T, Arai Y, Kadowaki Y, Iiyama, N, Keino A, Hiraoka Y, Kanaya T, Momose Y, Kurihara M.: Risk Prediction Method for Anticholinergic Action Using Auto-quantitative Structure-Activity Relationship and Docking Study with Molecular Operating Environment. *Chem Pharm Bull*, 2020, 68(8), 773-778
- 18) 高橋祐次, 小島肇夫, 栗原正明, 笠原利彦, 若栗 忍, 萩野滋延, 本山径子. 急性経口毒性を予測するための in vitro 細胞毒性試験. *AATEX-JaCVAM*, 9(1), 1-34, 2020
- 19) Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H, Demizu Y, Naito M, Kurihara M.,
- 20) Targeted Protein Degradation by Chimeric Compounds using Hydrophobic E3 Ligands and Adamantane Moiety. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020, 13(3). pii: E34. doi: 10.3390/ph13030034.
- 21) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. *Nutr. Neurosci.*, 21 (3): 176-184, 2018. doi.org/10.1080/1028415X.2016.1253171.
- 22) Tanaka, K., Yagi, T., Nanba, T., Asanuma, M.: Application of single prolonged stress induces post-traumatic stress disorder-like characteristics in mice. *Acta Med. Okayama*, 72 (5): 479-485, 2018.
- 23) Nakamura, Y., Kitamura, Y., Sumiyoshi, Y., Naito, N., Kan, S., Ushio, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of 5-HT_{2A} receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 138(3): 192-197, 2018. doi: 10.1016/j.jphs.2018.10.001
- 24) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T.: Region-specific neuroprotective features of astrocytes against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(3): 598, 2019. doi:10.3390/ijms20030598
- 25) Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y., and Asanuma, M.: Effects of

- enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice. *Cells*, 8(3): 221, 2019. doi:10.3390/cells8030221
- 27) Nakahara, K., Fujikawa, K., Hiraoka, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ito, A., Takasugi, N. and Uehara, T.: Attenuation of macrophage migration inhibitory factor-stimulated signaling via S-nitrosylation. *Biol. Pharm. Bull.*, 42(6): 1044-1047, 2019. doi: 10.1248/bpb.b19-00025
- 28) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 38: 394-408, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w>
- 29) Isooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT1A receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 132: 104608, 2020. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104608
- 30) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Takeshima, M., Sonobe, K., Arai, R., Funakoshi, H., Quin, K.E., Smart, J., Zensho, K. and Asanuma, M.: Effects of maternal bisphenol A diglycidyl ether exposure during gestation and lactation on behavior and brain development of the offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 138: 111235, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111235>
- 31) Miyazaki, I., Isooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C. and Asanuma, M.: Chronic systemic exposure to low-dose rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: reproducible animal model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(9): 3254, 2020. doi:10.3390/ijms21093254
- 32) Kidani, N., Hishikawa, T., Hiramatsu, M., Nishihiro, S., Kin, K., Takahashi, Y., Murai, S., Sugiu, K., Yasuhara, T., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Date, I.: Cerebellar blood flow and gene expression in crossed cerebellar diaschisis after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(11): 4137, 2020. doi: 10.3390/ijms21114137
- 33) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: The rotenone models reproducing central and peripheral features of Parkinson's disease. *NeuroSci*, 1(1): 1-14, 2020. doi: 10.3390/neurosci1010001
- 34) Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Sato, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. *Sci. Rep.*, 10(1): 20698, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77652-4>
- 35) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson's Disease. *Cells*, 9(12): 2623, 2020. doi.org/10.3390/cells9122623
- 36) Kitamura, Y., Ushio S., Sumiyoshi, Y., Wada, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *Pharmacology*, 2020, Dec 22: 1-8. doi: 10.1159/000512117 (Online ahead of print)
- 37) Shimaoka, S., Hamaoka, H., Inoue, J., Asanuma, M., Tooyama, I. and Kondo, Y.: Lactoferrin-like immunoreactivity in distinct neuronal populations in the mouse central nervous system. *Acta Med. Okayama*, in press.
- 38) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病での神経保護標的としてのアストロサイトの抗酸化分子. *日本薬理学雑誌*, 2021, 156: 14-20.
- 39) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病と亜鉛結合蛋白, 城 宜嗣, 津本浩平監

- 修, 古川良明, 神戸大朋編, 生命金属ダイナミクス 生体内における金属の挙動と制御, エヌ・ティー・エス, 東京, 2021, pp304-309.
- 40) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的としたパーキンソン病治療戦略. 日本薬理学雑誌, in press.
- 41) Chikumoto T., Furukawa R., Kohyama E., Suenami K., Nagai H., Tada H., Kawashima H., Kadomura N., Soda M., Kitaichi K., Ito T. Liquid chromatography–mass spectrometry studies on the isomeric 1-fluorobenzyl-3-naphthoyl-indoles: FUB-JWH-018 and five isomers. *Forensic Toxicology Forensic Toxicology* 37, 113–120 (2019).
- 42) Chikumoto T, Kadomura N, Matsuhisa T, Kawashima H, Kohyama E, Nagai H, Soda M, Kitaichi K, Ito T. Differentiation of FUB-JWH-018 positional isomers by electrospray ionization–triple quadrupole mass spectrometry. *Forensic Chemistry* 13, 100157 (2019).
- 43) Kadomura N, Ito T, Kawashima H, Matsuhisa T, Kinoshita T, Soda M, Kohyama E, Iwaki T, Nagai H, Kitaichi K. In vitro metabolic profiles of adamantyl positional isomers of synthetic cannabinoids. *Forensic Toxicology* 39:26-44 (2021).
- 44) Shimane T, Takahashi M, Kobayashi M, Takagishi Y, Takeshita Y, Kondo A, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender differences in the relationship between methamphetamine use and high-risk sexual behavior among prisoners: A nationwide, cross-sectional survey in Japan. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2021. (in press)
- 45) Kondo A, Shimane T, Takahashi M, Takeshita Y, Kobayashi M, Takagishi Y, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan. *Subst Use Misuse*. 2021;56 (1) :54-60. doi: 10.1080/10826084.2020.1833930. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33100112.
- 46) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T. Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan. *BMC Public Health*. 2020;20 (1) :1878. <http://doi.org/10.1186/s12889-020-09969-8>.
- 47) Yamada R, Shimane T, Kondo A, Yonezawa M, Matsumoto T. The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021 Jan 7;16 (1) :5. doi: 10.1186/s13011-020-00339-6. PMID: 33413509; PMCID: PMC7791778.
- 48) Matsumoto T, Kawabata T, Okita K, Tanibuchi Y, Funada D, Murakami M, Usami T, Yokoyama R, Naruse N, Aikawa Y, Furukawa A, Komatsuzaki C, Hashimoto N, Fujita O, Umemoto A, Kagaya A, Shimane T. Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020 Dec;40 (4) :332-341. doi: 10.1002/npr2.12133. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32896111; PMCID: PMC7722680.
- 49) Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, Yamamoto T, Matsumoto T, Shimane T, Aoki Y, Otowa T, Tani M, Yamanaka G, Sakai Y, Murao T, Inada K, Yamada H, Kikuchi T, Sasaki T, Watanabe N, Mishima K, Takaesu Y. Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Jan 15. doi: 10.1111/pcn.13195. Epub ahead of print. PMID: 33448517.

- 50) Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, Shimane T : The influence of tightening regulations on patients with new psychoactive substance-related disorders in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep.* 38(4), 189-196, 2018.
- 51) 嶋根卓也, 邱 冬梅, 和田 清 : 日本における大麻使用の現状 : 薬物使用に関する全国住民調査 2017 より, *YAKUGAKU ZASSHI*, 140 (2) ,173-178, 2020.
- 52) 嶋根卓也. 薬物乱用状況のアップデート : 薬物使用に関する全国住民調査 2019 より. *Newsletter KNOW (麻薬・覚せい剤乱用防止センター)*, 第 103 号、p2-5,2020.
- 53) 嶋根卓也 : 薬物依存症者の理解とサポート、*法律のひろば* 74 (1) ,57-66, 2021.
- 54) 嶋根卓也 : 薬物乱用防止のために地域の薬局ができること、*調剤と情報* 27 (1) , 89-96,2021.
- 55) 嶋根卓也 : 第 8 章 性的マイノリティ・HIV 感染者の理解と支援. 物質使用障害の治療 多様なニーズに応える治療 回復支援 (松本俊彦編著), 金剛出版, 東京, pp141-155, 2020.
- 56) 嶋根卓也 : 第 12 章 薬物乱用防止教育とスティグマ. *アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす* 13 章 (松本俊彦編), 日本評論社, pp201-214, 2020.
- 57) 嶋根卓也 : 日本における薬物乱用のモニタリング調査と回復支援プログラムについて. *龍谷法学* 50(3) : 1805-1812, 2018.
- 58) 嶋根卓也 : 【IV. 知っておきたい! 生活サポート&性教育】40 薬物乱用. *小児科* 50 (5) 4 月臨時増刊号「思春期を診る!」: 774-780, 2018.
- 59) 嶋根卓也 : 薬物乱用防止の最前線 : 薬剤師に知ってほしいこと. *Excellent Pharmacy* 5 月 1 日号, pp11-13, 2018.
- 60) 嶋根卓也 : 薬物乱用防止における薬剤師の役割. *ファルマシア* 54(6) : 541-543, 2018.
- 61) 嶋根卓也 : 「NO」と言えない子どもたちー酒・タバコ・クスリと援助希求. こころの科学 №202 : 47-51, 2018.
- 62) 嶋根卓也 : 薬物使用の最新動向 : 大麻からエナジードリンクまで、*KNOW NEWS LETTER* 99 号,p2-5,2018.
- 63) 嶋根卓也, 松本俊彦 : 2. 評価尺度の解説 (2) 薬物使用障害の評価尺度. *新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン*, 第 1 章 総論 II 診断総論, 新興医学出版社, 東京, pp11-13, 2018.
- 64) 嶋根卓也, 松本俊彦 : 2. 薬物乱用・依存の疫学. *新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン*, 第 1 章 総論 IV 疫学, 新興医学出版社, 東京, pp28-31, 2018.
- 65) 嶋根卓也, 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦 : 覚せい剤事犯者における薬物依存の重症度と再犯との関連性 : 刑事施設への入所回数から見た再犯、*日本アルコール・薬物医学会雑誌* 54(5),211-221, 2019.
- 66) 嶋根卓也 : 過量服薬に対する薬剤師の役割. *臨床精神薬理* 22(3), 293-299, 2019.
- 67) 嶋根卓也, 猪浦智史 : わが国における大麻使用の動向-全国規模の疫学調査の結果から、*医学のあゆみ* 271(11),1187-1191, 2019.
- 68) 嶋根卓也 : 国内外における大麻使用経験率-疫学調査から-, *精神科治療学* 35(1),5-12, 2020.
- 69) 嶋根卓也 : 「NO」と言えない子どもたちー酒・タバコ・クスリと援助希求. 「助けて」が言えない SOS を出さない人に支援者は何ができるか (松本俊彦編), 日本評論社, pp92-101, 2019.
- 70) 嶋根卓也 : 第 8 章 性的マイノリティ・HIV 感染者の理解と支援. 物質使用障害の治療 多様なニーズに応える治療 回復支援 (松本俊彦編著), 金剛出版, 東京, pp141-155, 2020.
- 71) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦 : 薬物使用経験のある HIV 陽性者において危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスに与え

- る影響、日本エイズ学会雑誌 20(1) : 32-40, 2018.
- 72) 佐々木真人, 堀岡広稔, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 長田良和, 戸田憲, 宮田祥一, 西森康夫, 嶋根卓也 : 薬局薬剤師を対象としたゲートキーパー研修会が知識・自己効力感・臨床行動に与える影響, 日本薬剤師会雑誌, 70(7):849-857, 2018.
- 73) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦 : レクリエーション・セッティングにおける危険ドラッグ使用パターンの男女別検討, 日本アルコール・薬物医学会雑誌 54 (6) , 272-285, 2020.
- 74) 谷真如, 高野洋一, 高宮英輔, 嶋根卓也 : 覚せい剤取締法違反により刑事施設に入所した刑の一部執行猶予者の心理・社会的特徴, 犯罪心理学研究, 57 (2) , 1-15, 2020.
2. 学会発表
- 1) Funada, M., Takebayashi-Ohsawa, K, Tomiyama, K.: Synthetic cannabinoid AM2201 induces epileptic seizures by enhancing glutamatergic transmission in the hippocampus. College on problems of drug dependence (CPDD) 80th Annual scientific meeting, San Diego, CA, USA., 2018.6.11-16.
- 2) Funada, M., Tomiyama, K.: Establishment of screening method for selective NMDA receptor antagonist using HEK-293 cell line expressing NR1/NR2B. College on problems of drug dependence (CPDD) 80th Annual scientific meeting, San Diego, CA, USA., 2018.6.11-16.
- 3) 伊藤哲朗, 首村菜月, 松久貴哉, 川島英頌, 神山恵理奈, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(3) : 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第 53 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2018 年 9 月 8-10 日.
- 4) 竹林美佳, 船田正彦 : 合成カンナビノイド AM2201 による痙攣発現の解明: グルタミン酸神経系の役割. 第 48 回日本神経精神薬理学会. 東京. 2018 年 11 月 14-16 日.
- 5) Funada, M., Tomiyama, K.: Effects of cannabinoids on neuronal activity in mouse cerebellar cultures assessed using multi-electrode array techniques. College on problems of drug dependence (CPDD) 81th Annual scientific meeting, San Antonio, TX, USA., 2019.6.11-16.
- 6) Funada, M.: The harmful effects of new psychoactive substances (NPS) : assessment of drug abuse liability and cytotoxicity. International Conference on New Psychoactive Substances, Taipei, TAIWAN. 2019.7.11-15.
- 7) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦 : レクリエーション・セッティングにおける危険ドラッグ使用の実態調査. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019 年 10 月 5 日.
- 8) 船田正彦, 富山健一 : 大麻成分の有害作用に関する研究 : 依存性と細胞毒性. 第 49 回日本神経精神薬理学会, 福岡, 2019 年 10 月 12-13 日.
- 9) 富山健一, 船田正彦 : 国内外における大麻規制の現状 : 医療応用と嗜好品. 第 49 回日本神経精神薬理学会, 福岡, 2019 年 10 月 12-13 日
- 10) 船田正彦 : 薬物乱用に関する最新海外事情: 大麻と危険ドラッグをめぐる諸問題. 日本旅行医学会 2019 年 第 12 回 東京大会, 東京, 2019 年 11 月 7 日.
- 11) 船田正彦, 富山健一 : 薬物乱用の変遷 : 危険ドラッグから大麻へ. 第 29 回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜, 2020 年 3 月 15 日.
- 12) 富山健一, 船田正彦 : 大麻および関連化合物の依存性と細胞毒性. 第 29 回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜, 2020 年 3 月 15 日.
- 13) 船田正彦 : 大麻を巡る国際社会の動向とわが国の現状. 「シンポジウム : 激動するわが

- 国の薬物乱用・依存問題：最近のトピックス」．第 116 回日本精神神経学会学術総会，宮城 (Web 開催)，2020 年 9 月 29 日．
- 14) 船田正彦：大麻の有害性：細胞を利用した有害作用の評価．「シンポジウム：大麻についての基礎から臨床まで」．第 55 回日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会，福岡(Web 開催)，2020 年 11 月 23 日．
 - 15) 湯山円晴，松崎汐里，原田裕章，金谷貴行，栗原正明．QSAR 及びドッキングスタディによるカンナビノイド受容体リガンドの活性評価．日本薬学会 139 年会 (2019/03/21-23，千葉)
 - 16) 荒井裕美子，湯山円晴，Jose CILOY，金谷貴行，本間正充，栗原正明．構造類似性に基づいたインシリコ変異原性予測法の開発．日本薬学会 139 年会 (2019/03/21-23，千葉)
 - 17) 伊東 岳，飯山夏海，慶野綾子，平岡優里菜，井出悠太郎，荒井裕美子，湯山円晴，門脇有希，杉山奈津子，加藤芳徳，前澤佳代子，倉本敬二，栗原正明，百瀬泰行．QSAR 式を用いた抗コリン作用のリスク予測法の構築．第 29 回医療薬学会年会 (2019/11/2-4，福岡)
 - 18) 湯山円晴，門脇有希，荒井裕美子，阿久津友規，玉澤宏仁，金谷貴行，船田正彦，栗原正明．QSAR 及びドッキングスタディによるオピオイド μ 受容体リガンドの活性評価．日本薬学会第 140 年会 (2020/03/26-28，京都)
 - 19) 門脇有希，湯山円晴，荒井裕美子，阿久津友規，玉澤宏仁，飯山夏海，慶野綾子，平岡優里奈，伊藤 岳，金谷貴行，百瀬泰行，栗原正明．定量的構造活性相関 (QSAR) を用いた抗コリン作用のリスク予測法の構築．日本薬学会第 140 年会 (2020/03/26-28，京都)
 - 20) 湯山円晴，伊東岳，門脇有希，荒井裕美子，飯山夏海，慶野綾子，平岡優里奈，金谷貴行，百瀬泰行，栗原正明．QSAR 及びドッキングスタディによる抗コリン作用のリスク予測法構築．第 64 回日本薬学会関東支部大会 (2020/09/19，東京)
 - 21) 湯山円晴，伊東岳，荒井裕美子，金谷貴行，百瀬泰行，栗原正明．QSAR 及びドッキングスタディを用いた抗コリン作用による LUTS のリスク予測．第 48 回構造活性相関シンポジウム (2020/12/10，オンライン)
 - 22) 浅沼幹人，宮崎育子：アストロサイトの亜鉛関連分子を標的とした神経病態修飾薬．Disease-modifying drugs for neurodegenerative diseases targeting zinc-related molecules in astrocytes．日本薬学会第 138 年会シンポジウム：認知機能から神経疾患－日韓によるニューロジックとその関連分子からの新展開－，金沢，2018.3.27.
 - 23) 宮崎育子，菊岡 亮，磯岡奈未，船越英丸，Kyle Quin，禅正和真，村上真樹，竹島美香，三好 耕，浅沼幹人：妊娠・授乳期におけるエポキシ樹脂曝露の新生仔マウス脳への影響．第 123 回日本解剖学会総会，東京，2018.3.28-30.
 - 24) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Possible involvement of metallothionein in rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity. 第 59 回日本神経学会学術大会，札幌，2018.5.23-26.
 - 25) Naito, N., Kitamura, Y., Nakamura, Y., Sumiyoshi, Y., Kan, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of enhanced 5-HT_{2A} receptor function on doxorubicin and cyclophosphamide-induced anxiety-like behavior in rats. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.
 - 26) Kitamura, Y., Okada, A., Hongo, S., Otsuki, K., Miki, A., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Influence of benzodiazepine medications and GABA_A receptor function on the pentobarbital-induced sleep behavior of lipopolysaccharide-treated mice. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World

- Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.
- 27) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 和田晃一, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, 北村佳久, 浅沼幹人: ロチゴチンによるアストロサイトのセロトニン 1A レセプターを標的としたドパミン神経保護. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESS (MDSJ), 京都, 2018.7.5-7.
- 28) 黒田啓太, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 村上真樹, 大熊 佑, 宮崎育子, 劉 克約, 西堀正洋, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性に対する HMGB1 抗体の保護効果. 第 29 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2018.7.14.
- 29) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Quin E. Kyle, 船越英丸, 禅正和真, 浅沼幹人: 母体へのエポキシ樹脂 BADGE 暴露が新生仔マウス脳にもたらす影響. 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018.7.18-20.
- 30) 浅沼幹人: アストロサイトの抗酸化防御機構を標的にした神経保護薬探索と末梢先行性のパーキンソン病病態におけるグリア細胞. 特別講演, 第 29 回霧島神経薬理フォーラム, 由布市, 2018.8.18.
- 31) Asanuma, M., Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y.: Rotigotine protects dopaminergic neurons by targeting serotonin 1A receptors on astrocytes. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
- 32) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Neuroprotective effects of coffee ingredients against rotenone induced neurodegeneration in parkinsonian model. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
- 33) 浅沼幹人, 宮崎育子, 禅正和真, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂暴露産仔マウス脳への影響に関する組織学的・行動学的検討. 日本解剖学会第 73 回中国・四国支部学術集会, 徳島, 2018.10.20-21.
- 34) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるメタロチオネインを介したカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 35) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンによるアストロサイトの 5-HT1A 受容体を介したメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 36) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現を標的とした神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018 シンポジウム: メタロチオネイン研究の最新動向, 仙台, 2018.11.17.
- 37) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン誘発神経毒性に対するカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
- 38) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗鬱薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
- 39) Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Treatment with coffee ingredients protects central and myenteric neurons in parkinsonian model. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 2019.3.14-16.
- 40) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利

- 香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼 幹人: 妊娠・授乳期にエポキシ樹脂曝露した新生仔マウスの脳発達に関する組織学的・行動学的解析. 第 124 回日本解剖学会総会, 新潟, 2019.3.27-29.
- 41) Miyazaki, I., Iooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotigotine protects dopaminergic neurons via astrocytic serotonin 1A receptors. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25.
- 42) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼 幹人: 妊娠・授乳期のエポキシ樹脂曝露が新生仔マウスに及ぼす行動毒性. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.26-28.
- 43) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Region-specific features of astrocytes against dopaminergic neurotoxin-induced oxidative stress. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 44) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Iooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Regional differences in reaction of astrocytes against rotenone contribute to dopaminergic neurodegeneration. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 45) 浅沼幹人, 奥村 (鳥越) 菜央, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭: ドパミン神経毒による酸化ストレスに対するアストロサイトの分子発現および神経保護作用の部位特異性. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
- 46) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: 部位特異的アストロサイト機能不全がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
- 47) 菊岡 亮, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護作用. 第 31 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.7.27.
- 48) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Iooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Involvement of region-specific glial dysfunction in rotenone neurotoxicity. VI AsCNP2019, Fukuoka, 2019.10.11-13.
- 49) 菊岡 亮, 野村昌紀, 磯岡奈未, 宮崎育子, 十川紀夫, 十川千春, 北村佳久, 浅沼幹人: 老齡メタロチオネインノックアウトマウスにおける脳組織学的変化. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.29.
- 50) 磯岡奈未, 宮崎育子, 和田晃一, 菊岡 亮, 古川智英子, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン投与パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分のメタロチオネイン発現誘導と神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.30.
- 51) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: ロテノン誘発部位特異的アストロサイト機能不全によるドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.30.
- 52) 磯岡 奈未, 宮崎 育子, 菊岡 亮, 和田 晃一, 中山 恵利香, 進 浩太郎, 山本 大地, 北村 佳久, 浅沼 幹人: ロチゴチンのアストロサイトセロトニン 1A 受容体を標的としたドパミン神経保護効果. 第 32 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.12.21.
- 53) 浅沼幹人: Glutathione in astrocytes as a target of neuroprotection. シンポジウム: 中枢神経における GSH 産生促進を介する神経保護機構, 第 93 回日本薬理学会年会, 横浜, 2020.3.16. (誌上開催)

- 54) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: 農薬ロテノン曝露によるアストロサイトの部位特異的反応性の差異と神経細胞に及ぼす影響. 第 125 回日本解剖学会総会, 宇部, 2020.3.27. (誌上開催)
- 55) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N, Kitamura, Y., Asanuma, M.: Region-specific glial dysfunction promotes rotenone neurotoxicity. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (誌上発表)
- 56) 浅沼幹人: パーキンソン病と生体金属, 金属結合蛋白. シンポジウム: 生命金属で切り開く神経疾患の解明, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.9.2. (Web 動画配信)
- 57) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン誘発ドパミン神経障害におけるアストロサイト-ミクログリア関連. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 58) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 59) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. 第 34 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2020.12.26 (オンライン発表)
- 60) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 北村佳久, 浅沼幹人: 5-HT1A アゴニストによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 福岡, 2021.2.22-24 (Web 動画配信)
- 61) 首村菜月, 古川諒一, 川島英頌, 松久貴哉, 曾田翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸. LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分 ATHPINACA の位置異性体識別および代謝物の推定. 第 64 回日本薬学会東海支部 総会・大会, 愛知, 2018 年 6 月 30 日.
- 62) 伊藤哲朗, 首村菜月, 松久貴哉, 川島英頌, 神山恵理奈, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(3): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第 53 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2018 年 9 月 8-10 日.
- 63) 筑本貴郎, 首村菜月, 古川諒一, 川島英頌, 松久貴哉, 神山恵理奈, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. LC-MS を用いた危険ドラッグの異性体識別-FUB-JWH-018 について-. 第 55 回全国衛生化学技術協議会年会, 奈良, 2018 年 11 月 29-30 日.
- 64) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 松久貴哉, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 松永俊之, 原英彰, 北市清幸. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて (第三報). 第 51 回東海薬剤師学術会, 静岡, 2018 年 12 月 2 日.
- 65) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 川島英頌, 首村菜月, 松久貴哉, 曾田翠, 北市清幸. 指定薬物の同定を目指した官学連携による基礎研究について. 平成 30 年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2019 年 1 月 31 日-2 月 1 日.
- 66) Kadomura N., Kawashima H., Matsuhisa T., Soda M., Kohyama E., Chikumoto T., Nagai H., Ito T., Kitaichi K. The isomeric discrimination and investigation of the metabolic profiles of synthetic cannabinoids. ASEAN-CINP, Yogyakarta, Indonesia, Feb 28.– Mar. 2.
- 67) 松久貴哉, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸. 第三世代合成カンナビノイドの代謝挙動に関する研究. 第 38 年会日

- 本法中毒学会, 博多, 2019年7月26日-7月27日
- 68) 岩木孝晴, 神山恵理奈, 永井宏幸, 筑本貴郎, 曾田翠, 原英彰, 北市清幸, 伊藤哲朗. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会における官学連携による基礎研究と地域啓発への展開について. 第56回全国衛生化学技術協議会年会, 広島, 2019年12月5-6日.
- 69) 伊藤哲朗, 岩木孝晴, 神山恵理奈, 首村菜月, 松久貴哉, 木下智絵, 曾田翠, 永井宏幸, 松永俊之, 原英彰, 北市清幸. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて(第四報)産学連携による基礎研究と地域啓発について. 第52回東海薬剤師学会, 四日市, 2019年12月1日.
- 70) Kinoshita T, Matsuhisa T, Morikawa M, Ito K, Soda M, Tsukamoto K, Iwaki T, Tanaka H, Kitaichi K. Evaluation of in vitro metabolism and extrapolation approaches between different species for synthetic cannabinoids. CINP 2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS, 2021年2月26日-2月28日
- 71) Shimane T, Wada K, Qiu D : Prevalence of binge drinking and association with substance use : A cross-sectional nationwide general population survey in Japan. 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.12
- 72) Shimane T, Tani M, Yamaki M, Kobayashi M, Kondo A, Takahashi M : Methamphetamine users in Japanese prisons : Comorbid hazardous alcohol consumption. 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.12
- 73) Shimane T : Drug use and addiction in Japan: Increase and decrease with new psychoactive substances. The 20th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting(ISAM BUSAN 2018), Busan, Republic of Korea, 2018.11.4.
- 74) Shimane T: Increase Cannabis Users in Japan: Findings from nationwide general population survey on drug use in 2017. 2019 Expert meeting on the indicator, prevalence and patterns of drug use, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019.5.28-29.
- 75) Shimane T: Misuse of medicines among patients with substance use disorders in Japan: findings from Nationwide Mental Hospital Survey. Problem Drug Use (PDU) 2019 Expert meeting, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019.5.27-28.
- 76) Shimane T, Tachimori H, Qiu D, Wada K : Increase cannabis users in Japan: findings from nationwide general population survey on drug use 2017. 11th Thailand Substance Abuse Conference. International Influence on Drug Abuse, Bangkok, Thailand, 2019.8.7-9.
- 77) Shimane T: Drug policy and epidemiology of drug use in Japan: results from nationwide surveys, Taiwan and Japan friendship seminar on Substance use and HIV/AIDS treatment, Tokyo, Japan, 2019.10.29.
- 78) Yamaki M, Takeshita Y, Takahashi M, Kondo A, Shimane T : Prevalence and correlates of adverse childhood experience(aces)among methamphetamine users in Japanese prison . 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.11
- 79) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Tachimori H, Qiu D, Wada K : Changing Trends in Substance Use among Japanese Adolescents from Nationwide Junior High School Survey. 11th Thailand Substance Abuse Conference. International Influence on Drug Abuse, Bangkok, Thailand, 2019.8.7-9.

- 80) Yamada, R., Shimane, T., Kondo, A., Yonezawa, M. and Matsumoto, T. The relationship between the perception of “drugs–sex connection” with unprotected sex behavior in rehabilitation centers for drug addiction in Japan. the CINP 2021 Virtual World Congress, 26-28 February, 2021.
- 81) 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 米澤雅子, 近藤恒夫, 松本俊彦: 民間支援団体利用者のコホート調査と支援の課題に関する研究(第二報). シンポジウム 33 刑の一部執行猶予制度施行後における薬物依存症地域支援の現状と課題. 第 114 回日本精神神経学会学術総会, 兵庫, 2018.6.21.
- 82) 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.
- 83) 大西真由美, 尾崎敬子, 嶋根卓也: 国際保健と疫学～フィールドとアカデミアをつなぐために. 第 33 回日本国際保健医療学会学術大会シンポジウム, 東京, 2018.12.1.
- 84) 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.
- 85) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清: 一般住民におけるカフェイン製剤使用状況と薬物使用との関連: 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 86) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清: 一般住民におけるエナジードリンク使用状況と薬物使用との関連: 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 87) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清: 一般住民における大麻使用の増加: 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 88) 引土絵未, 岡崎重人, 加藤隆, 山本大, 山崎明義, 松本俊彦, 嶋根卓也: 回復支援施設における TC エンカウンター・グループの適用に関する研究. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
- 89) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦: 薬物使用経験のある HIV 陽性者における亜硝酸エステル使用が服薬アドヒアランスに与える影響. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2018.12.4.
- 90) 嶋根卓也: 中毒診療における薬剤師の役割. シンポジウム 4 多職種関連シンポジウム～多職種で挑む中毒診療の「わ」～. 第 41 回日本中毒学会総会・学術集会, 埼玉, 2019.7.21.
- 91) 嶋根卓也: 覚せい剤事犯者の入所度数と薬物依存との関連. シンポジウム 9 覚せい剤事犯者の理解とサポート. 第 54 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 92) 嶋根卓也: 薬物使用と生活に関する全国高校生調査 2018. シンポジウム 18 依存症の実態調査: 依存症対策全国センター平成 30 年度成果報告, 第 54 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 北海道, 2019.10.6.
- 93) 嶋根卓也: 学校薬剤師による「ダメ、ゼッタイ」で終わらせない薬物乱用防止教室. 第 52 回日本薬剤師会学術大会 分科会 19 「薬物乱用防止教室の原点にかえる」, 山口, 2019.10.14.
- 94) 船田正彦, 嶋根卓也, 富山健一, 三島健一: 日本における大麻使用の現状: 薬物使用に関する全国住民調査 2017 より. 一般シンポジウム S58 薬物乱用のトレンド: ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える. 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019.3.23.

- 95) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦: レクリエーショナル・セッティングにおける危険ドラッグ使用の実態調査. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 96) 引土絵未, 岡崎重人, 加藤隆, 山本大, 山崎明義, 松本俊彦, 嶋根卓也: 民間回復支援施設における治療共同体 エンカウンター・グループの効果について. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 97) 猪浦智史, 嶋根卓也, 北垣邦彦, 和田清, 松本俊彦: 全国の高校生における両親の飲酒頻度と生徒の暴飲の関連について. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 98) 喜多村真紀, 嶋根卓也, 小林美智子, 近藤あゆみ, 伴恵理子, 大宮宗一郎, 高岸百合子, 松本俊彦: 覚せい剤の早期使用と小児期逆境体験との関連: 全国の刑務所における「薬物事犯者に関する研究」より. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5
- 99) 近藤あゆみ, 嶋根卓也, 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: 全国刑事施設からみた覚せい剤事犯者の性差. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和元年度 研究報告会, 東京, 2020.3.2.
- 100) 猪浦智史, 嶋根卓也, 北垣邦彦, 和田清, 松本俊彦: 全国の高校生における親の飲酒習慣と生徒の暴飲との関連. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和元年度 研究報告会, 東京, 2020.3.2.
- 101) 嶋根卓也, 小林美智子, 高橋哲, 竹下賀子, 高岸百合子, 大宮 宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯者における薬物依存症の重症度と再犯との関連: 性差に着目した分析. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 102) 嶋根卓也: シンポジウム 4「オピオイド鎮痛薬、乱用のその先」, 仲間と共に回復する薬物依存-ダルク追っかけ調査より-. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 103) 嶋根卓也: シンポジウム 6「HIV 感染症と薬物使用 (依存) の予防」, Understanding and supporting drug users with HIV infection in Japan. 第 34 回日本エイズ学会学術集会, Web, 2020.11.27-29.
- 104) 児玉知子, 大澤絵里, 浅見真理, 戸次香奈江, 松岡佐織, 嶋根卓也, 松本俊彦, 三浦宏子, 櫻田尚樹, 横山徹爾: 日本における Universal Health Converge の達成状況と課題. 第 35 回日本国際保健医療学会学術大会日本国際保健医療学会, Web 2020.11.1-3.
- 105) 高岸百合子, 嶋根卓也, 小林美智子, 高橋哲, 竹下賀子, 大宮 宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯者が自覚している薬物使用の引き金とメリット・デメリットとの関連. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 106) 近藤あゆみ, 嶋根卓也, 高橋哲, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮 宗一郎, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯女性の出所後の薬物依存症治療. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 107) 引土絵未, 嶋根卓也, 小高真美, ほか: 薬物依存症者の就労に関する研究: 特例子会社を対象とした依存症者の就労に関する意識調査, 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 108) 大宮宗一郎, 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 高岸

百合子, 小林美智子, 酒谷徳二, 服部真人, 喜多村真紀, 伴恵理子: 薬物関連問題と飲酒問題を有する覚せい剤事犯者の特徴: 信頼感に注目した分析から. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 福岡, 2020.11.21-22.

- 109) 小林美智子, 服部真人, 酒谷徳二, 嶋根卓也, 谷真如, 高橋哲, 大宮宗一郎: 薬物依存, アルコール依存, ギャンブル障害の各問題から見た覚醒剤事犯受刑者の特徴. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 110) 猪浦智史, 加藤隆, 嶋根卓也: 薬物依存症回復支援施設における生活習慣病予防教室の試み. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 111) 服部真人, 小林美智子, 嶋根卓也, 高橋哲, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 谷真如: 薬物依存と他の依存 (アルコール・ギャンブル) の併存が疑われる薬物事犯者の特徴. 第 58 回日本犯罪心理学会, Web, 2020.11.21-22.
- 112) 山田理沙, 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 米澤雅子, 松本俊彦: 薬物依存症者を対象とした薬物使用の影響によるコンドームを使用しない性交渉に関連する研究. 第 34 回日本エイズ学会学術集会, Web, 2020.11.27-29.

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 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析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]

危険ドラッグに関する動物実験と細胞実験の統合的データ解析

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 阿久根陽子 (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] 危険ドラッグに関する動物実験と細胞実験の統合的データ解析]

[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、フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドについて、動物実験と細胞実験から得られるデータの関連性について検討した。

[方法] 行動薬理的解析: フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドの運動促進作用について検討した。細胞実験: 薬物の作用点に着目して、CHO- μ 細胞および CHO-CB₁ 細胞を使用して、受容体活性強度を解析した。

[結果] 行動薬理的解析: フェンタニル類縁化合物において運動促進作用が発現し、これらの作用はオピオイド受容体拮抗薬ナロキソンの前処置により抑制された。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。合成カンナビノイドにおいては、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。これら作用はカンナビノイド CB₁ 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態の発現には、カンナビノイド CB₁ 受容体が関与することが明らかになった。細胞実験: CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、フェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用強度を解析した。フェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。フェンタニル類縁化合物による運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。同様に、CHO-CB₁ 受容体発現細胞を利用して、合成カンナビノイドのカンナビノイド受容体作用強度を解析した。合成カンナビノイドの添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。合成カンナビノイドによる細胞毒性与 CB₁ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、合成カンナビノイドによる細胞毒性の発現強度と CB₁ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。

[考察] フェンタニル類縁化合物の中枢作用 (中枢興奮作用や精神依存形成) については、 μ 受容体が重要であるため、CHO- μ 受容体発現細胞を利用して作用強度を解析することが可能である。同様に、合成カンナビノイドについては、CB₁ 受容体を介して中枢作用および細胞毒性が発現することから CB₁ 受容体発現細胞を利用して有害作用強度を解析することが可能であると考えられ

る。また、フェンタニル類縁化合物の運動促進作用と μ 受容体作用の強度、合成カンナビノイドによる細胞毒性の発現強度と CB_1 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。危険ドラッグの作用点に着目して、動物実験と細胞実験から得られるデータの関連性を解析することで、中枢作用（中枢興奮作用や精神依存形成）および細胞毒性を予測できる可能性が示唆された。

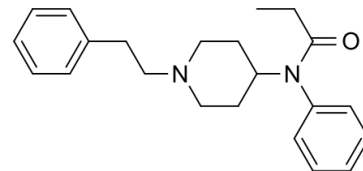
【結論】本研究より、危険ドラッグの中枢作用を推測する指標として、運動促進作用および運動抑制作用の発現が利用できることが明らかになった。同様に、機能タンパク質の発現培養細胞による活性強度の評価は、迅速かつ客観的な評価手法として有用であると考えられる。行動薬理学的手法による中枢作用の評価と培養細胞による活性強度の評価から構成される解析システムは、危険ドラッグの有害作用の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。

【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、オピオイド系薬物のフェンタニル類縁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、フェンタニル類縁化合物および合成カンナビノイドについて、運動活性に対する影響、細胞毒性および薬物受容体の活性強度について検討した。フェンタニル類縁化合物についてはオピオイド μ 受容体、合成カンナビノイドについては CB_1 受容体をターゲットとして受容体活性化の強度を比較検討した。行動薬理学的手法による中枢作用に関するデータと培養細胞による薬物受容体に対する活性強度データの相関性を検討し、危険ドラッグの中枢作用発現予測を行うためのシステム構築を試みた。

1) フェンタニル類縁化合物の中枢作用解析法に関する研究（1年目）



Fentanyl (FN)

新規精神活性物質であるフェンタニル類縁化合物 Cyclopropyl fentanyl (CF)、Methoxyacetyl fentanyl (Meth F)、ortho-Fluorofentanyl (OFF)、parafluoro butyrfentanyl (PFB)、paramethoxybutyrfentanyl (PMB)についてオピオイド受容体作用の解析並びに運動活性に対する影響を検討した。フェンタニル類縁化合物の投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン前処置によって有意に抑制された。5種類のフェンタニル類縁化合物の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。また、CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、5種類のフェンタニル類縁化合物のオピオイド受容体作用強度を解析した。5種類のフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。5種類のフェンタニル類縁化合物は μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。薬物によ

る運動活性と μ 受容体作用の強度についてその相関性を解析したところ、フェンタニル類縁化合物による運動促進作用の発現強度と μ 受容体作用の強度には正の相関性が認められた。フェンタニル類縁化合物はオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、中枢作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、フェンタニルの基本化学構造を元に、包括指定対象範囲を定義できる可能性が示唆された。

2) 合成カンナビノイドの中枢作用解析法に関する研究 (2年目)

本研究では、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含有する AB-FUBINACA (N-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-(4-fluorophenyl)methyl]-1H-indazole-3-carboxamide, AB-FUB)、5-Fluoro-AMB (methyl 2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-yl] carbonyl)amino)-3-methylbutanoate, 5F-AMB)、5F-MDMB-PICA (methyl (2S)-2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carbonyl]amino)-3,3-dimethylbutanoate, 5F-MD)、4F-MDMB-BINACA (methyl (S)-2-(1-(4-fluorobutyl)-1H-indazole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate, 4F-ADB)について、行動薬理学的特性並びに細胞毒性の発現に関する検討を行った。行動解析として、AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB による運動活性および体温に対する影響を検討した。4種類の合成カンナビノイドにより、カタレプシー様の無動状態が引き起こされた。同様に、体温下降作用の発現が確認された。これら効果は、カンナビノイド CB_1 受容体拮抗薬 AM251 前処置によって抑制された。無動状態および体温下降の発現には、カンナビノイド CB_1 受容体が関与することが明らかになった。4種類の合成カンナビノイドの精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP)法により評価した。4種類の合成カンナビノイドの条件付けにより有意な CPP の発現が確認された。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB は精神依存形成能を有する危険性が示唆された。4種

類の合成カンナビノイドの受容体作用について、 CB_1 受容体発現細胞株 CHO- CB_1 細胞により解析した。4種類の合成カンナビノイドの添加により、細胞内 Ca^{2+} が増加し、この効果は CB_1 受容体拮抗薬 AM251 の前処置により完全に抑制された。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB は CB_1 受容体作用薬であることを確認した。マウス limbic area の初代培養神経細胞を使用して、4種類の合成カンナビノイド添加による細胞生存率の評価を行った。AB-FUB、5F-AMB、5F-MD および 4F-ADB の添加 24 時間後の細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。本研究から、4種類の合成カンナビノイドはカンナビノイド CB_1 受容体を介して中枢抑制作用を示し、高濃度では細胞毒性を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。合成カンナビノイドはカンナビノイドに作用することから、CHO- CB_1 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、合成カンナビノイドのうち carboxamide を含む基本化学構造を元に、包括指定対象範囲を定義できる可能性が示唆された。

3) フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性とオピオイド受容体活性の関連性 (3年目)

本研究では、12種類のフェンタニル類縁化合物について運動活性に対する影響およびオピオイド受容体活性化強度の検討を行った。行動解析として、ICR系雄性マウスを使用して、12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 (1 mg/kg, i.p.) の投与により、著明な運動促進作用が発現した。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン (1 mg/kg, i.p.) 前処置によって有意に抑制された。12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。次に、オピオイド μ 受容体発現細胞 (CHO- μ 細胞) を利用し

て、オピオイド受容体作用を解析した。12種類のフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。12種類のフェンタニル類縁化合物は μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。以上の結果を元に、オピオイド受容体活性強度と中枢神経作用予測についての検討を行った。12種類のフェンタニル類縁化合物による運動促進作用と、CHO- μ 細胞実験で得られた μ 受容体活性化強度の相関性を検討した。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度との相関性を検討したところ、有意な相関性が確認された。

本研究により、フェンタニル類縁化合物はオピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、フェンタニル類縁化合物の作用発現については、 μ 受容体活性が重要であることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認されたことから、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用は μ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。本研究から、フェンタニル類縁化合物は中枢興奮作用を示すことから、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主にオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

【総括】

本研究により、フェンタニル類縁化合物はオピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、フェンタニル類縁化合物の作用発現については、 μ 受容体活性が重要であることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認されたことから、フェ

ンタニル類縁化合物による中枢興奮作用は μ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。本研究から、フェンタニル類縁化合物は中枢興奮作用を示すことから、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主にオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

同様に、合成カンナビノイドについては、カンナビノイド CB_1 受容体を介して中枢抑制作用を示し、高濃度では細胞毒性を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。合成カンナビノイドはカンナビノイドに作用することから、CHO- CB_1 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

本研究より、危険ドラッグの中枢作用を推測する指標として、運動調節機能評価が利用できることが明らかになった。また、危険ドラッグが作用する薬物受容体について、その受容体発現細胞による解析データから得られる活性強度に基づいて、中枢作用の発現予測が可能であった。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機能タンパク質活性予測から構成される解析システムは、中枢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。危険ドラッグの作用する薬物受容体などの機能タンパク質に着目して、その活性強度から中枢作用を予測できる可能性が確認できた。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) [Funada M, Takebayashi-Ohsawa M.:](#) Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB_1 receptors and glutamatergic transmission. *Toxicol Appl Pharmacol.* 338:1-8, 2018.
- 2) [船田正彦:](#) 薬物依存の分子機構. *Clinical Neuroscience*, 36:1437-1440, 2018.

- 3) Myose T, Shirakawa A, Irie K, Yamashita Y, Nakano T, Takase Y, Matsuo K, Satho T, Tuchihashi R, Kinjo J, Tanaka H, Morimoto S, Funada M, Sano K, Mishima K.: Δ 9-Tetrahydrocannabinol elicited 22-kHz ultrasonic vocalization changes after air puff stimulus through CB1 receptor in adult rats. *Neurosci Lett.* 701:132-135, 2019.
 - 4) 船田正彦: 米国の大麻規制と薬物乱用防止. *日本薬剤師会雑誌.* 71(2), 75, 2019.
 - 5) 船田正彦, 三島健一: 薬物乱用のトレンド: ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 171-172, 2020.
 - 6) 富山健一, 船田正彦: 米国における大麻規制の現状: 医療用途と嗜好品. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 179-192, 2020.
 - 7) 船田正彦, 富山健一: 大麻成分の依存性と細胞毒性. *YAKUGAKU ZASSHI*, 140(2), 205-214, 2020.
 - 8) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w>
 - 9) Funada M, Takebayashi-Ohsawa M, Tomiyama KI. Synthetic cannabinoids enhanced ethanol-induced motor impairments through reduction of central glutamate neurotransmission. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2020) Dec 1;408:115283. doi: 10.1016/j.taap.2020.115283. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068620.
 - 10) Tomiyama KI, Funada M. Synthetic cannabinoid CP-55,940 induces apoptosis in a human skeletal muscle model via regulation of CB1 receptors and L-type Ca^{2+} channels. *Arch Toxicol.* 95(2):617-630, (2021).
2. 学会発表
- 1) Funada, M., Takebayashi-Ohsawa, K, Tomiyama, K.: Synthetic cannabinoid AM2201 induces epileptic seizures by enhancing glutamatergic transmission in the hippocampus. College on problems of drug dependence (CPDD) 80th Annual scientific meeting, San Diego, CA, USA., 2018.6.11-16.
 - 2) Funada, M., Tomiyama, K.: Establishment of screening method for selective NMDA receptor antagonist using HEK-293 cell line expressing NR1/NR2B. College on problems of drug dependence (CPDD) 80th Annual scientific meeting, San Diego, CA, USA., 2018.6.11-16.
 - 3) 伊藤哲朗, 首村菜月, 松久貴哉, 川島英頌, 神山恵理奈, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 船田正彦, 北市清幸. 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(3): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第53回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2018年9月8-10日.
 - 4) 竹林美佳, 船田正彦: 合成カンナビノイド AM2201 による痙攣発現の解明: グルタミン酸神経系の役割. 第48回日本神経精神薬理学会. 東京. 2018年11月14-16日.
 - 5) Funada, M., Tomiyama, K.: Effects of cannabinoids on neuronal activity in mouse cerebellar cultures assessed using multi-electrode array techniques. College on problems of drug dependence (CPDD) 81th Annual scientific meeting, San Antonio, TX, USA., 2019.6.11-16.
 - 6) Funada, M.: The harmful effects of new psychoactive substances (NPS): assessment of drug abuse liability and cytotoxicity. International Conference on New Psychoactive Substances, Taipei, TAIWAN. 2019.7.11-15.
 - 7) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦: レクリエーション・セッティングにおける危険ドラッグ使用の実態調査. 2019年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019年10月5日.
 - 8) 船田正彦, 富山健一: 大麻成分の有害作用に関する研究: 依存性と細胞毒性. 第49回

日本神経精神薬理学会, 福岡, 2019年10月12-13日.

- 9) 富山健一, 船田正彦: 国内外における大麻規制の現状: 医療応用と嗜好品. 第49回日本神経精神薬理学会, 福岡, 2019年10月12-13日
- 10) 船田正彦: 薬物乱用に関する最新海外事情: 大麻と危険ドラッグをめぐる諸問題. 日本旅行医学会 2019年第12回東京大会, 東京, 2019年11月7日.
- 11) 船田正彦, 富山健一: 薬物乱用の変遷: 危険ドラッグから大麻へ. 第29回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜, 2020年3月15日.
- 12) 富山健一, 船田正彦: 大麻および関連化合物の依存性と細胞毒性. 第29回神経行動薬理若手研究者の集い, 横浜, 2020年3月15日.
- 13) 船田正彦: 大麻を巡る国際社会の動向とわが国の現状. 「シンポジウム: 激動するわが国の薬物乱用・依存問題: 最近のトピックス」. 第116回日本精神神経学会学術総会, 宮城 (Web開催), 2020年9月29日.
- 14) 船田正彦: 大麻の有害性: 細胞を利用した有害作用の評価. 「シンポジウム: 大麻についての基礎から臨床まで」. 第55回日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 福岡(Web開催), 2020年11月23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 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析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有害性予測法の開発

研究分担者 栗原正明 (国際医療福祉大学 薬学部)

研究協力者 湯山円晴 (国際医療福祉大学 薬学部)

【研究概要】

[研究テーマ：コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発]

[緒言] 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開発が重要である。有効な評価法の一つとしてインシリコ活性予測法が挙げられる。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。

[方法] QSAR：活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いて 2D-QSAR 式の構築を行った。QSAR 式算出には PLS 法及び GA-MLR 法を適用した。

ドッキングスタディ：活性既知のフェンタニル類縁化合物を用いてオピオイド μ 受容体とのドッキングを行い、予測活性値と実測活性値の相関を検討した。

[結果] QSAR に関して GA-MLR 法を用いた場合、 $R^2=0.98$ 、 $XR^2=0.82$ という比較的高い相関を示す QSAR 式が得られた。また、ドッキングスタディに関しては評価関数として Alpha HB を用いた際、実測活性値と予測活性値の間に最も高い相関 ($R^2=0.49$) が見られた。

[考察] QSAR 及びドッキングスタディ法の両手法において実測活性値と予測活性値の間に相関が確認された。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。

[結論] 本研究より、インシリコ活性予測が危険ドラッグの有害性予測に適用できる可能性が示唆された。さらに評価化合物を増やし、計算条件の見直しを図ることで包括指定の範囲を決める等のデータを供することにつながると期待される。

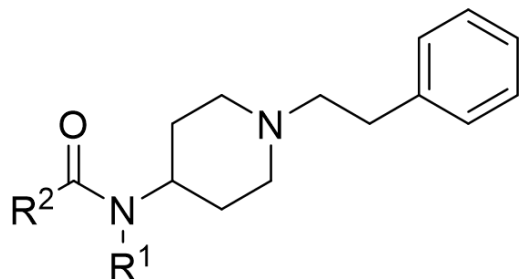
緒言

違法ドラッグが依然として大きな社会問題となっている。それに伴い、違法ドラッグの速やかな規制が求められており、そのための迅速な評価法開発が急務となっている。迅速な評価法構築を支援するツールとして、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した。

1) QSAR によるオピオイド μ 受容体リガンドの活性予測 (1 年目)

活性既知のフェンタニル類縁化合物 8 種類 (Table 1) を用いて PLS 法及び GA-MLR 法による QSAR 式の算出を行った。(Fig. 1a, 1b)



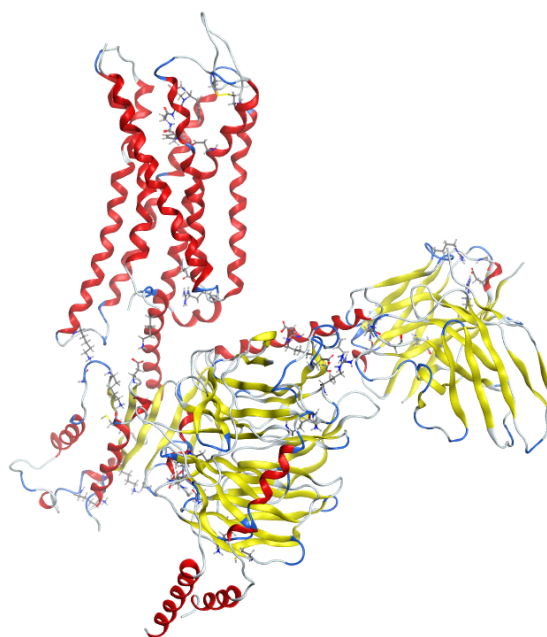
フェンタニル類縁化合物

決定係数 R^2 に関しては PLS 法で 0.86、GA-MLR 法で 0.98 となり、両手法とも高い値となった。しかし、 R^2 の補正值である XR^2 に関しては PLS 法で 0.006、GA-MLR 法で 0.83 となり、PLS 法による数値が大きく変動した。 R^2 と XR^2 がともに高い数値を示したことから、GA-MLR 法による QSAR 式算出が妥当であると示唆された。

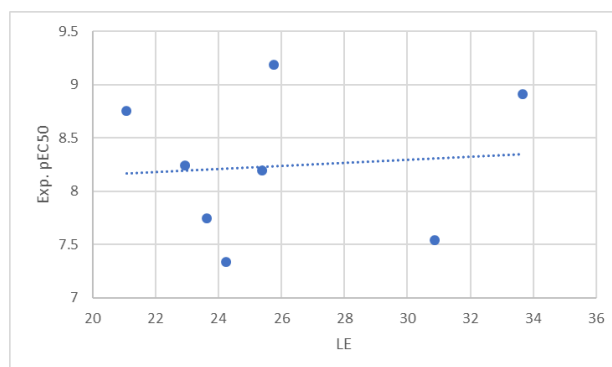
2) ドッキングスタディによるオピオイド μ 受容体リガンドの活性予測 (2年目)

活性既知のフェンタニル類縁化合物 8 種類を用いてドッキングスタディによる予測活性値と実測活性値の間の相関を確認した。

ドッキングの結果算出される評価関数-S をリガンドの重原子数で除した値を予測活性値 (LE) として用い、実測活性値との相関を確認したところ、 R^2 は 0.081 という結果になり、高い相関は見られなかった。今後の検討において、スコアリング関数変更等の異なる計算条件設定を行う必要性が示唆された。



オピオイド μ 受容体 (6DDE)



実測活性値と補正予測活性値 LE の相関

3) 各種条件変更後ドッキングスタディによるオピオイド μ 受容体リガンドの活性予測 (3年目)

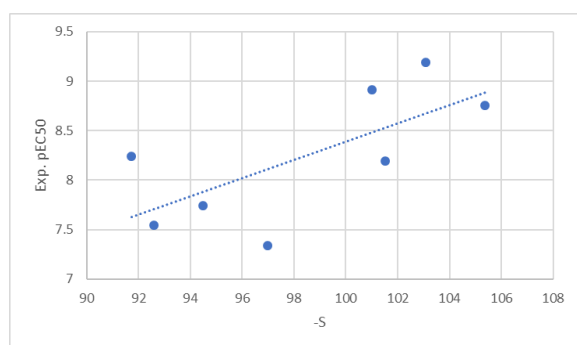
引き続き活性既知のフェンタニル類縁化合物 8 種類を用いてドッキングスタディによる予測活性値と実測活性値の間の相関を確認した。

ドッキングの結果算出される評価関数-S を実測活性値とプロットし、両者の相関を検討した。

なお、本年度はスコアリング関数を変更し、

affinity、Alpha HB、GB/VI、None、London dG の 5 種類を使用した。また、リガンド結合部位として Dummy site を設定する等の各種条件見直しを行った。

その結果、Alpha HB を用いた時に最も高い相関が得られた。(R²=0.49) このことから、今後ドッキングで活性予測を行う際はスコアリング関数に Alpha HB を適用することで良好な相関が得られる可能性が示唆された。



実測活性値と予測活性値-S の相関
(Alpha HB)

【総括】

QSAR 及びドッキングスタディの適用により、活性既知化合物における実測活性値と予測活性値の間にある程度の相関が確認された。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) 栗原正明
in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術
in silico 計算毒性評価のための QSAR 手法の活用法
技術情報協会, 2018.1.31, 261-267
- 2) Eto R, Misawa T, Noguchi-Yachide T, Ohoka N, Kurihara M, Naito M, Tanaka M, Demizu Y.

Design and synthesis of estrogen receptor ligands with a 4-heterocycle-4-phenylheptane skeleton.

Bioorg Med Chem. 2018, 26, 30060-9.

- 3) 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.
- 4) Tsuji G, Hattori T, Kato M, Hakamata W, Inoue H, Naito M, Kurihara M, Demizu Y, Shoda T.
Design and synthesis of cell-permeable fluorescent nitrilotriacetic acid derivatives.
Bioorg Med Chem. 2018, 26, 5494-5498.
- 5) Misawa T, Tsuji G, Takahashi T, Ochiai E, Takagi KI, Horie K, Kakuda S, Takimoto-Kamimura M, Kurihara M, Demizu Y.
Structural development of non-secosteroidal vitamin D receptor (VDR) ligands without any asymmetric carbon.
Bioorg Med Chem. 2018, 26, 6146-6152.
- 6) Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, Kurihara M, Demizu Y, Naito M.
Development of Small Molecule Chimeras That Recruit AhR E3 Ligase to Target Proteins
ACS Chem Biol., **2019**, 14, 2822-2832
- 7) Yuyama M, Ito T, Arai Y, Kadowaki Y, Iiyama, N, Keino A, Hiraoka Y, Kanaya T, Momose Y, Kurihara M.
Risk Prediction Method for Anticholinergic Action Using Auto-quantitative Structure-Activity Relationship and Docking Study with Molecular Operating Environment
Chem Pharm Bull, 2020, 68(8), 773-778
- 8) 高橋祐次, 小島肇夫, 栗原正明, 笠原利彦, 若栗 忍, 萩野滋延, 本山径子
急性経口毒性を予測するための in vitro 細胞毒性試験
AATEX-JaCVAM, 9(1), 1-34, 2020
- 9) Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H, Demizu Y, Naito M, Kurihara M.
Targeted Protein Degradation by Chimeric Compounds using Hydrophobic E3 Ligands and Adamantane Moiety.

Pharmaceuticals (Basel). 2020, 13(3). pii: E34.
doi: 10.3390/ph13030034.

2. 学会発表

- 1) QSAR 及びドッキングスタディによるカンナビノイド受容体リガンドの活性評価；
湯山円晴, 松崎汐里, 原田裕章, 金谷貴行,
栗原正明
日本薬学会 139 年会 (2019/03/21-23, 千葉)
- 2) 構造類似性に基づいたインシリコ変異原性予測法の開発
荒井裕美子, 湯山円晴, Jose CILOY, 金谷貴行, 本間正充, 栗原正明
日本薬学会 139 年会 (2019/03/21-23, 千葉)
- 3) QSAR 式を用いた抗コリン作用のリスク予測法の構築
伊東 岳, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里菜, 井出悠太郎, 荒井裕美子, 湯山円晴, 門脇有希, 杉山奈津子, 加藤芳徳, 前澤佳代子, 倉本敬二, 栗原正明, 百瀬泰行
第 29 回医療薬学会年会 (2019/11/2-4, 福岡)
- 4) 湯山円晴, 門脇有希, 荒井裕美子, 阿久津友規, 玉澤宏仁, 金谷貴行, 船田正彦, 栗原正明
QSAR 及びドッキングスタディによるオピオイド μ 受容体リガンドの活性評価
日本薬学会第 140 年会 (2020/03/26-28, 京都)
- 5) 門脇有希, 湯山円晴, 荒井裕美子, 阿久津友規, 玉澤宏仁, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里奈, 伊藤 岳, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明
定量的構造活性相関 (QSAR) を用いた抗コリン作用のリスク予測法の構築
日本薬学会第 140 年会 (2020/03/26-28, 京都)
- 6) 湯山円晴, 伊東岳, 門脇有希, 荒井裕美子, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里奈, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明
QSAR 及びドッキングスタディによる抗

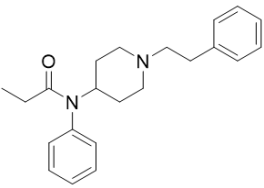
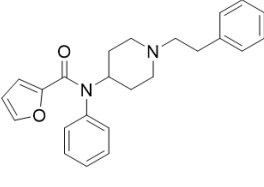
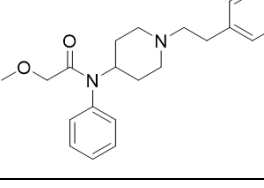
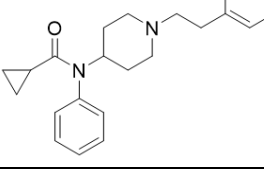
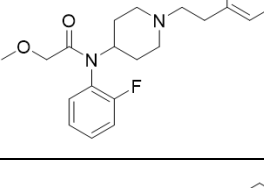
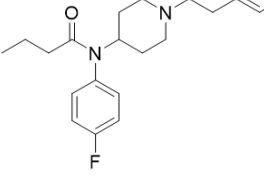
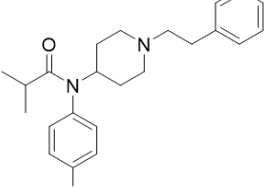
Table 1

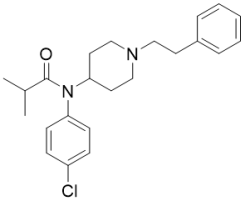
コリン作用のリスク予測法構築
第 64 回日本薬学会関東支部大会
(2020/09/19, 東京)

- 7) 湯山円晴, 伊東岳, 荒井裕美子, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明
QSAR 及びドッキングスタディを用いた抗コリン作用による LUTS のリスク予測
第 48 回構造活性相関シンポジウム
(2020/12/10, オンライン)

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

	化合物名	構造	pEC ₅₀
1	Fentanyl		7.5406
2	N-phenyl-N-(1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl)furan-2-carboxamide		9.1904
3	2-methoxy-N-(1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl)-N-phenylacetamide		7.7423
4	N-(1-phenethylpiperizin-4-yl)-N-phenylcyclopropanecarboxamide		8.9101
5	N-(2-Fluorophenyl)2-methoxy-N-(1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl)acetamide		8.752
6	N-(4-fluorophenyl)-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)butyramide		8.2426
7	N-(4-fluorophenyl)-N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)isobutyramide		8.1918

8	N-(4-chlorophenyl)-N-(1-phenylpiperidin-4-yl)isobutyramide		7.3344
---	------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------	--------

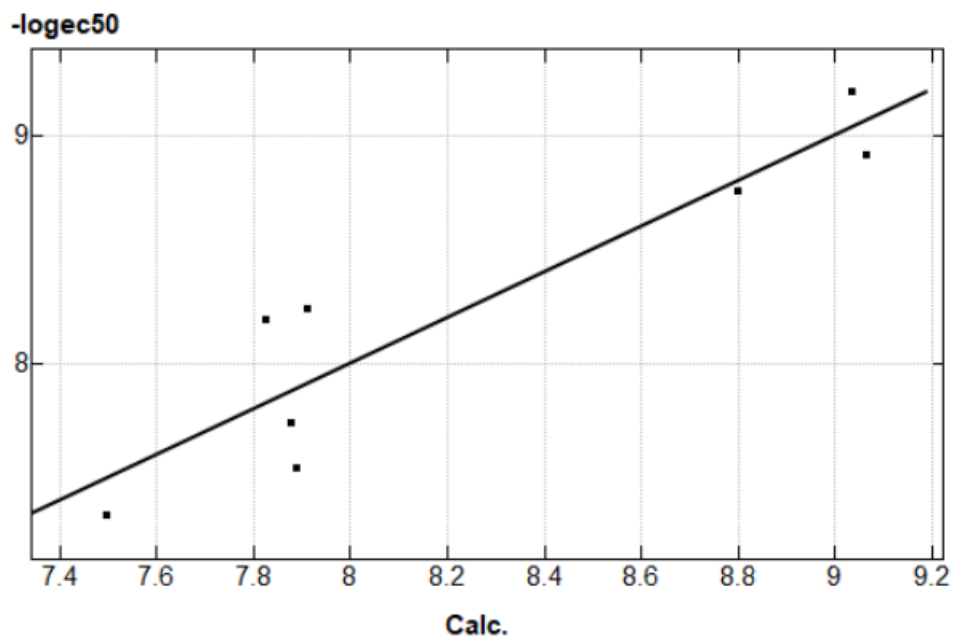


Fig. 1a. PLS 法による QSAR 式：縦軸：実測活性値, 横軸：予測活性値

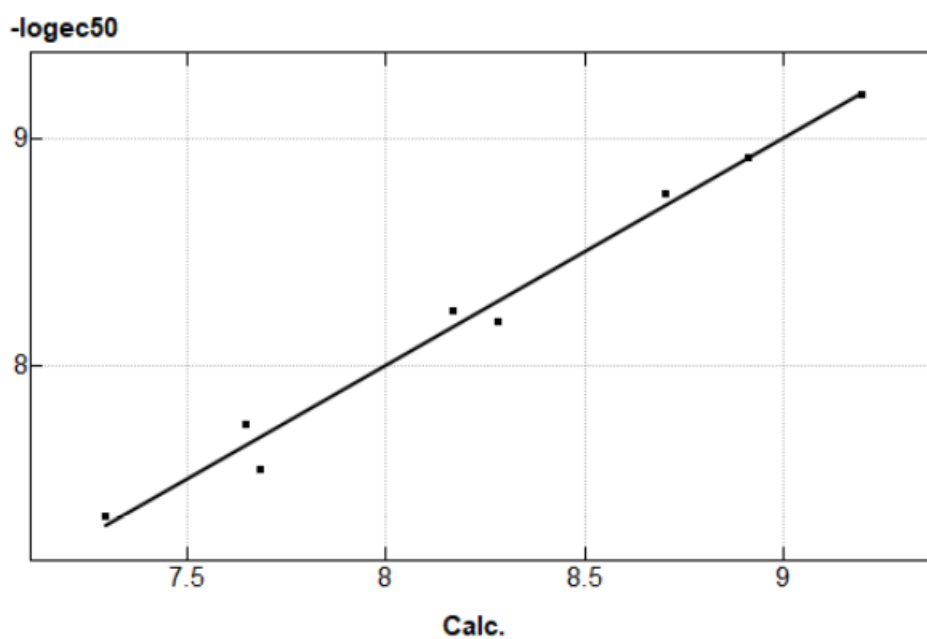


Fig. 1b. GA-MLR 法による QSAR 式：縦軸：実測活性値, 横軸：予測活性値

平成 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析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物質の有害性簡易スクリーニング法の開発

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 講師）

【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発]

[緒言] 危険ドラッグおよび類似物質の神経毒性発現の蓋然性の簡便で感度の高いスクリーニング方法を見出すために、炎症惹起に働く起炎物質 damage-associated molecular patterns (DAMPs) の代表として知られる核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1) と細胞内での酸化ストレスとして活性酸素種生成に着目して、各種乱用薬物、危険ドラッグのマウスおよびモノアミン系培養神経細胞での HMGB1 への影響と細胞内活性酸素種生成を検討した。

[方法] メタンフェタミン(METH)急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の関与を検討した。また、モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞に 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)を添加し、曝露早期 3 時間後の起炎物質 HMGB1 の発現動態ならびに蛍光物質 dihydroethidine (dHEt) を用いた細胞内活性酸素種生成を検討した。

[結果] METH 投与によりマウス血中 HMGB1 の増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核外移行がみられ、抗 HMGB1 抗体の静脈内投与は METH 投与による HMGB1 の変化とドパミン(DA)神経障害を有意に抑制した。B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行が認められ、神経細胞障害と相関した。さらに、13 種いずれの薬剤においても曝露 3 時間後の早期にしかも低濃度から細胞内での dHEt シグナル増加が認められ、形態的な神経細胞障害との間に強い相関が認められた。

[考察] 抗 HMGB1 抗体の神経保護効果は、血中 HMGB1 の中和で高体温や血液脳関門の破綻が抑制され、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与すると考えられた。また、培養 B65 細胞への乱用薬物、危険ドラッグ曝露早期の HMGB1 の核外移行は、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。さらに、活性酸素種生成が見られなかった薬剤も含め、いずれの薬剤でも活性酸素種生成が曝露 3 時間後にしかも低濃度からみられ、神経細胞障害と強く相関したことから、dHEt による活性酸素種検出は感度の高い細胞障害指標といえる。

[結論] 本研究より、培養神経細胞株での HMGB1 の発現および核外移行や蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

緒言

危険ドラッグおよび覚せい剤など乱用薬物による神経障害において神経炎症は重要な役割を果たすと考えられる。核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1)は、組織損傷時に細胞外へ放出され、RAGE、Toll-like receptor に結合し炎症惹起に働く damage-associated molecular patterns (DAMPs)として知られている。本研究では、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、まずは覚せい剤メタンフェタミン(METH)急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびにドパミン(DA)神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討し、次いでモノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグによる HMGB1 の発現動態の変化について検討し、その有害性指標としての可能性について評価した。

また、乱用薬物による神経障害において活性酸素種生成など酸化ストレスは重要な役割を果たすと考えられている。これまでに、ミトコンドリアでの活性酸素種生成の蛍光指示薬を用いて、いくつかの危険ドラッグについては形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の暴露早期において活性酸素種生成を検出できることを報告してきた。本研究では、危険ドラッグ曝露早期の細胞内での酸化ストレスをミトコンドリアに限らず広く評価するために、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質により検出し、その有害性評価の指標としての可能性について総合的に評価した。

1) 神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして 1 (1 年目)

神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物

質 DAMPs の代表である HMGB1 に着目し、METH 急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の発現動態ならびに DA 神経毒性に対する抗 HMGB1 抗体の効果について検討した。

METH 投与により、惹起されるモノアミン系神経障害に関連する高体温、DA トランスポーター(DAT)の減少、DA 神経終末の脱落とともに、起炎物質 HMGB1 の末梢血中での増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核から細胞質への移行・放出がみられることを明らかにした。さらに、抗 HMGB1 抗体末梢投与によって METH による DAT の脱落およびミクログリアの活性化が抑制され、脳内 HMGB1 の核外移行も抑制されたことから、末梢血中の HMGB1 が抗体により中和され、高体温ならびに血液脳関門の破綻が抑制されて、末梢からの起炎物質の侵入が軽減でき、これらが DA 神経終末の脱落抑制効果に関与することが考えられた。すなわち、抗 HMGB1 抗体が末梢で作用することによって METH による脳内神経毒性を抑制する可能性が示唆された。HMGB1 は乱用薬物により惹起される神経細胞毒性発現の共通分子となりうる可能性があると考えられた。

2) 神経炎症関連分子 HMGB1 を指標にして 2 (2 年目)

モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞を用いて 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)添加による起炎物質 HMGB1 の発現動態の変化について検討した。3 時間曝露により、2C-C, 2CT-4 > harmaline, harmine > 2CT-7 (形態的变化: 100 μ M \sim) > MDMA (500 μ M \sim) > PP, METH, PMMA, methylone, 4FMP (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT, 5MeO-DMT (2 mM \sim)の順で、著明な細胞死が観察された。培養 B65 細胞への 3 時間曝露により、4FMP, 2CT-7, 5MeO-DMT を除く薬剤では、HMGB1 の核外移行、細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の有意な減

少が認められた。、その作用の強さは 2CT-4, 2C-C (50 μ M \sim) > harmaline (50 μ M \sim) > harmine (100 μ M \sim) > PP (500 μ M \sim) > METH (500 μ M \sim), PMMA (1 mM \sim) > MDMA, methylone (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT (1 mM) の順であった。曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行・細胞外放出を示す核内 HMGB1 シグナル強度の減少が認められ、神経細胞障害性と相関することを明らかにできた。HMGB1 の発現および核外移行は神経障害、特に神経炎症の鋭敏な指標となりうると考えられた。

3) 酸化ストレスマーカー-dHEt を指標にして (3 年目)

危険ドラッグ曝露早期の細胞内での酸化ストレスをミトコンドリアに限らず広く評価するために、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine) 添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質 dihydroethidine (dHEt) により検出し、その有害性を評価する指標としての可能性について総合的に評価した。モノアミン系培養神経細胞株 B65 細胞への 3 時間曝露により、いずれの薬剤においても、活性酸素種生成を示す dHEt のシグナルの顕著な増加が認められた。細胞における明らかな dHEt のシグナルの出現濃度は、2CT-4 (50 μ M \sim), 2CT-7 (50 μ M \sim) > 2C-C (50 μ M \sim), harmaline (50 μ M \sim) > harmine (50 μ M \sim) > MDMA (250 μ M) > methylone (500 μ M \sim), PP (500 μ M \sim) > PMMA (500 μ M \sim), 4FMP (500 μ M \sim) > METH (500 μ M \sim), 5MeO-DMT (500 μ M \sim) > 5MeO-MIPT (500 μ M \sim) の順であり、細胞数減少の出現濃度で示される細胞毒性の強度、2C-C (100 μ M \sim), 2CT-4 (100 μ M \sim) > harmaline (100 μ M \sim), harmine (100 μ M \sim) > 2CT-7 (100 μ M \sim) > MDMA (500 μ M \sim) > PP (1 mM \sim), METH (1 mM \sim), PMMA (1 mM \sim), methylone (1 mM \sim), 4FMP (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT (2 mM), 5MeO-DMT (2

mM \sim) ときれいに相関していた。各種乱用薬物、危険ドラッグのモノアミン系培養神経細胞への曝露により、細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期に低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。培養神経細胞株での蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

【総括】

13 種の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine) の起炎物質 HMGB1 への影響について検討した。まず、METH 急性投与神経毒性モデルマウスにおける HMGB1 の関与を検討したところ、METH 投与により末梢血中 HMGB1 の増加ならびに線条体神経細胞での HMGB1 の核外移行・放出がみられることを明らかにした。また、抗 HMGB1 抗体の静脈内投与により METH 投与によるこれらの HMGB1 の変化と DA 神経障害を有意に抑制することができた。さらに、モノアミン系培養神経細胞系を用いて乱用薬物、危険ドラッグを添加したところ、曝露 3 時間後の早期から 2CT-7 を除く多くの薬剤で HMGB1 の核外移行が認められ、神経細胞障害性と相関することを明らかにできた。

さらに、活性酸素種生成を検出する蛍光物質 dHEt を用いた検討を行なったモノアミン系培養神経細胞での細胞内酸化ストレスの評価では、ミトコンドリアでの活性酸素種生成の蛍光指示薬による検出法では活性酸素種生成が見られなかった 2C-C, 2CT-4 も含め、13 種いずれの薬剤においても細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期にしかも低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。

以上より、培養神経細胞株での HMGB1 の

発現および核外移行や蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、神経炎症や酸化ストレスについての鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Murakami, S., Miyazaki, I., Asanuma, M.: Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes. *Nutr. Neurosci.*, 21 (3): 176-184, 2018. doi.org/10.1080/1028415X.2016.1253171.
- 2) Tanaka, K., Yagi, T., Nanba, T., Asanuma, M.: Application of single prolonged stress induces post-traumatic stress disorder-like characteristics in mice. *Acta Med. Okayama*, 72 (5): 479-485, 2018.
- 3) Nakamura, Y., Kitamura, Y., Sumiyoshi, Y., Naito, N., Kan, S., Ushio, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of 5-HT_{2A} receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 138(3): 192-197, 2018. doi: 10.1016/j.jphs.2018.10.001
- 4) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T.: Region-specific neuroprotective features of astrocytes against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(3): 598, 2019. doi:10.3390/ijms20030598
- 5) Miyazaki, I., Iooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y., and Asanuma, M.: Effects of enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice. *Cells*, 8(3): 221, 2019. doi:10.3390/cells8030221
- 6) Nakahara, K., Fujikawa, K., Hiraoka, H., Miyazaki, I., Asanuma, M., Ito, A., Takasugi, N. and Uehara, T.: Attenuation of macrophage migration inhibitory factor-stimulated signaling via S-nitrosylation. *Biol. Pharm. Bull.*, 42(6): 1044-1047, 2019. doi: 10.1248/bpb.b19-00025
- 7) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 38: 394-408, 2020. https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w
- 8) Iooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT_{1A} receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 132: 104608, 2020. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104608
- 9) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Iooka, N., Takeshima, M., Sonobe, K., Arai, R., Funakoshi, H., Quin, K.E., Smart, J., Zensho, K. and Asanuma, M.: Effects of maternal bisphenol A diglycidyl ether exposure during gestation and lactation on behavior and brain development of the offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 138: 111235, 2020. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111235
- 10) Miyazaki, I., Iooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C. and Asanuma, M.: Chronic systemic exposure to low-dose rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: reproducible animal model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(9): 3254, 2020. doi:10.3390/ijms21093254
- 11) Kidani, N., Hishikawa, T., Hiramatsu, M., Nishihira, S., Kin, K., Takahashi, Y., Murai, S., Sugi, K., Yasuhara, T., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Date, I.: Cerebellar blood flow and gene expression in crossed cerebellar

- diaschisis after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(11): 4137, 2020. doi: 10.3390/ijms21114137
- 12) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: The rotenone models reproducing central and peripheral features of Parkinson's disease. *NeuroSci*, 1(1): 1-14, 2020. doi: 10.3390/neurosci1010001
- 13) Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Sato, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. *Sci. Rep.*, 10(1): 20698, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77652-4>
- 14) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson's Disease. *Cells*, 9(12): 2623, 2020. doi.org/10.3390/cells9122623
- 15) Kitamura, Y., Ushio S., Sumiyoshi, Y., Wada, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *Pharmacology*, 2020, Dec 22: 1-8. doi: 10.1159/000512117 (Online ahead of print)
- 16) Shimaoka, S., Hamaoka, H., Inoue, J., Asanuma, M., Tooyama, I. and Kondo, Y.: Lactoferrin-like immunoreactivity in distinct neuronal populations in the mouse central nervous system. *Acta Med. Okayama*, in press.
- 17) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病での神経保護標的としてのアストロサイトの抗酸化分子. 日本薬理学雑誌, 2021, 156: 14-20.
- 18) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病と亜鉛結合蛋白, 城 宜嗣, 津本浩平監修, 古川良明, 神戸大朋編, 生命金属ダイナミクス 生体内における金属の挙動と制御, エヌ・ティー・エス, 東京, 2021, pp304-309.
- 19) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的としたパーキンソン病治療戦略. 日本薬理学雑誌, in press.
2. 学会発表
- 1) 浅沼幹人, 宮崎育子: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的とした神経病態修飾薬. Disease-modifying drugs for neurodegenerative diseases targeting zinc-related molecules in astrocytes. 日本薬学会第138年会シンポジウム: 認知機能から神経疾患—日韓によるニューロジックとその関連分子からの新展開—, 金沢, 2018.3.27.
- 2) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 船越英丸, Kyle Quin, 禅正和真, 村上真樹, 竹島美香, 三好 耕, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期におけるエポキシ樹脂曝露の新生仔マウス脳への影響. 第123回日本解剖学会総会, 東京, 2018.3.28-30.
- 3) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Possible involvement of metallothionein in rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity. 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018.5.23-26.
- 4) Naito, N., Kitamura, Y., Nakamura, Y., Sumiyoshi, Y., Kan, S., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Involvement of enhanced 5-HT2A receptor function on doxorubicin and cyclophosphamide-induced anxiety-like behavior in rats. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.
- 5) Kitamura, Y., Okada, A., Hongo, S., Otsuki, K., Miki, A., Miyazaki, I., Asanuma, M., Sendo, T.: Influence of benzodiazepine medications and GABAA receptor function on the pentobarbital-induced sleep behavior of lipopolysaccharide-treated mice. 31st The International College of Neuropsychopharmacology (CINP World Congress), Vienna, Austria, 2018.6.16-19.

- 6) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 和田晃一, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, 北村佳久, 浅沼幹人: ロチゴチンによるアストロサイトのセロトニン 1A レセプターを標的としたドパミン神経保護. 第 12 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 京都, 2018.7.5-7.
- 7) 黒田啓太, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 村上真樹, 大熊 佑, 宮崎育子, 劉 克約, 西堀正洋, 浅沼幹人: メタンフェタミン神経毒性に対する HMGB1 抗体の保護効果. 第 29 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2018.7.14.
- 8) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Quin E. Kyle, 船越英丸, 禅正和真, 浅沼幹人: 母体へのエポキシ樹脂 BADGE 暴露が新生仔マウス脳にもたらす影響. 第 45 回日本毒性学会学術年会, 大阪, 2018.7.18-20.
- 9) 浅沼幹人: アストロサイトの抗酸化防御機構を標的にした神経保護薬探索と末梢先行性のパーキンソン病病態におけるグリア細胞. 特別講演, 第 29 回霧島神経薬理フォーラム, 由布市, 2018.8.18.
- 10) Asanuma, M., Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y.: Rotigotine protects dopaminergic neurons by targeting serotonin 1A receptors on astrocytes. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
- 11) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Neuroprotective effects of coffee ingredients against rotenone induced neurodegeneration in parkinsonian model. 22nd International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Hong Kong, China, 2018.10.5-9.
- 12) 浅沼幹人, 宮崎育子, 禅正和真, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂暴露産仔マウス脳への影響に関する組織学的・行動学的検討. 日本解剖学会第 73 回中国・四国支部学術集会, 徳島, 2018.10.20-21.
- 13) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおけるメタロチオネインを介したカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 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, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンによるアストロサイトの 5-HT1A 受容体を介したメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018, 仙台, 2018.11.16.
- 15) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトにおけるメタロチオネイン発現を標的とした神経保護. メタルバイオサイエンス研究会 2018 シンポジウム: メタロチオネイン研究の最新動向, 仙台, 2018.11.17.
- 16) 磯岡奈未, 和田晃一, 古川智英子, 宮崎育子, 浅沼幹人: ロテノン誘発神経毒性に対するカフェイン酸, クロロゲン酸の神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
- 17) 菊岡 亮, 宮崎育子, 久保田菜月, 前田恵実, 香川大樹, 守山雅晃, 桑 明日香, 村上真樹, 北村佳久, 浅沼幹人: 抗鬱薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護効果. 第 134 回日本薬理学会近畿部会, 神戸, 2018.11.23.
- 18) Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Treatment with coffee ingredients protects central and myenteric neurons in parkinsonian model. 第 92 回日本薬理学会年会, 大阪, 2019.3.14-16.
- 19) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禅正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼

- 幹人: 妊娠・授乳期にエポキシ樹脂曝露した新生仔マウスの脳発達に関する組織学的・行動学的解析. 第 124 回日本解剖学会総会, 新潟, 2019.3.27-29.
- 20) Miyazaki, I., Isooka, N., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotigotine protects dopaminergic neurons via astrocytic serotonin 1A receptors. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019.5.22-25.
- 21) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 禪正和真, 新居 麗, 園部奏生, 船越英丸, 中山恵利香, 進 浩太郎, 山本大地, Kyle Quin, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期のエポキシ樹脂曝露が新生仔マウスに及ぼす行動毒性. 第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島, 2019.6.26-28.
- 22) Asanuma, M., Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y. and Sendo, T.: Region-specific features of astrocytes against dopaminergic neurotoxin-induced oxidative stress. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 23) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Regional differences in reaction of astrocytes against rotenone contribute to dopaminergic neurodegeneration. 14th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, Porto, 2019.7.10-13.
- 24) 浅沼幹人, 奥村 (鳥越) 菜央, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭: ドパミン神経毒による酸化ストレスに対するアストロサイトの分子発現および神経保護作用の部位特異性. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
- 25) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: 部位特異的アストロサイト機能不全がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 13 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 東京, 2019.7.25-27.
- 26) 菊岡 亮, 宮崎育子, 村上真樹, 北村佳久, 千堂年昭, 浅沼幹人: 抗うつ薬ミルタザピンの神経-グリア連関を介したドパミン神経保護作用. 第 31 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.7.27.
- 27) Miyazaki, I., Asanuma, M., Murakami, S., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N. and Kitamura, Y.: Involvement of region-specific glial dysfunction in rotenone neurotoxicity. VI AsCNP2019, Fukuoka, 2019.10.11-13.
- 28) 菊岡 亮, 野村昌紀, 磯岡奈未, 宮崎育子, 十川紀夫, 十川千春, 北村佳久, 浅沼幹人: 老齡メタロチオネインノックアウトマウスにおける脳組織学的変化. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.29.
- 29) 磯岡奈未, 宮崎育子, 和田晃一, 菊岡 亮, 古川智英子, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン投与パーキンソン病モデルにおけるコーヒー成分のメタロチオネイン発現誘導と神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.30.
- 30) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: ロテノン誘発部位特異的アストロサイト機能不全によるドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2019, 東京, 2019.10.30.
- 31) 磯岡 奈未, 宮崎 育子, 菊岡 亮, 和田 晃一, 中山 恵利香, 進 浩太郎, 山本 大地, 北村 佳久, 浅沼 幹人: ロチゴチンのアストロサイトセロトニン 1A 受容体を標的としたドパミン神経保護効果. 第 32 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2019.12.21.
- 32) 浅沼幹人: Glutathione in astrocytes as a target of neuroprotection. シンポジウム: 中枢神経における GSH 産生促進を介する神経保護機構, 第 93 回日本薬理学会年会, 横浜, 2020.3.16. (誌上開催)
- 33) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久:

- 農薬ロテノン曝露によるアストロサイトの部位特異的反応性の差異と神経細胞に及ぼす影響. 第 125 回日本解剖学会総会, 宇部, 2020.3.27. (誌上開催)
- 34) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Region-specific glial dysfunction promotes rotenone neurotoxicity. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (誌上発表)
- 35) 浅沼幹人: パーキンソン病と生体金属, 金属結合蛋白. シンポジウム: 生命金属で切り開く神経疾患の解明, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.9.2. (Web 動画配信)
- 36) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン誘発ドパミン神経障害におけるアストロサイト-ミクログリア連関. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 37) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 38) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. 第 34 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2020.12.26 (オンライン発表)
- 39) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 北村佳久, 浅沼幹人: 5-HT1A アゴニストによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 福岡, 2021.2.22-24 (Web 動画配信)

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 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析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]

危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究

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：	田中宏幸	(岐阜県保健環境研究所 生活科学部)
研究協力者：	伊藤哲朗	(岐阜医療科学大学 生薬学研究室)
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：	木下智絵	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	松久貴哉	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	伊藤宏輔	(岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)
研究協力者：	森川美空	(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)

【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究]

合成カンナビノイド (SCs) の部分構造から SCs を合成し、1) SCs 位置異性体の識別法の開発、2) SCs 位置異性体の *in vitro* における代謝経路の推定、3) SCs 位置異性体の *in vivo* における代謝経路および消失経路の推定を行った。

その結果、1) では、SCs を含む製品における位置異性体識別にも適用可能な LC-MS および ESI-QqQ による FUB-JWH-018 とその位置異性体の識別が可能な系を確立することが出来た。

また、2) では、肝ミクロソーム (LMs) を用いた *in vitro* での検討において ATHPINACA の Tail 部の置換基のみが異なる 2 種の SCs (AFUBINACA, ACHMINACA) およびそれぞれのアダマンチル位置異性体および 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA における代謝挙動の解析に LC-MS-IT-TOF で成功した。

さらに、3) では 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA での *in vivo* における代謝の解明および消失経路の推定に成功した。結果として、両 SCs は肝代謝が主な消失経路であるが、その代謝物の尿中排泄はほとんどなく、ごく一部が胆汁中への排泄を経て、糞便に排泄されることが明らかになった。

以上の知見は、摂取 SCs およびその代謝物の識別技術確立に技術的基盤として極めて有用であり、今後の効率的な SCs の検出、法的規制および有害性の推定において有用な情報であることが考えられた。

緒言

危険ドラッグに含まれる成分にはカチノン類や合成カンナビノイド (SCs) 等が知られて

いる。国はこれらについて法律による規制を行っているが、その構造の一部を変えた指定薬物対象外の新規化合物が次々と出現する、いわゆる“イタチごっこ”の状況が続いてきた。また、SCs は未変化体が尿などの生体試料から検出困

難であることが知られており、既報の SCs 代謝実験において、*in vitro* 代謝と *in vivo* 代謝の結果は完全には一致しないことも指摘されている。また、SCs には法的規制がされている SCs とその異性体が存在しており、法的規制がされている SCs についてはそれ以外の異性体との識別を厳密に行う必要がある。

そこで本研究では、高速液体クロマトグラフ (LC)–質量分析装置 (MS)、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) タンデム型質量分析装置 (QqQ)、LC-MS-イオントラップ飛行時間質量分析計 (LC-MS-IT-TOF) を用い、SCs およびその位置異性体を識別測定する技術を確認すると共に、それらを用いた SCs の代謝挙動の検討を肝ミクロソーム (LMs) および *in vivo* 動物実験モデルを用いて行った。

1) SCs 異性体同定と *in vivo* での生体内挙動に関する基礎的研究 (1 年目)

本年度より構築された合成カンナビノイド (SCs) の部分構造から入手困難な SCs 標準品を合成する適時供給体制を利用し、SCs を用い、各種の検討を行った。

その結果、ヒト LMs における ATHPINACA 位置異性体 2 種 (ATHPINACA isomer 1、ATHPINACA isomer 2) はいずれも代謝半減期が非常に短く、摂取後の識別には代謝物の検出とその代謝プロファイル情報が必要であることが明らかになった。なお、両化合物の主要代謝経路はアダマンチル基への速やかな水酸基の導入であり、代謝反応 3 時間後の主要代謝物は、isomer 1 では二水酸化体、isomer 2 では一水酸化体であることが明らかとなった。また、両 isomer の未変化体および主要代謝物のプロトン付加分子から生成されるプロダクトイオンには明確な違いがあり、ATHPINACA 位置異性体 2 種の識別は、未変化体、主要代謝物のいずれの検出によっても可能であることが示唆された。

また、5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA の薬効用量 (0.3~0.5 mg/kg, iv) をラットに投与して行った薬物動態学的解析の結果、

両薬剤の挙動が明らかになった。すなわち、両化合物の未変化体の尿中排泄は確認されず、*in vitro* 代謝実験で得られた主要代謝物もごく微量にしか検出されないことが明らかになった。このことより、摂取 SCs の同定にはサンプル種の選択などさらなる工夫が必要であることが考えられた。

さらに、SCs の構造類似化合物 (異性体等) の識別を目指して、LC-MS 及びモデル化合物を用いた基礎研究を行い、FUB-JWH-018 とその異性体の識別が可能な系を確立した。なお、この評価系は、SCs を含む製品における位置異性体識別にも適用可能であることが明らかになった。

以上の知見は、摂取 SCs およびその代謝物の識別技術確立に技術的基盤として極めて有用であり、今後の効率的な SCs の法的規制においても有用であることが考えられた。

2) SCs 異性体同定と *in vivo* での生体内挙動に関する発展的研究 (2 年目)

前年度取り組んだ ATHPINACA 位置異性体識別法の適用拡大を目的とし、置換基の違いが代謝挙動に及ぼす影響を検討するために、ATHPINACA の Tail 部の置換基のみが異なる 2 種の SCs (AFUBINACA, ACHMINACA) それぞれのアダマンチル位置異性体 (isomer 1、isomer 2) を合成し、LCMS-IT-TOF を *in vitro* 代謝挙動の解明を試みた。その結果、ヒト LMs による *in vitro* 代謝半減期および Tail 部への代謝反応は化合物ごとに大きく異なっていたが、全てにおいてその主要な代謝経路はアダマンチル基への水酸基付加であることが明らかになった。一方、主要代謝物は位置異性体間で異なっており、いずれの SCs においても isomer 1 はアダマンチル基の二水酸化体、isomer 2 は一水酸化体であることが明らかとなった。また、未変化体および主要代謝物のプロトン化分子から生成される MS2 スペクトルには明確な違いが見られ、isomer 1 からのみアダマンチル基を示すプロダクトイオンが強い相対強度で得られた。以上の

結果より、アダマンチル位置異性体は LC-MS-IT-TOF を用いた精密質量分析と MS2 スペクトルにおけるプロダクトイオンの比較により、未変化体、主要代謝物いずれにおいても明確に識別可能であることが示唆された。

また、*in vivo* 試験では、5F-CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA 共に胆汁中からは未変化体と代謝物の検出が可能であり、両化合物の排泄経路の一つが胆汁排泄であることが示唆された。さらに、SCs 位置異性体 (FUB-JWH-018 とその異性体) 3 種のフッ素位置異性体 (オルト、メタ、及びパラ置換体) についてエレクトロスプレーイオン化 (ESI) タンデム型質量分析装置 (QqQ) を用いての識別を行ったところ、プロトン化イオンをプリカーサーイオンとして広範囲のコリジョンエネルギー (CE) 条件下、識別上鍵となるプロダクトイオンを探索した。CE 80eV において得られた主要フラグメントについて、多変量解析を組み合わせることで、識別に資する二種のプロダクトイオンを特定した。得られた評価系は、他の位置異性体識別にも適用可能であることが明らかになった。以上の知見もまた、摂取 SCs およびその代謝物の識別技術確立に技術的基盤として極めて有用であり、今後の効率的な SCs の法的規制においても有用であることが考えられた。

3) *in vivo*での生体内挙動に関する詳細な検討とヒトへのデータ外挿性に関する検討

昨年の結果で胆汁排泄の重要性が明らかになったことを受け、糞便中における SCs の排泄の経時的な確認と検体採取としての有用性を検証した。その結果、ラットに投与した 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA の代謝物が胆汁中に排出されたことを受け、今年度は糞便中からの代謝物の同定を試みた。その結果、各 SCs の主要代謝物である一水酸化体は糞便からも検出できることが明らかとなった。また、2 日後の糞便からの検出も可能であり、ヒトにおいても糞便の採取により使用薬物を特定できる可能性があることが示唆された。

さらにこれまでのデータのヒトへの外挿性を検討するために、ラット LMs を用いた代謝実験を行った。その結果、消失半減期、主要代謝物についてはヒトとラットの間に顕著な差は見られないことが明らかとなった。よって、入手しやすいラット LMs のデータはヒトの代謝挙動、毒性を予測するツールとして有用であることが示唆された。また、得られたパラメータより算出された肝クリアランスより、生体において両 SCs は肝血流依存的に肝臓での代謝を強く受けることも明らかとなった。

【総括】

SCs の測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が出来ることが明らかとなった。また、SCs 異性体の確認も規制薬物の同定に寄与する可能性が示唆された。

さらに、ラット LMs を用いた代謝実験はヒトでの代謝予測において有用であることが示唆された。

これら基盤技術の構築は、SCs のみならず他の危険ドラッグの有害作用を予測する上で極めて有用な技術であり、得られたデータは規制根拠として有効に活用できると考えられる。

【研究業績】

1. 論文発表

- 11) Chikumoto T., Furukawa R., Kohyama E., Suenami K., Nagai H., Tada H., Kawashima H., Kadomura N., Soda M., Kitaichi K., Ito T. Liquid chromatography–mass spectrometry studies on the isomeric 1-fluorobenzyl-3-naphthoyl-indoles: FUB-JWH-018 and five isomers. *Forensic Toxicology Forensic Toxicology* 37, 113–120 (2019).
- 12) Chikumoto T., Kadomura N., Matsuhisa T., Kawashima H., Kohyama E., Nagai H., Soda M., Kitaichi K., Ito T. Differentiation of FUB-JWH-018 positional isomers by electrospray ionization–triple quadrupole mass spectrometry.

- Forensic Chemistry 13, 100157 (2019).
- 13) Kadomura N, Ito T, Kawashima H, Matsuhisa T, Kinoshita T, Soda M, Kohyama E, Iwaki T, Nagai H, Kitaichi K. In vitro metabolic profiles of adamantyl positional isomers of synthetic cannabinoids. Forensic Toxicology 39:26-44 (2021).
2. 学会発表
- 15) 首村菜月, 古川諒一, 川島英頌, 松久貴哉, 曾田翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸. LCMS-IT-TOF を用いた危険ドラッグ成分ATHPINACAの位置異性体識別および代謝物の推定. 第64回日本薬学会東海支部 総会・大会, 愛知, 2018年6月30日.
- 16) 伊藤哲朗, 首村菜月, 松久貴哉, 川島英頌, 神山恵理奈, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 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(3): 合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別. 第53回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 横浜, 2018年9月8-10日.
- 17) 筑本貴郎, 首村菜月, 古川諒一, 川島英頌, 松久貴哉, 神山恵理奈, 永井宏幸, 曾田翠, 北市清幸, 伊藤哲朗. LC-MS を用いた危険ドラッグの異性体識別-FUB-JWH-018 について. 第55回全国衛生化学技術協議会年会, 奈良, 2018年11月29-30日.
- 18) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 川島英頌, 首村菜月, 松久貴哉, 曾田翠, 筑本貴郎, 永井宏幸, 松永俊之, 原英彰, 北市清幸. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて(第三報). 第51回東海薬剤師学術会, 静岡, 2018年12月2日.
- 19) 伊藤哲朗, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 川島英頌, 首村菜月, 松久貴哉, 曾田翠, 北市清幸. 指定薬物の同定を目指した官学連携による基礎研究について. 平成30年度地方衛生研究所全国協議会東海・北陸支部衛生化学部会, 岐阜, 2019年1月31日-2月1日.
- 20) Kadomura N., Kawashima H., Matsuhisa T., Soda M., Kohyama E., Chikumoto T., Nagai H., Ito T., Kitaichi K. The isomeric discrimination and investigation of the metabolic profiles of synthetic cannabinoids. ASEAN-CINP, Yogyakarta, Indonesia, Feb 28.– Mar. 2.
- 21) 松久貴哉, 川島英頌, 首村菜月, 曾田翠, 神山恵理奈, 筑本貴郎, 永井宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸. 第三世代合成カンナビノイドの代謝挙動に関する研究. 第38年会日本法中毒学会, 博多, 2019年7月26日-7月27日
- 22) 岩木孝晴, 神山恵理奈, 永井宏幸, 筑本貴郎, 曾田翠, 原英彰, 北市清幸, 伊藤哲朗. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会における官学連携による基礎研究と地域啓発への展開について. 第56回全国衛生化学技術協議会年会, 広島, 2019年12月5-6日.
- 23) 伊藤哲朗, 岩木孝晴, 神山恵理奈, 首村菜月, 松久貴哉, 木下智絵, 曾田翠, 永井宏幸, 松永俊之, 原英彰, 北市清幸. 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて(第四報) 産学連携による基礎研究と地域啓発について. 第52回東海薬剤師学術会, 四日市, 2019年12月1日.
- 24) Kinoshita T, Matsuhisa T, Morikawa M, Ito K, Soda M, Tsukamoto K, Iwaki T, Tanaka H, Kitaichi K. Evaluation of in vitro metabolism and extrapolation approaches between different species for synthetic cannabinoids. CINP 2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS, 2021年2月26日-2月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：特になし

平成 30～令和 2 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)
総合研究報告書 (H30-医薬-一般-004)
危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析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]

新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立

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 猪浦 智史 (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 山田 理沙 (国立精神・神経センター精神保健研究所 薬物依存研究部)

【研究概要】

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

[緒言] 近年、危険ドラッグの流行が沈静化する一方で、大麻使用者の増加が報告されている。使用される大麻の形状が多様化しており、大麻ワックスや大麻リキッドといった THC を濃縮・抽出した製品や、食品に混入した大麻クッキーなど (食用大麻) が押収されているが、地域における乱用実態は依然として不明である。そこで、本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして野外フェスティバルの来場者を対象とした調査を通じて、大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的とした。

[方法] 対象は、関東地方で開催された音楽関連の野外イベント (野外フェスティバル) に参加した 16 歳以上の来場者であった。計 2 回のイベントで、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施し、計 437 名より有効回答を得た。大麻の使用経験に基づき、大麻使用経験の無い Non-users (n=382)、大麻使用経験はあるが、1 年以内の使用がない Ex-users (n=44)、過去 1 年以内に大麻を使用した Current-users (n=11) の 3 群に分類した。

[結果]

1. 大麻の生涯経験率は 12.6%、過去 1 年経験率は 2.5%であった。
2. 使用した大麻の形状は、乾燥大麻 (10.5%)、大麻樹脂 (4.6%)、食用大麻 (2.7%)、大麻リキッド (1.4%)、大麻ワックス (1.1%) であった。
3. 大麻使用時の併用薬物は、アルコールが最も多く (64.7%)、タバコ (55.9%)、覚せい剤 (23.5%)、危険ドラッグ (17.6%)、コカイン (17.6%) と続いた。
4. 大麻使用と飲酒との関連は、過去 1 年間の飲酒率は Non-users (81.4%)、Ex-users (61.4%)、Current-users (100%) であった ($p=0.003$)。過去 30 日間の飲酒率は、Non-users (68.6%)、Ex-users (54.5%)、Current-users (81.8%) であった ($p=0.102$)。過去 30 日間のビンジ飲酒率は、Non-users (42.7%)、Ex-users (38.6%)、Current-users (72.7%) であった ($p=0.113$)。
5. 北米における大麻合法化に対する考えは、Non-users は、「医療目的は賛成だが、嗜好目的は反対」が 52.4%と最も多かった。Ex-users および Current-users は「どのような目的でも賛成」という回答が最も多かった (Ex-users : 40.9%、Current-users : 90.9%) ($p<0.001$)。

[考察] 一般住民に比べて高い大麻使用率が観察された。従来の乾燥大麻や大麻樹脂のみならず、食用大麻、大麻リキッド、大麻ワックスなど新たな形状の大麻の乱用実態が確認された。本研究

のデータからは大麻使用者におけるアルコール関連の問題性は見いだせなかった。国内の大麻使用者の多くが北米における大麻合法化（医療目的、嗜好目的の両方）に賛同していた。大麻使用経験のない者であっても、大麻の医療目的での利用については賛同していた。

[結論] 本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして、音楽系の野外イベント（野外フェスティバル）に着目し、来場者を対象とした実態調査を通じて、大麻の乱用実態を把握する試みを行った。本研究で確立された調査手法は、短期間かつ低予算で地域における薬物乱用の実態を掘り下げることができ、今後の新規危険ドラッグの乱用実態を把握するために応用できると結論付けた。ただし、レクリエーション・セッティングで捕捉できる調査対象者に代表性はないため、一般住民調査のような代表性のある調査データと組み合わせる上で乱用実態を捉えることが必要である。

緒言

近年、危険ドラッグの流行が沈静化する一方で、大麻使用者の増加が報告されている。2019年に実施された薬物使用に関する全国住民調査によれば、大麻使用の生涯経験率は1.8%（推計値）であり、これは調査が開始された1995年以降で最も高い数字となった。調査対象となった15～64歳の人口に換算すると、生涯経験者数は全国で約160万人に該当する。

使用される大麻の形状が多様化しており、大麻ワックスや大麻リキッドといったTHCを濃縮・抽出した製品や、食品に混入した大麻クッキーなど（食用大麻）が押収されているが、地域における乱用実態は依然として不明である。そこで、本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして音楽系の野外イベント（野外フェスティバル）の来場者を対象とした調査を通じて、大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的とした。

1) レクリエーション・セッティングにおける大麻の乱用実態（1-2年目）

1-2年目は、レクリエーション・セッティングにおいてデータコレクションを行った。対象は、関東地方で開催された野外フェスティバルに参加した16歳以上の来場者であった。計2回のイベントで、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施し、計437名より有効回答を得た。主たる結果は次の通りであった。

1. 大麻の生涯経験率は12.6%、過去1年経験率は2.5%であった。
2. 使用した大麻の形状は、乾燥大麻（10.5%）、大麻樹脂（4.6%）、食用大麻（2.7%）、大麻リキッド（1.4%）、大麻ワックス（1.1%）であった。
3. 大麻使用時の併用薬物は、アルコールが最も多く（64.7%）、タバコ（55.9%）、覚せい剤（23.5%）、危険ドラッグ（17.6%）、コカイン（17.6%）と続いた。

薬物使用に関する全国住民調査（2019年）によれば、15～64歳の一般住民における大麻の生涯経験率は、1.8%、過去1年経験率は0.10%と報告されている。これに比べて、レクリエーション・セッティングにおける大麻の使用率は極めて高く、薬物使用者が多い集団であることが確認された。

また、従来から乱用の対象となっている乾燥大麻や大麻樹脂のみならず、食用大麻、大麻リキッド、大麻ワックスなど新たな形状の大麻の乱用実態が確認された。

2) 大麻使用者の特徴に関する分析（3年目）

3年目は、新型コロナウイルス感染拡大に伴い、今年度は多くの野外フェスティバルが開催中止となり、新たな情報を収集することができなかった。そこで、1-2年目の研究で取得したデータを再分析し、大麻使用実態に関する新たな知見を得ることを目的とした。具体的には、1) 大麻使用とアルコール摂取との関係性を明ら

かにすること、2) 海外における大麻の合法化(非犯罪化)が、レクリエーション・セッティングの対象者に与える影響を調べることを目的とした。主たる結果は次の通りであった。

1. 飲酒に関する結果は、過去1年間の飲酒率は Non-users (81.4%)、Ex-users (61.4%)、Current-users (100%) であった ($p=0.003$)。過去30日間の飲酒率は、Non-users (68.6%)、Ex-users (54.5%)、Current-users (81.8%) であった ($p=0.102$)。過去30日間のビンジ飲酒率は、Non-users (42.7%)、Ex-users (38.6%)、Current-users (72.7%) であった ($p=0.113$)。
2. 北米における大麻合法化に対する考えは、Non-users は、「医療目的は賛成だが、嗜好目的は反対」が 52.4%と最も多かった。Ex-users および Current-users は「どのような目的でも賛成」という回答が最も多かった (Ex-users : 40.9%、Current-users : 90.9%) ($p<0.001$)。

過去1年以内に大麻の使用経験を有する Current-users の飲酒率(過去1年間)、飲酒率(過去30日間)、ビンジ飲酒率(過去30日間)は、他の群に比べて高いという結果が得られたが、統計学的に有意な差は認められなかった。本研究のデータからは大麻使用者におけるアルコール関連の問題性は見いだせなかった。国内の大麻使用者の多くが北米における大麻合法化(医療目的、嗜好目的の両方)に賛同していた。大麻使用経験のない者であっても、大麻の医療目的での利用については賛同していた。

【総括】

本研究では、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして、音楽系の野外イベント(野外フェスティバル)に着目し、来場者を対象とした実態調査を通じて、大麻の乱用実態を把握する試みを行った。本研究で確立された調査手法は、短期間かつ低予算で地域における薬物乱用の実態を掘り下げることができ、今後の新規危険ドラッグの乱用実態を把握するために応用できると結論付けた。ただし、

レクリエーション・セッティングで捕捉できる調査対象者に代表性はないため、一般住民調査のような代表性のある調査データと組み合わせる上で、乱用実態を捉えることが必要である。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Shimane T, Takahashi M, Kobayashi M, Takagishi Y, Takeshita Y, Kondo A, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender differences in the relationship between methamphetamine use and high-risk sexual behavior among prisoners: A nationwide, cross-sectional survey in Japan. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2021. (in press)
- 2) Kondo A, Shimane T, Takahashi M, Takeshita Y, Kobayashi M, Takagishi Y, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan. *Subst Use Misuse*. 2021;56 (1) :54-60. doi: 10.1080/10826084.2020.1833930. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33100112.
- 3) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T. Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan. *BMC Public Health*. 2020;20 (1) :1878. <http://doi.org/10.1186/s12889-020-09969-8>.
- 4) Yamada R, Shimane T, Kondo A, Yonezawa M, Matsumoto T. The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021 Jan 7;16 (1) :5. doi: 10.1186/s13011-020-00339-6. PMID: 33413509; PMCID: PMC7791778.
- 5) Matsumoto T, Kawabata T, Okita K, Tanibuchi

- Y, Funada D, Murakami M, Usami T, Yokoyama R, Naruse N, Aikawa Y, Furukawa A, Komatsuzaki C, Hashimoto N, Fujita O, Umemoto A, Kagaya A, Shimane T. Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020 Dec;40 (4) :332-341. doi: 10.1002/npr2.12133. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32896111; PMCID: PMC7722680.
- 6) Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, Yamamoto T, Matsumoto T, Shimane T, Aoki Y, Otowa T, Tani M, Yamanaka G, Sakai Y, Murao T, Inada K, Yamada H, Kikuchi T, Sasaki T, Watanabe N, Mishima K, Takaesu Y. Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Jan 15. doi: 10.1111/pcn.13195. Epub ahead of print. PMID: 33448517.
 - 7) Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, Shimane T : The influence of tightening regulations on patients with new psychoactive substance-related disorders in Japan. *Neuropsychopharmacol Rep*. 38(4), 189-196, 2018.
 - 8) 嶋根卓也, 邱 冬梅, 和田 清 : 日本における大麻使用の現状 : 薬物使用に関する全国住民調査 2017 より, *YAKUGAKU ZASSHI*, 140 (2) ,173-178, 2020.
 - 9) 嶋根卓也. 薬物乱用状況のアップデート : 薬物使用に関する全国住民調査 2019 より. *Newsletter KNOW (麻薬・覚せい剤乱用防止センター)*、第 103 号、p2-5,2020.
 - 10) 嶋根卓也 : 薬物依存症者の理解とサポート、*法律のひろば* 74 (1) , 57-66, 2021.
 - 11) 嶋根卓也 : 薬物乱用防止のために地域の薬局ができること、*調剤と情報* 27 (1) , 89-96,2021.
 - 12) 嶋根卓也: 第 8 章 性的マイノリティ・HIV 感染者の理解と支援. 物質使用障害の治療 多様なニーズに応える治療 回復支援 (松本俊彦編著), 金剛出版, 東京, pp141-155, 2020.
 - 13) 嶋根卓也 : 第 12 章 薬物乱用防止教育とスティグマ. *アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす* 13 章 (松本俊彦編), 日本評論社, pp201-214, 2020.
 - 14) 嶋根卓也 : 日本における薬物乱用のモニタリング調査と回復支援プログラムについて. *龍谷法学* 50(3) : 1805-1812, 2018.
 - 15) 嶋根卓也 : 【IV. 知っておきたい! 生活サポート&性教育】40 薬物乱用. *小児科* 50 (5) 4 月臨時増刊号「思春期を診る!」: 774-780, 2018.
 - 16) 嶋根卓也 : 薬物乱用防止の最前線 : 薬剤師に知ってほしいこと. *Excellent Pharmacy* 5 月 1 日号, pp11-13, 2018.
 - 17) 嶋根卓也 : 薬物乱用防止における薬剤師の役割. *ファルマシア* 54(6) : 541-543, 2018.
 - 18) 嶋根卓也 : 「NO」と言えない子どもたちー酒・タバコ・クスリと援助希求. *こころの科学 №202* : 47-51, 2018.
 - 19) 嶋根卓也 : 薬物使用の最新動向 : 大麻からエナジードリンクまで、*KNOW NEWS LETTER* 99 号,p2-5,2018.
 - 20) 嶋根卓也, 松本俊彦 : 2. 評価尺度の解説 (2) 薬物使用障害の評価尺度. *新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン*, 第 1 章 総論 II 診断総論, 新興医学出版社, 東京, pp11-13, 2018.
 - 21) 嶋根卓也, 松本俊彦 : 2. 薬物乱用・依存の疫学. *新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン*, 第 1 章 総論 IV 疫学, 新興医学出版社, 東京, pp28-31, 2018.
 - 22) 嶋根卓也, 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦 : 覚せい剤事犯者における薬物依存の重症度と再犯との関連性 : 刑事施設への入所回数から見た再犯、*日本アルコール・薬*

- 物医学会雑誌 54(5),211-221, 2019.
- 23) 嶋根卓也 : 過量服薬に対する薬剤師の役割. 臨床精神薬理 22(3), 293-299, 2019.
 - 24) 嶋根卓也, 猪浦智史 : わが国における大麻使用の動向-全国規模の疫学調査の結果から、医学のあゆみ 271(11),1187-1191, 2019.
 - 25) 嶋根卓也 : 国内外における大麻使用経験率-疫学調査から-, 精神科治療学 35(1),5-12, 2020.
 - 26) 嶋根卓也 : 「NO」と言えない子どもたちー酒・タバコ・クスリと援助希求. 「助けて」が言えない SOS を出さない人に支援者は何ができるか (松本俊彦編), 日本評論社, pp92-101, 2019.
 - 27) 嶋根卓也 : 第 8 章 性的マイノリティ・HIV 感染者の理解と支援. 物質使用障害の治療 多様なニーズに応える治療 回復支援 (松本俊彦編著), 金剛出版, 東京, pp141-155, 2020.
 - 28) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦 : 薬物使用経験のある HIV 陽性者において危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスに与える影響、日本エイズ学会雑誌 20(1) : 32-40, 2018.
 - 29) 佐々木真人, 堀岡広稔, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 長田良和, 戸田憲, 宮田祥一, 西森康夫, 嶋根卓也 : 薬局薬剤師を対象としたゲートキーパー研修会が知識・自己効力感・臨床行動に与える影響, 日本薬剤師会雑誌, 70(7):849-857, 2018.
 - 30) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦 : レクリエーショナル・セッティングにおける危険ドラッグ使用パターンの男女別検討, 日本アルコール・薬物医学会雑誌 54 (6) ,272-285, 2020.
 - 31) 谷真如, 高野洋一, 高宮英輔, 嶋根卓也 : 覚せい剤取締法違反により刑事施設に入所した刑の一部執行猶予者の心理・社会的特徴, 犯罪心理学研究, 57 (2) ,1-15, 2020.
2. 学会発表
 - 1) Shimane T ,Wada K , Qiu D : Prevalence of binge drinking and association with substance use : A cross-sectional nationwide general population survey in Japan. 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.12
 - 2) Shimane T,Tani M, Yamaki M, Kobayashi M , Kondo A , Takahashi M : Methamphetamine users in Japanese prisons : Comorbid hazardous alcohol consumption. 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.12
 - 3) Shimane T : Drug use and addiction in Japan: Increase and decrease with new psychoactive substances. The 20th International Society of Addiction Medicine Annual Meeting(ISAM BUSAN 2018), Busan, Republic of Korea, 2018..11.4.
 - 4) Shimane T: Increase Cannabis Users in Japan: Findings from nationwide general population survey on drug use in 2017. 2019 Expert meeting on the indicator, prevalence and patterns of drug use, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019.5.28-29.
 - 5) Shimane T: Misuse of medicines among patients with substance use disorders in Japan: findings from Nationwide Mental Hospital Survey. Problem Drug Use (PDU) 2019 Expert meeting, EMCDDA, Lisbon, Portugal, 2019.5.27-28.
 - 6) Shimane T, Tachimori H, Qiu D, Wada K : Increase cannabis users in Japan: findings from nationwide general population survey on drug use 2017. 11th Thailand Substance Abuse Conference. International Influence on Drug Abuse, Bangkok, Thailand, 2019.8.7-9.
 - 7) Shimane T: Drug policy and epidemiology of

- drug use in Japan: results from nationwide surveys, Taiwan and Japan friendship seminar on Substance use and HIV/AIDS treatment, Tokyo, Japan, 2019.10.29.
- 8) Yamaki M, Takeshita Y, Takahashi M, Kondo A, Shimane T : Prevalence and correlates of adverse childhood experience(aces)among methamphetamine users in Japanese prison . 19th World Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism(ISBRA2018), Kyoto, Japan, 2018.9.11
 - 9) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Tachimori H, Qiu D, Wada K : Changing Trends in Substance Use among Japanese Adolescents from Nationwide Junior High School Survey. 11th Thailand Substance Abuse Conference. International Influence on Drug Abuse, Bangkok, Thailand, 2019.8.7-9.
 - 10) Yamada, R., Shimane, T., Kondo, A., Yonezawa, M. and Matsumoto, T. The relationship between the perception of “drugs–sex connection” with unprotected sex behavior in rehabilitation centers for drug addiction in Japan. the CINP 2021 Virtual World Congress, 26-28 February, 2021.
 - 11) 嶋根卓也, 近藤あゆみ, 米澤雅子, 近藤恒夫, 松本俊彦 : 民間支援団体利用者のコホート調査と支援の課題に関する研究 (第二報). シンポジウム 33 刑の一部執行猶予制度施行後における薬物依存症地域支援の現状と課題. 第 114 回日本精神神経学会学術総会, 兵庫, 2018.6.21.
 - 12) 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.
 - 13) 大西真由美, 尾崎敬子, 嶋根卓也 : 国際保健と疫学～フィールドとアカデミアをつなぐために. 第 33 回日本国際保健医療学会学術大会シンポジウム, 東京, 2018.12.1.
 - 14) 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.
 - 15) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清 : 一般住民におけるカフェイン製剤使用状況と薬物使用との関連 : 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
 - 16) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清 : 一般住民におけるエナジードリンク使用状況と薬物使用との関連 : 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
 - 17) 嶋根卓也, 邱冬梅, 和田清 : 一般住民における大麻使用の増加 : 薬物使用に関する全国住民調査より. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
 - 18) 引土絵未, 岡崎重人, 加藤隆, 山本大, 山崎明義, 松本俊彦, 嶋根卓也 : 回復支援施設における TC エンカウンター・グループの適用に関する研究. 平成 30 年度日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 京都, 2018.9.10.
 - 19) 嶋根卓也, 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦 : 薬物使用経験のある HIV 陽性者における亜硝酸エステル使用が服薬アドヒアランスに与える影響. 第 32 回日本エイズ学会学術集会・総会, 大阪, 2018.12.4.
 - 20) 嶋根卓也 : 中毒診療における薬剤師の役割. シンポジウム 4 多職種関連シンポジウム～多職種で挑む中毒診療の「わ」～. 第 41 回日本中毒学会総会・学術集会, 埼玉, 2019.7.21.
 - 21) 嶋根卓也 : 覚せい剤事犯者の入所度数と薬物依存との関連. シンポジウム 9 覚せい剤

- 事犯者の理解とサポート. 第 54 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 22) 嶋根卓也: 薬物使用と生活に関する全国高校生調査 2018. シンポジウム 18 依存症の実態調査: 依存症対策全国センター平成 30 年度成果報告, 第 54 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 北海道, 2019.10.6.
- 23) 嶋根卓也: 学校薬剤師による「ダメ、ゼッタイ」で終わらせない薬物乱用防止教室. 第 52 回日本薬剤師会学術大会 分科会 19 「薬物乱用防止教室の原点にかえる」, 山口, 2019.10.14.
- 24) 船田正彦, 嶋根卓也, 富山健一, 三島健一: 日本における大麻使用の現状: 薬物使用に関する全国住民調査 2017 より. 一般シンポジウム S58 薬物乱用のトレンド: ポスト危険ドラッグとして的大麻問題を考える. 日本薬学会第 139 年会, 千葉, 2019.3.23.
- 25) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦: レクリエーショナル・セッティングにおける危険ドラッグ使用の実態調査. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 26) 引土絵未, 岡崎重人, 加藤隆, 山本大, 山崎明義, 松本俊彦, 嶋根卓也: 民間回復支援施設における治療共同体 エンカウンター・グループの効果について. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 27) 猪浦智史, 嶋根卓也, 北垣邦彦, 和田清, 松本俊彦: 全国の高校生における両親の飲酒頻度と生徒の暴飲の関連について. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 28) 喜多村真紀, 嶋根卓也, 小林美智子, 近藤あゆみ, 伴恵理子, 大宮宗一郎, 高岸百合子, 松本俊彦: 覚せい剤の早期使用と小児期逆境体験との関連: 全国の刑務所における「薬物事犯者に関する研究」より. 2019 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 北海道, 2019.10.5.
- 29) 近藤あゆみ, 嶋根卓也, 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: 全国刑事施設からみた覚せい剤事犯者の性差. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和元年度 研究報告会, 東京, 2020.3.2.
- 30) 猪浦智史, 嶋根卓也, 北垣邦彦, 和田清, 松本俊彦: 全国の高校生における親の飲酒習慣と生徒の暴飲との関連. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和元年度 研究報告会, 東京, 2020.3.2.
- 31) 嶋根卓也, 小林美智子, 高橋哲, 竹下賀子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯者における薬物依存症の重症度と再犯との関連: 性差に着目した分析. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 32) 嶋根卓也: シンポジウム 4「オピオイド鎮痛薬、乱用のその先」, 仲間と共に回復する薬物依存-ダルク追っかけ調査より-. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 33) 嶋根卓也: シンポジウム 6「HIV 感染症と薬物使用 (依存) の予防」, Understanding and supporting drug users with HIV infection in Japan. 第 34 回日本エイズ学会学術集会, Web, 2020.11.27-29.
- 34) 児玉知子, 大澤絵里, 浅見真理, 戸次香奈江, 松岡佐織, 嶋根卓也, 松本俊彦, 三浦宏子, 樺田尚樹, 横山徹爾: 日本における Universal Health Converge の達成状況と課題. 第 35 回日本国際保健医療学会学術大会日本国際保健医療学会, Web 2020.11.1-3.
- 35) 高岸百合子, 嶋根卓也, 小林美智子, 高橋哲, 竹下賀子, 大宮宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポ

- ート：性差に着目した分析、覚せい剤事犯者が自覚している薬物使用の引き金とメリット・デメリットとの関連. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 36) 近藤あゆみ、嶋根卓也、高橋哲、小林美智子、高岸百合子、大宮 宗一郎、高野洋一、山木麻由子、松本俊彦：ミニセッション S5 「覚せい剤事犯者の理解とサポート：性差に着目した分析、覚せい剤事犯女性の出所後の薬物依存症治療. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 37) 引土絵未、嶋根卓也、小高真美、ほか：薬物依存症者の就労に関する研究：特例子会社を対象とした依存症者の就労に関する意識調査, 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 38) 大宮宗一郎、嶋根卓也、近藤あゆみ、高岸百合子、小林美智子、酒谷徳二、服部真人、喜多村真紀、伴恵理子：薬物関連問題と飲酒問題を有する覚せい剤事犯者の特徴: 信頼感に注目した分析から. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 福岡, 2020.11.21-22.
- 39) 小林美智子、服部真人、酒谷徳二、嶋根卓也、谷真如、高橋哲、大宮宗一郎：薬物依存、アルコール依存、ギャンブル障害の各問題から見た覚醒剤事犯受刑者の特徴, 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 40) 猪浦智史、加藤隆、嶋根卓也：薬物依存症回復支援施設における生活習慣病予防教室の試み. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 41) 服部真人、小林美智子、嶋根卓也、高橋哲、高岸百合子、大宮宗一郎、谷真如：薬物依存と他の依存（アルコール・ギャンブル）の併存が疑われる薬物事犯者の特徴. 第 58 回日本犯罪心理学会, Web, 2020.11.21-22.
- 42) 山田理沙、嶋根卓也、近藤あゆみ、米澤雅子、松本俊彦：薬物依存症者を対象とした薬物使用の影響によるコンドームを使用しない性交渉に関連する研究. 第 34 回日本エイズ学会学術集会, Web, 2020.11.27-29.
3. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当なし

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	パーキンソン病 と亜鉛結合蛋白	城 宜嗣, 津本浩平監 修, 古川良 明, 神戸大 朋編	生命金属ダイナ ミクス 生体内 における金属の 挙動と制御	エヌ・ ティ ー・エ ス	東京	2021	304-309

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
船田正彦	薬物依存の分子機構.	Clinical Neuroscience,	36	1437- 1440	2018
船田正彦	米国の大麻規制と薬物乱用防 止	日本薬剤師会 雑誌	71(2)	75	2019
船田正彦, 三島健一	薬物乱用のトレンド: ポスト 危険ドラッグとして的大麻問 題を考える.	YAKUGAKU ZASSHI	140(2)	171-172,	2020
富山健一, 船田正彦	米国における大麻規制の現 状: 医療用途と嗜好品	YAKUGAKU ZASSHI	140(2)	179-192	2020
船田正彦, 富山健一	大麻成分の依存性と細胞毒性.	YAKUGAKU ZASSHI	140(2)	205-214	2020
Funada M, Takebayashi-Ohsawa M.	Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission.	Toxicol Appl Pharmacol.	338	1-8	2018
Myose T, Shirakawa A, Irie K, Yamashita Y, Nakano T, Takase Y, Matsuo K, Satho T, Tuchihashi R, Kinjo J, Tanaka H, Morimoto S, Funada M, Sano K, Mishima K.	Δ 9-Tetrahydrocannabinol elicited 22-kHz ultrasonic vocalization changes after air puff stimulus through CB1 receptor in adult rats.	Neurosci Lett.	701	32-135	2019
Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.	The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines.	Forensic Toxicol. https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w			2020
Funada M, Takebayashi- Ohsawa M, Tomiyama KI.	Synthetic cannabinoids enhanced ethanol-induced motor impairments through reduction of central glutamate	Toxicol Appl Pharmacol. Dec 1;408:115283.			2020

	neurotransmission.	doi: 10.1016/j.taap. 2020.115283. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068620.			
<u>Tomiya</u> KI, <u>Funada</u> M.	Synthetic cannabinoid CP-55,940 induces apoptosis in a human skeletal muscle model via regulation of CB1 receptors and L-type Ca ²⁺ channels.	Arch Toxicol.	95(2)	617-630	2021
<u>栗原</u> 正明	in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術 in silico 計算毒性評価のための QSAR 手法の活用法	技術情報協会		261-267	2018
<u>栗原</u> 正明	in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術 in silico 計算毒性評価のための QSAR 手法の活用法	技術情報協会		261-267	2018
Eto R, Misawa T, Noguchi-Yachide T, Ohoka N, <u>Kurihara</u> M, Naito M, Tanaka M, Demizu Y.	Design and synthesis of estrogen receptor ligands with a 4-heterocycle-4-phenylheptane skeleton.	Bioorg Med Chem.	26	30060-9	2018
K. Okitsu, T. Hattori, T. Misawa, T. Shoda, M. <u>Kurihara</u> , M. Naito, Y. Demizu	Development of a small hybrid molecule that mediates degradation of His-tag fused proteins	J Med Chem.	61	576-582	2018
Tsuji G, Hattori T, Kato M, Hakamata W, Inoue H, Naito M, <u>Kurihara</u> M, Demizu Y, Shoda T.	Design and synthesis of cell-permeable fluorescent nitrilotriacetic acid derivatives.	Bioorg Med Chem.	26	5494-5498	2018
Misawa T, Tsuji G, Takahashi T, Ochiai E, Takagi KI, Horie K, Kakuda S, Takimoto-Kamimura M, <u>Kurihara</u> M, Demizu Y.	Structural development of non-secosteroidal vitamin D receptor (VDR) ligands without any asymmetric carbon	Bioorg Med Chem.	26	6146-6152	2018
Ohoka N, Tsuji G, Shoda T, Fujisato T, <u>Kurihara</u> M, Demizu Y, Naito M.	Development of Small Molecule Chimeras That Recruit AhR E3 Ligase to Target Proteins	ACS Chem Biol.	14	2822-2832	2019
Yuyama M, Ito T, Arai Y, Kadowaki Y, Iiyama, N, Keino A, Hiraoka Y, Kanaya T, Momose Y, <u>Kurihara</u> M.	Risk Prediction Method for Anticholinergic Action Using Auto-quantitative Structure-Activity Relationship and Docking Study with Molecular Operating Environment	Chem Pharm Bull,	68	773-778	2020

高橋祐次, 小島肇夫, 栗原正明, 笠原利彦, 若栗忍, 萩野滋延, 本山径子	急性経口毒性を予測するためのin vitro 細胞毒性試験	AATEX-JaCVAM,	9	1-34	2020
Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H, Demizu Y, Naito M, <u>Kurihara M.</u>	Targeted Protein Degradation by Chimeric Compounds using Hydrophobic E3 Ligands and Adamantane Moiety.	Pharmaceuticals (Basel).	13	pii: E34. doi: 10.3390/ ph13030 034.	2020
Murakami, S., Miyazaki, I., and <u>Asanuma, M.</u>	Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes.	Nutr. Neurosci.	21 (3)	176-184	2018
Tanaka, K., Yagi, T., Nanba, T. and <u>Asanuma, M.</u>	Application of single prolonged stress induces post-traumatic stress disorder-like characteristics in mice.	Acta Med. Okayama	72 (5)	479-485	2018
Nakamura, Y., Kitamura, Y., Sumiyoshi, Y., Naito, N., Kan, S., Ushio, S., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> and Sendo, T.	Involvement of 5-HT2A receptor hyperfunction in the anxiety-like behavior induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats.	J. Pharmacol. Sci.	138 (3)	192-197	2018
<u>Asanuma, M.</u> , Okumura-Torigoe, N., Miyazaki, I., Murakami, S., Kitamura, Y. and Sendo, T.	Region-specific neuroprotective features of astrocytes against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine.	Int. J. Mol. Sci.	20 (3)	598	2019
Miyazaki, I., Isooka, N., Wada, K., Kikuoka, R., Kitamura, Y., and <u>Asanuma, M.</u>	Effects of enteric environmental modification by coffee components on neurodegeneration in rotenone-treated mice.	Cells	8 (3)	221	2019
Nakahara, K., Fujikawa, K., Hiraoka, H., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> , Ito, A., Takasugi, N. and Uehara, T.	Attenuation of macrophage migration inhibitory factor-stimulated signaling via S-nitrosylation.	Biol. Pharm. Bull.	42 (6)	1044-1047	2019
<u>Asanuma, M.</u> , Miyazaki, I. and Funada, M.	The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines.	Forensic Toxicol.	38	394-408	2020
Isooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y. and <u>Asanuma, M.</u>	Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT1A receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes.	Neurochem. Int.	132	104608	2020
Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Takeshima, M., Sonobe, K., Arai, R., Funakoshi, H., Quin, K.E., Smart, J., Zensho, K. and <u>Asanuma, M.</u>	Effects of maternal bisphenol A diglycidyl ether exposure during gestation and lactation on behavior and brain development of the offspring.	Food Chem. Toxicol.	138	111235	2020
Miyazaki, I., Isooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C. and <u>Asanuma, M.</u>	Chronic systemic exposure to low-dose rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: reproducible animal model of	Int. J. Mol. Sci.	21 (9)	3254	2020

	Parkinson's disease.				
Kidani, N., Hishikawa, T., Hiramatsu, M., Nishihiro, S., Kin, K., Takahashi, Y., Murai, S., Sugiu, K., Yasuhara, T., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> and Date, I.	Cerebellar blood flow and gene expression in crossed cerebellar diaschisis after transient middle cerebral artery occlusion in rats.	Int. J. Mol. Sci.	21 (11)	4137	2020
Miyazaki, I. and <u>Asanuma, M.</u>	The rotenone models reproducing central and peripheral features of Parkinson's disease.	NeuroSci	1 (1)	1-14	2020
Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Sato, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T. and <u>Asanuma, M.</u>	Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection.	Sci. Rep.	10 (1)	20698	2020
Miyazaki, I. and <u>Asanuma, M.</u>	Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson's Disease.	Cells	9 (12)	2623	2020
Kitamura, Y., Ushio S., Sumiyoshi, Y., Wada, Y., Miyazaki, I., <u>Asanuma, M.</u> and Sendo, T.	N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats.	Pharmacology	Dec 22	1-8	2020
Shimaoka, S., Hamaoka, H., Inoue, J., <u>Asanuma, M.</u> , Tooyama, I. and Kondo, Y.	Lactoferrin-like immunoreactivity in distinct neuronal populations in the mouse central nervous system.	Acta Med. Okayama			In press
<u>浅沼幹人</u> , 宮崎育子	パーキンソン病での神経保護標的としてのアストロサイトの抗酸化分子.	日本薬理学雑誌	156	14-20	2021
宮崎育子, <u>浅沼幹人</u>	アストロサイトの亜鉛関連分子を標的としたパーキンソン病治療戦略.	日本薬理学雑誌			In press
Chikumoto T., Furukawa R., Kohyama E., Suenami K., Nagai H., Tada H., Kawashima H., Kadomura N., Soda M., <u>Kitaichi K.</u> , Ito T.	Liquid chromatography–mass spectrometry studies on the isomeric 1-fluorobenzyl-3-naphthoyl-indoles: FUB-JWH-018 and five isomers	Forensic Toxicology	37	113-120	2019
Chikumoto T, Kadomura N, Matsuhisa T, Kawashima H, Kohyama E, Nagai H, Soda M, <u>Kitaichi K</u> , Ito T.	Differentiation of FUB-JWH-018 positional isomers by electrospray ionization–triple quadrupole mass spectrometry.	Forensic Chemistry	13	10057	2019
Kadomura N, Ito T, Kawashima H, Matsuhisa T, Kinoshita T, Soda M, Kohyama E, Iwaki T, Nagai H, <u>Kitaichi K.</u>	In vitro metabolic profiles of adamantyl positional isomers of synthetic cannabinoids	Forensic Toxicology	39	26-44	2021

Tanibuchi Y, Matsumoto T, Funada D, <u>Shimane T</u>	The influence of tightening regulations on patients with new psychoactive substance-related disorders in Japan.	Neuropsychopharmacol Rep	38(4)	189-196	2018
<u>嶋根卓也</u> , 今村顕史, 池田和子, 山本政弘, 辻麻理子, 長与由紀子, 松本俊彦	薬物使用経験のあるHIV陽性者において危険ドラッグ使用が服薬アドヒアランスに与える影響	日本エイズ学会雑誌	20(1)	32-40	2018
佐々木真人, 堀岡広稔, 村岡謙行, 長崎大武, 田村昌士, 西村直祐, 長田良和, 戸田憲, 宮田祥一, 西森康夫, <u>嶋根卓也</u>	薬局薬剤師を対象としたゲートキーパー研修会が知識・自己効力感・臨床行動に与える影響	日本薬剤師会雑誌	70(7)	849-857	2018
<u>嶋根卓也</u>	日本における薬物乱用のモニタリング調査と回復支援プログラムについて	龍谷法学	50(3)	1805-1812	2018
<u>嶋根卓也</u>	【IV. 知っておきたい！生活サポート&性教育】40 薬物乱用	小児科	50(5)	774-780	2018
<u>嶋根卓也</u>	薬物乱用防止の最前線：薬剤師に知ってほしいこと	Excellent Pharmacy	5月1日号	11-13	2018
<u>嶋根卓也</u>	薬物乱用防止における薬剤師の役割	ファルマシア	54(6)	541-543	2018
<u>嶋根卓也</u>	「NO」と言えない子どもたち—酒・タバコ・クスリと援助希求.	こころの科学	202	47-51	2018
<u>嶋根卓也</u>	薬物使用の最新動向：大麻からエナジードリンクまで	KNOW NEWS LETTER	99	2-5	2018
<u>嶋根卓也</u> , 高橋哲, 竹下賀子, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山本麻由子, 松本俊彦	覚せい剤事犯者における薬物依存の重症度と再犯との関連性：刑事施設への入所回数から見た再犯	日本アルコール・薬物医学会雑誌	54(5)	211-221	2019
<u>嶋根卓也</u>	過量服薬に対する薬剤師の役割	臨床精神薬理	22(3)	293-299	2019
<u>嶋根卓也</u> , 猪浦智史	わが国における大麻使用の動向-全国規模の疫学調査の結果から	医学のあゆみ	271(11)	1187-1191	2019

嶋根卓也、邱冬梅、和田清	日本における大麻使用の現状：薬物使用に関する全国住民調査 2017より	YAKUGAKU ZASSHI	140(2)	173-178	2020
嶋根卓也	国内外における大麻使用経験率 -疫学調査から-	精神科治療学	35(1)	5-12	2020
山田理沙、嶋根卓也、船田正彦	レクリエーション・セッティングにおける危険ドラッグ使用パターンの男女別検討	日本アルコール・薬物医学会雑誌	54 (6)	272-285	2020
谷真如、高野洋一、高宮英輔、嶋根卓也	覚せい剤取締法違反により刑事施設に入所した刑の一部執行猶予者の心理・社会的特徴	犯罪心理学研究,	57 (2)	1-15	2020
嶋根卓也	薬物乱用状況のアップデート：薬物使用に関する全国住民調査 2019より.	Newsletter KNOW (麻薬・覚せい剤乱用防止センター)	103	2-5	2020
Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T.	Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan.	BMC Public Health.	20 (1)	1878	2020
Matsumoto T, Kawabata T, Okita K, Tanibuchi Y, Funada D, Murakami M, Usami T, Yokoyama R, Naruse N, Aikawa Y, Furukawa A, Komatsuzaki C, Hashimoto N, Fujita O, Umemoto A, Kagaya A, Shimane T.	Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders.	Neuropsychopharmacol Rep.	40 (4)	332-341.	2020
嶋根卓也	薬物依存症者の理解とサポート	法律のひろば	74 (1)	57-66	2021
嶋根卓也	薬物乱用防止のために地域の薬局ができること	調剤と情報	27 (1)	89-96	2021
Shimane T, Takahashi M, Kobayashi M, Takagishi Y, Takeshita Y, Kondo A, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T.	Gender differences in the relationship between methamphetamine use and high-risk sexual behavior among prisoners: A nationwide, cross-sectional survey in Japan	Journal of Psychoactive Drugs		In press	2021
Kondo A, Shimane T, Takahashi M, Takeshita Y, Kobayashi M, Takagishi Y, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T.	Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan.	Subst Use Misuse	56 (1)	54-60.	2021

Yamada R, <u>Shimane T</u> , Kondo A, Yonezawa M, Matsumoto T.	The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan.	Subst Abuse Treat Prev Policy	16 (1)		2021
Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, Yamamoto T, Matsumoto T, <u>Shimane T</u> , Aoki Y, Otowa T, Tani M, Yamanaka G, Sakai Y, Muraio T, Inada K, Yamada H, Kikuchi T, Sasaki T, Watanabe N, Mishima K, Takaesu Y.	Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis.	Psychiatry Clin Neurosci.		In press	2021