

令和5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)

危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と  
乱用実態把握に関する研究

課題番号：21KC1003

[3年間のまとめ]  
総合研究報告書  
分担研究報告書

令和6年3月

研究代表者：船田正彦

# 目 次

令和5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: 21KC1003)

## 精神活性物質の迅速検出法ならびに 有害作用評価法開発に関する研究

|  |       |    |
|--|-------|----|
| I. 令和3~5年度 総合研究報告書 [3年間のまとめ]<br>船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)                            | ----- | 1  |
| II. 令和3~5年度 分担研究報告書 [3年間のまとめ]  |       |    |
| 研究-1: 新規オピオイド化合物の中樞作用とオピオイド受容体作用の関連性<br>船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)                    | ----- | 19 |
| 研究-2: 危険ドラッグの有害作用予測: 構造活性相関に関する解析<br>栗原正明 (湘南医療大学 薬学部)                       | ----- | 24 |
| 研究-3: 危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる<br>標的生体分子系の探索研究<br>浅沼幹人 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科)   | ----- | 29 |
| 研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性に関する研究<br>北市清幸 (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)                     | ----- | 37 |
| 研究-5: 大麻を乱用する少年における新たな大麻関連製品、<br>危険ドラッグの乱用実態に関する研究<br>嶋根卓也 (国立精神・神経医療研究センター) | ----- | 41 |
| III. 3年間の研究成果の刊行に関する一覧表  | ----- | 46 |

令和3～令和5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：21KC1003)  
危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価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]

## 危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と乱用実態把握に関する研究

研究代表者 船田正彦

(湘南医療大学 薬学部)

---

### 【研究要旨】

#### [研究-1：新規オピオイド化合物の中樞作用とオピオイド受容体作用の関連性]

[緒言]近年、世界各国で新しい合成物質が登場し、新規精神活性物質(New Psychoactive Substances)として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。わが国では、危険ドラッグが代表的な精神活性物質であり、合成カンナビノイドの乱用に基づく健康被害が多発した。海外では、合成カンナビノイドに加えフェンタニル誘導体を中心としたオピオイド化合物の流通拡大が問題となっている。オピオイド化合物について、多くの類縁化合物が登場していることから、迅速かつ包括的な有害作用の評価法の導入が必須となっている。本研究では、オピオイド化合物について、行動薬理学的特性並びに細胞を利用したオピオイド受容体活性強度の関連性に関する検討を行った。危険ドラッグとして流通しているオピオイド化合物(12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物)について解析を行った。すべてのオピオイド化合物は、オピオイド受容体を介して、強力な中樞興奮作用および報酬効果を示すことが確認された。また、CHO- $\mu$ 細胞による解析から、オピオイド化合物の作用発現については、 $\mu$ 受容体活性が重要であることが明らかになった。オピオイド化合物による中樞興奮作用および報酬効果と $\mu$ 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、オピオイド化合物による中樞興奮作用および報酬効果は $\mu$ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。オピオイド化合物は主にオピオイド $\mu$ 受容体に作用することから、CHO- $\mu$ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。

#### [研究-2：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析]

危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。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した。(1年目)活性既知の合成カンナビノイド11種類を用いてドッキングスタディを行った。計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。(2年目)活性既知のカンナビノイド(THC: tetrahydrocannabinol 類縁体)を用いてQSAR(定量的構造活性相関)解析を行った。作成したQSAR式を用いて活性が未知のTHC類縁体の活性予測を行った。

(3年目) HHC 類縁体の活性予測を行った。活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の HHC 類縁体の活性予測を行った。評価関数の条件を見直すことで相関が向上する傾向が確認された。危険ドラッグの化学構造ごとに QSAR 式を用いて評価関数以外の条件検討も併せて行い、相関の向上を目指すことにより、合成カンナビノイド包括規制がより迅速に進むことが期待される。

#### [研究-3 : 危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる標的生体分子系の探索研究]

これまでの研究から、危険ドラッグの神経毒性発現において、ドパミントランスポーター(DAT)あるいはセロトニントランスポーター(SERT)への直接作用が重要であると考えられる。そこで、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有神経細胞 B65 細胞を用いて、モノアミントランスポーターを標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられる。②CATH.a 細胞を用いて DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、DAtracer の DAT への作用に対してドパミンが競合していると考えられ、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーのアッセイ系を確立できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残る。危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、前年度の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった。

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

合成カンナビノイド (SCs) およびフェンタニルとその類似体の乱用が世界各国で増加しており、薬物動態パラメータの特定および代謝挙動の解明が望まれている。本研究では、薬物動態パラメータの特定を目的として、SCs を用いた *in vitro* 実験から薬物動態パラメータを算出する有用性および薬物動態パラメータに影響を与える因子についての検討を行った。また、代謝挙動の解明を目的として、フェンタニル類似体 (FAs) を用いた位置異性体識別方法の確立および *N*-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較を行った。SCs として CUMYL-PINACA および 5F-CUMYL-PINACA を、FAs として FFF、3-PPF および BZF を用いた。 *In vitro-in vivo* 比較 (IVIVC) による、1) より実測に近い薬物動態パラメータ特定の実施、2) FAs の測定法の確立と代謝挙動の解明、3) FAs のフッ素位置異性体識別および、4) ヒト肝ミクロソームを用いた代謝挙動の比較、5) *N*-アシル基の炭素数

の差異による代謝挙動の比較および摂取証明に向けたバイオマーカーの特定を行った。1)では、*in vitro* 実験から算出された推定肝クリアランス (CLH) の推定範囲に *in vivo* 実験から算出された CLbile の値が含まれていた。FAs を用いた 2)では、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝反応において nor 代謝物、アミド加水分解生成物、一水酸化体の 3 種類の第I相代謝物が確認された。3)では、既報を参考に GC-MS の測定条件を設定することで、FFF の 3 種のフッ素位置異性体を分離することができた。4)では、FFF のいずれのフッ素位置異性体においても同様の 3 種類の第I相代謝物が推定されたが、代謝物生成量比には異性体間で差がみられた。5)では、*N*-アシル基の炭素数と水酸化代謝反応との関係性を確認し、摂取証明のためのバイオマーカーを特定した。SCs の IVIVC の結果、肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。このことから、脂溶性の高い SCs では血中遊離型分率を算出することが重要であり、これによってさらにヒトでの生体内挙動の推測を正確に行うことができる可能性が示唆された。FAs を用いた代謝実験では、親化合物の半減期が短い化合物では、ヒトにおいても体内からの消失が速やかに起こると考えられ、摂取証明に代謝物の特定が有用であることが示唆された。本研究において SCs および FAs 測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が可能であることが明らかとなった。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性予測において有用であることが示唆された。

#### [研究-5：大麻を乱用する少年における新たな大麻関連製品、危険ドラッグの乱用実態に関する研究]

近年、電子タバコ（ベイパー）で使用するワックスやリキッドタイプの大麻製品（Vaping Marijuana: 以下、大麻ベイプと表記）が押収される事件が増加している背景を受け、本研究では 10 代の大麻使用少年における大麻ベイプを含む大麻の使用実態および大麻ベイプ使用者の心理社会的な特徴を明らかにすることを目的とした。福岡県保健医療介護部が実施する大麻支援プログラム（F-CAN）に参加した大麻使用少年のうち、研究参加の同意が得られた 20 名を研究対象とした。プログラム実施協力機関の担当者による面接および少年による自記式調査により、必要な情報を収集した。対象者の 85%に過去 1 年以内の大麻ベイプ使用が認められた。大麻ベイプ使用者は全員が乾燥大麻も併用していた。一方、危険ドラッグを併用していたのは 11.8%にとどまった。大麻ベイプを使用する少年は、使用しない少年に比べて、薬物関連問題の重症度（DAST-20 スコア）が高く（ベイプ群 8.9 点、対照群 4.3 点）、大麻使用日数が多く（ベイプ群 5.0 日、対照群 0.3 日）、過去 1 年以内にビンジ飲酒を経験している割合が高い傾向がみられたが（ベイプ群 82.4%、対照群 33.3%）、いずれも有意差は検出されなかった。大麻ベイプのメリット・デメリットとしては、「乾燥大麻の喫煙に比べて、少ない手順・準備で使うことができ便利である」というメリットや、「乾燥大麻の喫煙に比べて、値段が高い（単価が高い、電子タバコの器具が高い）」というデメリットを選択する回答が多かった。対象者の 85%に大麻ベイプの使用が認められ、少年たちの間で、従来の乾燥大麻だけではなく、電子タバコ型の大麻ベイプが広く浸透していることを示唆している。また、少年たちは、大麻ベイプにはメリット・デメリットの両面があることを認識していた。大麻ベイプを使用する少年の心理社会的な特徴として、大麻の使用頻度が高い、薬物関連問題の重症度が高い、ビンジ飲酒経験があるといった傾向が確認された。

#### 結論：

(1) 本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と  $\mu$  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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は  $\mu$  受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。オピオイド化合物は主にオピオイド  $\mu$  受

容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。本研究より、オピオイド化合物などの危険ドラッグが示す有害作用評価において薬物受容体の発現細胞は、有害作用強度の予測に利用可能である。同様に、受容体の発現細胞を利用した薬物の検出法は、薬物の化学構造特性に依存しない包括的検出法として有用である。

(2) 構造活性相関に関する解析に関する研究では、1年目は、ドッキングを行い評価関数と実際の活性値との相関を調べた。合成カンナビノイドの包括規制への展開が期待できる。2年目は、活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物7個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いてカンナビノイド類縁体の 12 化合物のマトリックスを作った。これによりカンナビノイド類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。3年目は、作成した QSAR 式を用いて HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

(3) 危険ドラッグの毒性評価研究では、①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆され、危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。②ドパミン系神経細胞を用いて、アルキン化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができた。methyline, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、アルキン化ドパミンの蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。③用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

(4) 危険ドラッグの生体内挙動に関する研究では、合成カンナビノイドおよびフェンタニル誘導体の測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が可能であることが明らかとなった。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性予測において有用であることが示唆された。今後より多くの危険ドラッグの代謝プロファイルを明らかにすることで、構造代謝相関の理解に貢献できると考えられた。

(5) 薬物の乱用実態調査に関する研究では、大麻パイプは、10代の大麻使用少年たちの間で広く浸透していることが明らかになった。少年たちの間で、従来の乾燥大麻だけではなく、電子タバコ型の大麻パイプが広く浸透していることを示唆している。高濃度の THC を含有する大麻パイプ使用者は、非使用者よりも薬物関連問題が高く、大麻の使用頻度が高いなどの傾向がみられるものの、サンプルサイズの影響により有意差は検出できなかった。大麻パイプ使用者の心理社会的な特徴を見出すためには、今後、対象者のさらなるリクルートが必要である。

本研究成果から、危険ドラッグについて、細胞を利用した薬物検出システムは、迅速な薬物検出法として有用であり、小型蛍光検出器の併用により取り締まりや救急救命の場面での利用が期待できる。また、本研究で合成を進めた危険ドラッグの化合物ライブラリーは世界に唯一の「危険ドラッグライブラリー」である。このような危険ドラッグライブラリーおよびそのデータベースは、危険ドラッグの法的な規制強化や薬理活性及び毒性の検討に役立つと考えられる。今後は、この危険ドラッグライブラリーを利用して、細胞を利用した危険ドラッグの有害作用評価および薬物検出システムを進展させていく予定である。

研究代表者：船田正彦  
湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：栗原正明  
湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：浅沼幹人  
岡山大学大学院医歯薬学  
総合研究科脳神経制御学講座  
脳神経機構学分野 教授

分担研究者：北市清幸  
岐阜薬科大学  
薬物動態学研究室 教授

分担研究者：嶋根卓也  
国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所薬物依存研究部  
心理社会研究室 室長

## A. 研究目的

危険ドラッグの流通は世界的な広がりを見せており、その乱用が大きな社会問題となっている。海外では、新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)として分類されるものであり、日本でも大きな問題となっている。「いわゆる脱法ハーブ」などの製品が確認されている。薬物のタイプとしては、合成カンナビノイドやカチノン系化合物に加え、フェンタニル類縁化合物などのオピオイド系薬物の台頭が深刻である。

危険ドラッグ蔓延における最大の問題点は、国内で流通する段階では、その多くが「未規制化合物」である点である。しかしながら、その作用は麻薬や覚せい剤と類似した効果を示すのである。国内の最大問題事案としては、「いわゆる脱法ハーブ」と称される製品の流通拡大である。その乱用による健康被害が多数発生し、

救急搬送される事例が増大した。脱法ハーブは乾燥した植物片に精神作用を示す薬物が混ざり込まれており、この混在する薬物を乱用しているのが現状である。現在のところ、検出される化学物質の多くは、合成カンナビノイドである事が判明している。この合成カンナビノイドは多くの類縁体の存在が知られており、特定の薬物を規制しても、次々に新しい薬物が登場する状況が続いていた。こうした状況を打破するために、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(平成25年2月より)。一方、危険ドラッグの原末や液状の製品からは、覚せい剤と類似の効果を示すカチノン系化合物が検出される場合が多い。カチノン系化合物についても、多種類の薬物が流通しており、カチノン系化合物の「包括規制」が導入された(平成25年12月より)。一方、世界的な問題として、フェンタニル類縁化合物の流通の拡大が深刻であることから、フェンタニル類縁体などオピオイド化合物なども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。

危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。オピオイド化合物やカチノン系化合物といった危険ドラッグが数多く流通していることから、各系統の危険ドラッグの作用点(薬物受容体等)に着目し、迅速に毒性等の有害作用を検出する評価システムの構築が重要である。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。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に関する研究を行った。

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、オピオイド化合物および合成カンナビノイドに着目し、摂取した危険ドラッグおよびその代謝物の検出法について検討した。一方、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。薬物乱用に関する調査研究では、近年、電子タバコ（ベイパー）で使用するワックスやリキッドタイプの大麻製品（Vaping Marijuana:以下、大麻ベープと表記）が押収される事件が増加している背景を受け、本研究では10代の大麻使用少年における大麻ベープを含む大麻の使用実態および大麻ベープ使用者の心理社会的な特徴を明らかにすることを目的とした。

本研究では、危険ドラッグを対象として、動物実験による行動薬理学特性と培養神経細胞系を用いた薬理学特性、細胞毒性特性について検討した。オピオイド化合物については、オピオイド $\mu$ 受容体発現細胞による作用強度について検討した。同様に、カチノン系化合物に関してはモノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)やセロトニントランスポーター(SERT)を発現している神経細胞を用いて、危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。また、危険ドラッグの代謝物に関する研究として、*in vitro* 実験より合成カンナビノイドおよびオピオイド化合物について位置異性体識別および代謝挙動に関する検討を行った。薬物乱用に関する調査研究では、近年、電子タバコ（ベイパー）で使用するワックスやリキッドタイプの大麻製品（Vaping Marijuana:以下、大麻ベープと表記）が押収される事件が増加している背景を受け、本研究では10代の大麻使用少年における大麻ベープを含む大麻の使用実態および大麻ベープ使用者の心理社会的な特徴について疫学調査を行った。

## B. 各研究の目的、方法、結果

### [研究-1:新規オピオイド化合物の中樞作用とオピオイド受容体作用の関連性]

船田正彦

湘南医療大学 薬学部 教授

[緒言] 近年、世界各国で新しい合成物質が登場し、新規精神活性物質(New Psychoactive Substances)として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。わが国では、危険ドラッグが代表的な精神活性物質であり、合成カンナビノイドの乱用に基づく健康被害が多発した。海外では、合成カンナビノイドに加えフェンタニル誘導体を中心としたオピオイド化合物の流通拡大が問題となっている。オピオイド化合物について、多くの類縁化合物が登場していることから、迅速かつ包括的な有害作用の評価法の導入が必須となっている。本研究では、オピオイド化合物について、行動薬理学的特性並びに細胞を利用したオピオイド受容体活性強度の関連性に関する検討を行った。

[方法] オピオイド化合物(12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物)を解析対象とした。1) 行動解析: 実験には、ICR系雄性マウスを使用し、オピオイド化合物による運動活性に対する影響を検討した。薬物の精神依存形成能の解析は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP) 法により評価した。2) オピオイド受容体作用: オピオイド $\mu$ 受容体発現細胞(CHO- $\mu$ 細胞)を利用して、オピオイド受容体作用を解析した。オピオイド化合物による運動促進作用および報酬効果とCHO- $\mu$ 細胞実験で得られた $\mu$ 受容体活性化強度の関連性を検討した。

[結果] オピオイド化合物(12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物)は、オピオイド受容体を介して、強力な中樞興奮作用および報酬効果を示すことが確認された。また、CHO- $\mu$ 細胞による解析から、



オピオイド化合物の作用発現については、 $\mu$  受容体活性が重要であることが明らかになった。また、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果とオピオイド  $\mu$  受容体活性化強度において有意な相関性が確認された。

[研究-2: 危険ドラッグの有害作用予測: 構造活性相関に関する解析]

栗原正明

湘南医療大学 薬学部 教授

[緒言] 危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。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。

[結果] (1年目) 活性既知の合成カンナビノイド 11 種類を用いてドッキングスタディを行った。計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。

(2年目) 活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の THC 類縁体の活性予測を行った。

(3年目) HHC 類縁体の活性予測を行った。活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の HHC 類縁体の活性予測を行った。

[研究-3: 危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる標的体分子系の探索研究]

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

[緒言] これまでのドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有神経細胞 B65 細胞を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性、毒性発現のプロファイルならびに構造毒性相関に関する検討結果から、それぞれの薬剤のモノアミントランスポーターのドパミントランスポーター (DAT) あるいはセロトニントランスポーター (SERT) への直接作用が神経毒性発現の端緒となっている可能性が考えられたので、モノアミントランスポーターを標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。

[方法] ①非神経細胞 CHO 細胞、DAT あるいは SERT を恒常的に発現している CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞を用いて、12 種の乱用薬物/危険ドラッグの 24 時間曝露による細胞毒性および形態変化について検討した。②危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への作用の有無を評価するために、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキル化ドパミン (DAtracer) および危険ドラッグ/乱用薬物を反応させ、固定後クリック反応でドパミンを蛍光標識することで DAT への競合反応の有無を検出するアッセイ系の構築を試みた。また、マウス線条体の粗膜分画から免疫沈降で得られた DAT 蛋白を蛍光標識し、危険ドラッグ/乱用薬物と反応させ、BEACON により蛍光偏光を測定することにより DAT への結合活性の有無を評価する *in vitro* 評価系の確立についても試みた。③非細胞 *in vitro* 評価系を確立するためには、DAT 蛋白のみならず関連蛋白の存在が重要と考えられる。そこで、脳組織粗膜分画標品に直接アルキル化ドパミン (DAtracer) および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。

[結果] ①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-

DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかった。②CATH.a 細胞を用いて DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認された。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。一方、危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。

#### [研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性に関する研究]

北市清幸

岐阜薬科大学 薬物動態学研究室  
教授

[緒言] 近年、合成カンナビノイド (SCs) およびフェンタニルとその類似体の乱用が世界各国で増加しており、薬物動態パラメータの特定および代謝挙動の解明が望まれている。本研究では、薬物動態パラメータの特定を目的として、SCs を用いた *in vitro* 実験から薬物動態パラメータを算出する有用性および薬物動態パラメータに影響を与える因子についての検討を行った。また、代謝挙動の解明を目的として、フェンタニル類似体 (FAs) を用いた位置異性体識別方法の確立および *N*-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較を行った。

[方法] SCs として CUMYL-PINACA および 5F-CUMYL-PINACA を、FAs として FFF、3-PPF および BZF を用いた。 *In vitro-in vivo* 比較 (IVIVC)

による、1) より実測に近い薬物動態パラメータ特定の実施、2) FAs の測定法の確立と代謝挙動の解明、3) FAs のフッ素位置異性体識別および、4) ヒト肝ミクロソームを用いた代謝挙動の比較、5) *N*-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較および摂取証明に向けたバイオマーカーの特定を行った。

[結果] 1) では、*in vitro* 実験から算出された推定肝クリアランス (CLH) の推定範囲に *in vivo* 実験から算出された CLbile の値が含まれていた。FAs を用いた 2) では、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝反応において nor 代謝物、アミド加水分解生成物、一水酸化体の 3 種類の第 I 相代謝物が確認された。3) では、既報を参考に GC-MS の測定条件を設定することで、FFF の 3 種のフッ素位置異性体を分離することができた。4) では、FFF のいずれのフッ素位置異性体においても同様の 3 種類の第 I 相代謝物が推定されたが、代謝物生成量比には異性体間で差がみられた。5) では、*N*-アシル基の炭素数と水酸化代謝反応との関係性を確認し、摂取証明のためのバイオマーカーを特定した。

#### [研究-5: 大麻を乱用する少年における新たな大麻関連製品、危険ドラッグの乱用実態に関する研究]

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

[方法] 福岡県保健医療介護部が実施する大麻支援プログラム (F-CAN) に参加した大麻使用少年のうち、研究参加の同意が得られた 20 名を研究対象とした。プログラム実施協力機関の担当者による面接および少年による自記式調査により、必要な情報を収集した。

[結果] 対象者の 85% に過去 1 年以内の大麻ベイク使用が認められた。大麻ベイク使用者は全員が乾燥大麻も併用していた。一方、危険ドラッグを併用していたのは 11.8% にとどまった。大麻ベイクを使用する少年は、使用しない少年

に比べて、薬物関連問題の重症度 (DAST-20 スコア) が高く (ベイズ群 8.9 点、対照群 4.3 点)、大麻使用日数が多く (ベイズ群 5.0 日、対照群 0.3 日)、過去 1 年以内にビンジ飲酒を経験している割合が高い傾向がみられたが (ベイズ群 82.4%、対照群 33.3%)、いずれも有意差は検出されなかった。大麻ベイズのメリット・デメリットとしては、「乾燥大麻の喫煙に比べて、少ない手順・準備で使うことができ便利である」というメリットや、「乾燥大麻の喫煙に比べて、値段が高い (単価が高い、電子タバコの器具が高い)」というデメリットを選択する回答が多かった。

### C. 考察

#### 1. 新規オピオイド化合物の中枢作用とオピオイド受容体作用の関連性

本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と  $\mu$  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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は  $\mu$  受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。オピオイド化合物は主にオピオイド  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した **conditioned place preference (CPP)**法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。

#### 2. 危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析

(1 年目) 評価関数の条件を見直すことで相関が向上する傾向が確認された。今後、評価関数以外の条件検討も併せて行い、相関の向上を目指すことにより合成カンナビノイド包括規制への布石とすることができると考えられる。

(2 年目) 良好な QSAR 式を得ることができた。

( $R^2 = 0.978$ ) 得られた QSAR 式を用いて  $\Delta 9$ -THC 類縁体、 $\Delta 8$ -THC 類縁体の活性予測を行った。

(3 年目) 良好な QSAR 式を得ることができた。

( $R^2 = 0.979$ ) 得られた QSAR 式を用いて HHC 類縁体 6 種の活性予測を行った。

#### 3. 危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる標的生体分子系の探索研究

①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられる。②CATH.a 細胞を用いて DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、DAtracer の DAT への作用に対してドパミンが競合していると考えられ、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーのアッセイ系を確立できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残る。危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、ク

リック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、前年度の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった

#### 4. 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性に関する研究

SCs の IVIVC の結果、肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。このことから、脂溶性の高い SCs では血中遊離型分率を算出することが重要であり、これによってさらにヒトでの生体内挙動の推測を正確に行うことができる可能性が示唆された。FAs を用いた代謝実験では、親化合物の半減期が短い化合物では、ヒトにおいても体内からの消失が速やかに起こると考えられ、摂取証明に代謝物の特定が有用であることが示唆された。

#### 5. 大麻を乱用する少年における新たな大麻関連製品、危険ドラッグの乱用実態に関する研究

危険ドラッグおよび大麻の乱用実態に関する調査研究では、対象者の 85% に大麻パイプの使用が認められた。この結果は、少年たちの間で、従来の乾燥大麻だけではなく、電子タバコ型の大麻パイプが広く浸透していることを示唆している。また、少年たちは、大麻パイプにはメリット・デメリットの両面があることを認識していた。大麻パイプを使用する少年の心理社会的な特徴として、大麻の使用頻度が高い、薬物関連問題の重症度が高い、ビンジ飲酒経験があるといった傾向が確認されたが、有意差を検出することができなかった。これは恐らく、対照群（大麻パイプを使っていない少年）が少ないことによる検出力の問題と考えられる。十

分な対象者が確保できなかった背景には、大麻を使用する少年たちの治療動機は決して高くはなく、プログラムにつながりにくい結果となったことが考えられる。

#### D. 結論

本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と  $\mu$  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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は  $\mu$  受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。オピオイド化合物は主にオピオイド  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP) 法による報酬効果の評価が有用であることを確認した。本研究より、オピオイド化合物などの危険ドラッグが示す有害作用評価において薬物受容体の発現細胞は、有害作用強度の予測に利用可能である。同様に、受容体の発現細胞を利用した薬物の検出法は、薬物の化学構造特性に依存しない包括的検出法として有用である。

合成カンナビノイド及び半合成カンナビノイドをターゲットに、QSAR 式を利用して受容体活性予測を行うことで、包括規制への展開が期待できる。

危険ドラッグおよび類似関連化合物、特にフェネチルアミン系ドラッグの有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができた。この方法を用

いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への作用に対してフェネチルアミン系、ピペラジン系の乱用薬物/危険ドラッグが競合拮抗作用乱用を有することをスクリーニングすることができた。アルキン化物質とアジド化物質とのクリック反応での蛍光標識法(クリックケミストリー)は、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への取り込み、結合をみるだけでなく、リガンドをアルキン化あるいはアジド化してクリック反応で標識することにより、様々なトランスポーターやレセプターへの危険ドラッグ/乱用薬物の結合活性の評価できる有用なツールとなりうると考えられた。

危険ドラッグの生体内挙動に関する研究では、合成カンナビノイドおよびフェンタニル誘導体の測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が可能であることが明らかとなった。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性予測において有用であることが示唆された。今後より多くの危険ドラッグの代謝プロファイルを明らかにすることで、構造代謝相関の理解に貢献できると考えられた。

薬物乱用実態に関する調査研究では、大麻ベイブは、10代の大麻使用少年たちの間で広く浸透していることが確認された。高濃度の THC を含有する大麻ベイブ使用者は、非使用者よりも薬物関連問題が高く、大麻の使用頻度が高いなどの傾向がみられるものの、サンプルサイズの影響により有意差は検出できなかった。大麻ベイブ使用者の心理社会的な特徴を見出すためには、今後、対象者のさらなるリクルートが必要である。

#### E. 健康危険情報

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

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 船田正彦: 危険ドラッグの依存性. 精神科, 41: 239-247, 2022.
- 2) 船田正彦: 海外の大麻規制変遷から考える国内の大麻規制再構築の意義. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 54: 36-42, 2023.
- 3) Yuyama M, Misawa T, Demizu Y, Kanaya T, Kurihara M, Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton, Results in Chemistry, 3, 2021, 100124
- 4) Moriya S, Shibasaki H, Kohara M, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T, Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue, Bioorg Med Chem Lett, 2021, 39, 127850
- 5) 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, 773-778
- 6) 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, 2020, 9, 1-34
- 7) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA: Peptide Science 2021, 2022, 111-112
- 8) Moriya S, Funaki K, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T.: Synthesis and properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.: Bioorg Med Chem Lett. 2023 May 15;88:129287.
- 9) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetraaza-cyclo-tetra-decane-κ4 N)zinc(II) methanol

- monosolvate.: IUCrdata. 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.
- 10) 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.
  - 11) 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(1): 14-20.
  - 12) 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, 2021, 156(2), 76-80.
  - 13) 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*, 2021, 75(2): 153-167. doi: 10.18926/AMO/61894
  - 14) Isooka, N., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease. *Acta Med. Okayama*, 2021, 75(5): 549-556. doi: 10.18926/AMO/62767
  - 15) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Glutathione and related molecules in parkinsonism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(16), 8689. doi: 10.3390/ijms22168689
  - 16) 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*, 2021, 106(5-6): 286-293. doi: 10.1159/000512117
  - 17) Masai, K., Kuroda, K., Isooka, N., Kikuoka, R., Murakami, S., Kamimai, S., Wang, D., Liu, K., Miyazaki, I., Nishibori, M. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neurotox. Res.*, 2021, 39(5): 1511-1523. doi: 10.1007/s12640-021-00402-5
  - 18) Tabuchi, H., Kitamura, Y., Ushio, S., Kan, S., Wada, Y., Sumiyoshi, Y., Izushi, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Influence of 5-HT2A receptor function on anxiety-like behavior induced by a combination treatment with doxorubicin and cyclophosphamide in rats. *Psychopharmacology*, 2021, 238: 3607-3614. doi: 10.1007/s00213-021-05979-5
  - 19) Imafuku, F., Miyazaki, I., Sun, J., Kamimai, S., Shimizu, T., Toyota, T., Okamoto, Y., Isooka, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Central and enteric neuroprotective effects by *Eucommia ulmoides* extracts on neurodegeneration in rotenone-induced parkinsonian mouse. *Acta Med. Okayama*, 2022, 76(4): 373-383. doi: 10.18926/AMO/63889
  - 20) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Multifunctional Metallothioneins as a Target for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Antioxidants*, 12(4): 894, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040894>
  - 21) Murata, H., Phoo, M.T.Z., Ochi, T., Tomonobu, N., Yamamoto, K., Kinoshita, R., Miyazaki, I., Nishibori, M., Asanuma, M. and Sakaguchi, M.: Phosphorylated SARM1 is involved in the pathological process of rotenone-induced neurodegeneration. *J. Biochem.*, 174(6): 533-548, 2023. doi: 10.1093/jb/mvad068
  - 22) Masai, K., Nakayama, Y., Shin, K., Sugahara, C., Miyazaki, I., Yasuhara, T., Date, I. and Asanuma, M.: Neurogenesis impairment with glial activation in the hippocampus-connected

- regions of intracerebroventricular streptozotocin-injected mice. *Neurosci. Lett.*, 820: 137598, 2024. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137598
- 23) Ito S, Mori M, Matsuo M, Yamasaki R, Oida Y, Soda M, Kitaichi K: Establishment to measure oxycodone in plasma with liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Neuropsychopharmacol Rep*, 42(3): 299-305, 2022.
- 24) Shimane T, Inoura S, and Matsumoto T: Proposed indicators for Sustainable Development Goals (SDGs) in drug abuse fields based on national data in Japan. *Journal of the National Institute of Public Health* 70(3): 252-261, 2021.
- 25) 嶋根卓也: SMARPP-24 物質使用障害治療プログラム [改訂版] 集団療法ワークブック (監修: 松本俊彦, 今村扶美, 近藤あゆみ), 金剛出版, 東京, 2022.
- 26) 嶋根卓也: 大麻を使う若者たちとのコミュニケーション—有効な、有効ではない予防教育—. *刑政* 134(7): 38-49, 2023.
- 27) 嶋根卓也: 薬物問題の現状と課題—疫学と国の対策—. II アディクション各論—1. 物質使用症, *精神科治療学* 第 38 巻増刊号: 78-83, 2023.
- 28) 嶋根卓也: 1 章 物質使用症群 物質使用症の疫学 薬物使用. 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床) (樋口進 編), 中山書店, 東京, pp24-40, 2023.
- 29) 嶋根卓也: Topics 大麻合法化とその影響. 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床) (樋口進 編), 中山書店, 東京, pp161-169, 2023.
- 30) 嶋根卓也: 日本における薬物依存の現状. 第 10 章 10.1 薬物依存, アルコール・薬物・ギャンブル・ゲームの依存ケアサポート (樋口進 監修), 講談社, 東京, pp122-135, 2023.
2. 学会発表
- 1) Funada M, Tomiyama K: Effects of cannabinoids on ethanol-induced motor impairment using the rotarod performance test in mice. CPDD 83th Annual Scientific Meeting, U.S.A. June 22, 2021: Web Zoom.
- 2) 富山健一, 船田正彦: 北米における嗜好用大麻の使用実態について, 令和 3 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 三重, 2021 年 12 月 17-19 日.
- 3) 船田正彦: 危険ドラッグの最新海外事情, 第 20 回日本旅行医学会, Web 開催, 2022 年 5 月 21 日.
- 4) 富澤宰、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、船田正彦、高橋 秀依: フェンタニル誘導体の構造活性相関, 日本薬学会 第 140 年会, 札幌, 2022 年 3 月 25 日.
- 5) 富澤宰、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、船田正彦、高橋秀依「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」第 66 回日本薬学会関東支部大会 (横浜、2022 年 9 月)
- 6) 船田正彦. 危険ドラッグの有害作用の評価と包括規制に関する研究. 第 53 回日本神経精神薬理学会年会 シンポジウム (東京、2023 年 7 月 21 日)
- 7) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2023 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (岡山、2023 年 10 月 14 日)
- 8) Tsukasa Tomizawa, Shuntaro Kikukawa, Hironobu Arita, Kayo Nakamura, Kosho Makino, Hidetsugu Tabata, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Masahiko Funada, Hideyo Takahashi. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Opioid  $\mu$ -Receptor Antagonists The 11th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference (in Macao) Aug. 2023.
- 9) 菊川俊太郎、有田浩暢、富澤宰、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、

- 船田正彦、富山健一、高橋秀依「フェンタニル骨格に由来する新規オピオイド $\mu$ 受容体アンタゴニストの創製」第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京、2023 年 5 月)
- 10) 湯山円晴、磯島結優、荒井裕美子、間山貴紘、金谷貴行、船田正彦、栗原正明 化学計算(QSAR・ドッキングスタディ)によるオピオイド $\mu$ 受容体リガンドの活性予測.. 日本薬学会第 141 年会 (2021/03/26-29)
  - 11) 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)
  - 12) 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 $\mu$ 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)
  - 13) 湯山円晴、市丸 嘉、荒井裕美子、金谷貴行、佐藤忠章、船田正彦、栗原正明：ドッキングスタディによる CB1 受容体リガンドの活性予測：日本薬学会第 142 年会 (2022/03/28) オンライン開催.
  - 14) 湯山円晴、三澤隆史、出水庸介、金谷貴行、佐藤忠章、栗原正明：ジフェニルメタン骨格を持つ新規 ER $\alpha$ アンタゴニストの創製：日本薬学会第 142 年会 (2022/03/28)
  - 15) 栗原正明 (招待講演)：核内受容体に作用する薬物分子の創製：第 50 回構造活性相関シンポジウム (2022/11/10-11, 名古屋)
  - 16) 荒井裕美子、湯山円晴、市丸嘉、佐藤忠章、栗原正明：QSAR による危険ドラッグのインシリコ活性予測：第 50 回構造活性相関シンポジウム (2022/11/10-11, 名古屋)
  - 17) 大環状ポリアミン-亜鉛錯体の単結晶 X 線結晶構造解析：市丸 嘉、加藤 紘一、小池 透、黒崎 博雅、栗原 正明：日本薬学会第 143 年会 (2023/03)
  - 18) 市丸嘉、加藤紘一、栗原正明、黒崎博雅：アントラセンを導入した Bis(2-picolylyl) amine 誘導体-亜鉛錯体の DNA 光切断活性：第 67 回日本薬学会関東支部大会 (2023/9/16, 東京)
  - 19) Shun-suke Moriya, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウム (2023/11/1-3) 宮崎
  - 20) Shun-suke Moriya, Mai Kiyosue, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Properties of peptide nucleic acid containing n<sup>4</sup>-bis(aminomethyl)-benzoylated cytosine for enhanced DNA binding: 第 60 回ペプチド討論会 (2023/11/8-10) 滋賀
  - 21) 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, 2021.2.24 (Web)
  - 22) 宮崎育子、菊岡 亮、磯岡奈未、十川千春、十川紀夫、北村佳久、浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌, 2021.3.8
  - 23) 宮崎育子、西山千春、菊岡 亮、名越 武, Kyle Quin, 磯岡奈未、禅正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂曝露による新生仔マウスの脳発達異常へのエストロゲン受容体 $\beta$ の関与. 第 126 回日本解剖学会総会, 名古屋 (Web), 2021.3.28
  - 24) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocyte-microglia interaction. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19
  - 25) 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を標的としたドパミン神経保護. シンポジウム: 生体金属部



- 会シンポジウム ～メタロチオネイン機能の新たな展開～, 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸, 2021.7.9
- 26) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらす農薬ロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.14
- 27) 浅沼幹人, 宮崎育子, 西山千春, 菊岡亮, 名越 武, Kyle Quin, 禅正和真: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン  $\beta$  レセプターの関与. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.16
- 28) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関を介したロテノン誘発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 2021, 横浜, 2021.10.27
- 29) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損マウスにおける脳梁形成不全. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜, 2021.10.27
- 30) 十川紀夫, 奥村雅代, 宮崎育子, 富田美穂子, 金銅英二, 十川千春, 浅沼幹人: LPS 投与による機械的刺激反応閾値低下における金属結合タンパク質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 2021, 横浜, 2021.10.27
- 31) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損による脳梁形成不全の増悪. 第 75 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会 (オンライン), 2021.10.30
- 32) 正井加織, 中山裕太, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与による孤発性アルツハイマー病モデルマウスの行動学的・組織学的検討. 第 31 回神経行動薬理若手研究者の集い, 福岡 (オンライン), 2022.3.6.
- 33) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 95 回日本薬理学会年会, 博多 (オンライン), 2022.3.7.
- 34) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン曝露による部位特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関とドパミン神経細胞への影響. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会, オンライン, 2022.3.28.
- 35) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Region-specific astrocyte-microglia interaction promotes rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity, 第 63 回本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18.
- 36) 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 禅正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン受容体  $\beta$  の関与. 第 49 回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 1.
- 37) 浅沼幹人, 宮崎育子, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 正井加織: 農薬ロテノン慢性皮下投与パーキンソン病モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第 49 回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 2.
- 38) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Targeting zinc-binding protein metallothionein in astrocytes for dopaminergic neuroprotection. The 8th International Symposium on Metallomics, Kanazawa, Japan, 2022.7.12.
- 39) 宮崎育子, 小林壯太郎, 津田光希, 都 明希, 小野鈴香, 正井加織, 浅沼幹人: パ

- ーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物における腸管神経障害機構の検討. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 東京, 2022. 7. 22.
- 40) 宮崎育子, 正井加織, 進 浩太郎, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物におけるメタロチオネイン発現変化. メタルバイオサイエンス研究会 2022, 京都, 2022. 10. 19.
- 41) 西田優花, 嶋田勝光, 十川千春, 宮崎育子, 富田美穂子, 靄島弘之, 浅沼幹人, 村上 聡, 十川紀夫: 抜歯後組織修復における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 2022, 京都, 2022. 10. 20.
- 42) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 正井加織, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香: パーキンソン病の脳・腸神経変性を再現できるロテノン曝露モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 43) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおける $\alpha$ シヌクレイン発現と神経変性へのグリア細胞部位特異性の関与. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 44) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 小川賢透, 正井加織: 脳・腸神経変性を再現できるパーキンソン病モデルにおける腸管バリア機能の破綻, 炎症反応. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.18.
- 45) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 中脳神経細胞における $\alpha$ シヌクレイン発現とロテノン誘発神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.19.
- 46) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Mesencephalic glia contributes to alpha-synuclein expression and neurotoxicity in parkinsonian model, 第64回本神経学会学術大会, 千葉, 2023.6.1.
- 47) 宮崎育子, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすドパミン神経障害. シンポジウム: ミクログリア毒性学, 第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.19.
- 48) 正井加織, 中山裕太, 進浩太郎, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与孤発性アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞活性化の領域特異性. 第66回日本神経化学学会大会, 神戸, 2023.7.6.
- 49) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン曝露による中脳神経細胞における $\alpha$ シヌクレイン発現誘導と神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 大阪, 2023.7.21.
- 50) 浅沼幹人: 危険ドラッグの神経細胞毒性発現の蓋然性スクリーニングにむけた標的分子系の探索. シンポジウム: 危険ドラッグにおける乱用・流通規制の現状と研究の最前線, 第53回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.
- 51) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の環境要因農薬ロテノンによる中脳ドパミン神経障害と $\alpha$ シヌクレイン発現へのグリア部位特異性の関与. 第53回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.
- 52) 浅沼幹人, 一瀬愛花, 三澤一華, 小川賢透, 進浩太郎, 宮崎育子: メタロチオネイン発現を誘導するアストロサイトのセロトニン1A受容体刺激による神経突起伸長作用の検討. メタルバイオサイエンス研究会 2023, 岐阜, 2023.10.5-6.

- 53) 木下智絵, 森川美空, 伊藤宏輔, 曾田翠, 塚本桂, 岩木孝晴, 田中宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸: 合成カンナビノイドの代謝における種差に関する研究. 日本薬剤学会第36年会. Web, 2021年5月13-15日
- 54) 森川美空, 木下智絵, 伊藤宏輔, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 細井紀也, 北市清幸: フェンタニル類似体 Fluorofuranylfentanyl の異性体識別と代謝物の同定に関する研究. 日本薬学会第142年会. 名古屋, 2022年3月25-28日
- 55) 伊藤宏輔, 森川美空, 岩井康晴, 木下智絵, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 篠田範夫, 北市清幸: フェンタニル類似体の摂取証明に向けた識別法の開発に関する研究. BPCNP4 学会合同年会. 東京, 2022年11月4-6日
- 56) Oida Y, Morikawa M, Itoh K, Iwai K, Iwaki T, Soda M, Shimizu H, Tanaka H, Shinoda N, Kitaichi K: The establishment of the method to differentially identify the isomers of a fentanyl analog, Fluorofuranylfentanyl. 34th CINP World Congress, Montréal, Canada, 2023.5.7-10.
- 57) 岩井康晴, 伊藤宏輔, 森川美空, 木下智絵, 曾田翠, 種田靖久, 北市清幸: フェンタニル類似体 benzoylfentanyl および 3-phenylpropanoylfentanyl の摂取証明に向けた代謝研究. 第53回日本神経精神薬理学会年会. 東京, 2023年9月7-9日
- 58) Shimane T: Understanding and support for marijuana using youth in Japan. 2021 International symposium on prevention and counseling of drug abuse for juveniles, Ministry of education, Republic of China (Taiwan), 2021.11.11-12.
- 59) Shimane T, Kodama T: SDG3.5 Indicators for prevention and treatment of substance abuse in Japan. The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Public Health, Tokyo (web), 2021.12. 21-23.
- 60) Shimane T, Funada M, Tomiyama K, Matsumoto T: Increase in Abuse of Over-the-counter Drugs Including Opioids Such as Dihydrocodeine in Japan. The 2nd International Forum on Drug Policy, Shanghai, China(Online), 2022. 8.4. (Best Paper Award)
- 61) Shimane T: Understanding and support for marijuana using youth in Japan. 2022 Drug Control Cross-network Innovation as Scientific and Technological Intelligence Drug Prevention Achievements Publication and International Symposium, Taiwan(Online), 2022.11.4.
- 62) Nakashima M, Kodama N, Mori H, Shimane T: Development of juvenile cannabis relapse prevention program (F-CAN) focusing on communication skills with familiar people. 10th World Congress of Cognitive and Behavior Therapies. Soul, 2023.6.1.
- 63) 嶋根卓也: 高校生における大麻使用状況と大麻使用少年の心理社会的特徴: 薬物使用と生活に関する全国高校生調査 2018 より. シンポジウム 13 大麻使用少年の理解とサポート(1). 2022年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 宮城 (オンライン), 2022.9.10.
- 64) 中島美鈴, 児玉臨, 森治美, 嶋根卓也: 身近な人とのコミュニケーションスキルに焦点つけた少年用大麻再乱用防止プログラムの作成(1). 第22回認知療法・認知行動療法学会, 東京, 2022.11.12.
- 65) 木下智絵, 森川美空, 伊藤宏輔, 曾田翠, 塚本桂, 岩木孝晴, 田中宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸: 合成カンナビノイドの代謝における種差に関する研究. 日本薬剤学会第36年会. Web, 2021年5月13-15日
- 66) 森川美空, 木下智絵, 伊藤宏輔, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 細井紀也, 北市清幸: フェンタニル類似体 Fluorofuranylfentanyl の異性体識別と代謝物

- の同定に関する研究. 日本薬学会第 142 年会. 名古屋, 2022 年 3 月 25-28 日
- 67) 伊藤宏輔, 森川美空, 岩井康晴, 木下智絵, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 篠田範夫, 北市清幸: フェンタニル類似体の摂取証明に向けた識別法の開発に関する研究. BPCNP/NPPP4 学会合同年会. 東京, 2022 年 11 月 4-6 日
- 68) Oida Y, Morikawa M, Itoh K, Iwai K, Iwaki T, Soda M, Shimizu H, Tanaka H, Shinoda N, Kitaichi K: The establishment of the method to differentially identify the isomers of a fentanyl analog, Fluorofuranylfentanyl. 34th CINP World Congress, Montréal, Canada, 2023.5.7-10.
- 69) 岩井康晴, 伊藤宏輔, 森川美空, 木下智絵, 曾田翠, 種田靖久, 北市清幸: フェンタニル類似体 benzoylfentanyl および 3-phenylpropanoylfentanyl の摂取証明に向けた代謝研究. 第 53 回日本神経精神薬理学会年会. 東京, 2023 年 9 月 7-9 日

## 新規オピオイド化合物の中枢作用とオピオイド受容体作用の関連性

研究分担者 船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)

### 【研究概要】

#### [研究テーマ：新規オピオイド化合物の中枢作用とオピオイド受容体作用の関連性]

[緒言] 近年、世界各国で新しい合成物質が登場し、新規精神活性物質(New Psychoactive Substances)として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。わが国では、危険ドラッグが代表的な精神活性物質であり、合成カンナビノイドの乱用に基づく健康被害が多発した。海外では、合成カンナビノイドに加えフェンタニル誘導体を中心としたオピオイド化合物の流通拡大が問題となっている。オピオイド化合物について、多くの類縁化合物が登場していることから、迅速かつ包括的な有害作用の評価法の導入が必須となっている。本研究では、オピオイド化合物について、行動薬理学的特性並びに細胞を利用したオピオイド受容体活性強度の相関性に関する検討を行った。

[結果] 危険ドラッグとして流通しているオピオイド化合物 (12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物) について解析を行った。すべてのオピオイド化合物は、オピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用および報酬効果を示すことが確認された。また、CHO- $\mu$ 細胞による解析から、オピオイド化合物の作用発現については、 $\mu$ 受容体活性が重要であることが明らかになった。オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と $\mu$ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認された。

[考察] オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と $\mu$ 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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は $\mu$ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。オピオイド化合物は主にオピオイド $\mu$ 受容体に作用することから、CHO- $\mu$ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用したconditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価が有用性であると考えられる。

[結論] 本研究により、オピオイド化合物はオピオイド受容体を介して、中枢興奮作用および報酬効果を示すことが確認された。また、CHO- $\mu$ 細胞による解析から、オピオイド化合物の有害作用発現については、 $\mu$ 受容体の活性化が重要であることが明らかになった。オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と $\mu$ 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、オピオイド化合物による中枢興奮作用は $\mu$ 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、オピオイド化合物は中枢作用 (中枢興奮作用および報酬効果) 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。オピオイド化合物は主にオピオイド $\mu$ 受容体に作用することから、CHO- $\mu$ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

## 【緒言】

精神活性物質 (Psychoactive Substances) は、中枢神経系に作用し、感情や認知などの精神活動を調整する物質の総称である。規制薬物の麻薬や覚醒剤、医薬品として利用される向精神薬に加え、嗜好品として使用されるタバコやアルコールなどが含まれる。近年、世界各国で新しい合成物質が登場し、新規精神活性物質(New Psychoactive Substances) として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。

わが国では、危険ドラッグが代表的な精神活性物質であり、合成カンナビノイド、カチノン系化合物およびオピオイド化合物などが引き続き、指定薬物として規制が進んでいる。危険ドラッグ蔓延における最大の問題点は、国内で流通する段階では、その多くが「未規制化合物」である点である。しかしながら、その作用は麻薬や覚醒剤と類似した効果を示すのである。現在の危険ドラッグ流通に関しては、使用規制および厳格な流通規制を敷くことで、表面上は落ち着きを取り戻している。一方、世界に目を向けると依然として合成カンナビノイドやオピオイド化合物などは新規精神活性物質として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。特に、オピオイド化合物については、欧米を中心に流通が続いており社会問題となっている。オピオイド化合物のなかでもフェンタニル誘導体は、多くの類縁化合物が流通している。米国では、新しい骨格を持つフェンタニル誘導体が流通拡大し、過量摂取による死亡事例が報告されており、「オピオイド・クライシス」として大きな社会問題となっている。

United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC, 国連薬物犯罪事務所) が注意を要する監視対象薬物として、150 種類を超える合成カンナビノイドおよびオピオイド化合物がリストアップされている。

こうした新規合成薬物である危険ドラッグ

使用により健康被害が発生した場合、救急医療現場では迅速な薬物検出が必要となっている。危険ドラッグは化学構造の一部が変化している類縁薬物が多数存在するため、一括で検出する手法の開発が必要となっている。

## 【結果と考察】

### 1) 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 (1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。1) 行動解析：実験には、ICR 系雄性マウスを使用し、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。2) オピオイド受容体作用：オピオイド  $\mu$  受容体発現細胞 (CHO- $\mu$  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、 $\mu$  受容体拮抗薬 ( $\beta$ -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  $\mu$  受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。3) オピオイド受容体活性強度と中枢神経作用予測：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- $\mu$  細胞実験で得られた  $\mu$  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  $\mu$  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- $\mu$  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、 $\mu$  受容体の活性化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  $\mu$  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  $\mu$  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  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

## 2) オピオイド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-1 (2年目)

近年、フェンタニルやフェンタニル類縁化合物とは構造が異なる新規オピオイド化合物の流通が拡大しており、乱用に基づく健康被害は大きな社会問題となっている。しかしながら、危険ドラッグとして流通している新規オピオイド化合物については、その薬理作用や有害作用について、不明な点が多い。本研究では protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 の薬理学的特性及び中枢作用を明確にする目的で、1) オピオイド受容体作用、2) 運動活性に対する影響、3) 報酬効果について検討を行った。1) **オピオイド受容体作用**：CHO- $\mu$  受容体発現細胞を利用して、protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 のオピオイド受容体作用を解析した。Protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 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、 $\mu$  受容体拮抗薬 ( $\beta$ -FNA) の前処置により完全に抑制された。Protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 は  $\mu$  受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。2) **行動解析**：protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 による運動活性に対する影響を

検討した。Protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 の投与により、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 naloxone 前処置によって有意に抑制された。Protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。3) **精神依存性の評価**：薬物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。Protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 の条件付け (1日1回6日間、3:薬物、3:溶媒)を行ったところ、protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 においてそれぞれ有意な CPP の発現が確認された。Protonitazene、etazene、etonitazepyne および 2-methyl-AP-237 の条件付けによって報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。

## 3) オピオイド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-2 (3年目)

本研究では、危険ドラッグである 2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-N,N-diethyl-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (butonitazene)について、オピオイド受容体作用の解析、運動活性に対する影響、精神依存性並びに細胞毒性の有無を検討した。1) オピオイド受容体作用：CHO- $\mu$  受容体発現細胞を利用して、butonitazene のオピオイド受容体作用を解析した。Butonitazene 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、 $\mu$  受容体拮抗薬 ( $\beta$ -FNA) の前処置により完全に抑制された。Butonitazene は  $\mu$  受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。2) 行動解析：Butonitazene による運動活性に対する影響を検討した。Butonitazene 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 naloxone、ドパミン D1 受容体拮抗薬である SCH23390 およびドパミン D2 受容体拮抗薬で

ある raclopride 前処置によって有意に抑制された。Butonitazene の運動促進作用は、ドパミン受容体を介して発現することが明らかになった。

3) 精神依存性の評価：薬物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。Butonitazene の条件付け (1日1回6日間、3：薬物、3：溶媒) を行い、butonitazene の条件付けによって有意な CPP の発現が確認された。Butonitazene の条件付けによって報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。

4) 培養細胞による毒性評価：マウス forebrain の初代培養神経細胞を使用して、butonitazene 添加による細胞生存率の評価を行った。Butonitazene 添加 24 時間後の細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。

本研究により、butonitazene は強力な中枢興奮作用と精神依存形成能を有することが明らかになった。Butonitazene の中枢興奮作用の発現並びに精神依存形成には、ドパミン神経系が関与している可能性が示唆された。また、高濃度の薬物を処置することにより、細胞毒性の発現も確認された。したがって、butonitazene の乱用により、重篤な健康被害の発生が危惧される。Butonitazene は強力な中枢作用と精神依存形成能を有することが確認された。ターゲット受容体発現細胞による薬理学的実験、動物実験では運動活性の評価および CPP 法を併用することで迅速かつ客観的な依存性予測が可能となると考えられる。

### 【総括】

本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と  $\mu$  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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は  $\mu$  受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。オピオイド化合物は主にオピオイド  $\mu$  受容体に作用することから、CHO- $\mu$  細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。ま

た、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。本研究より、オピオイド化合物などの危険ドラッグが示す有害作用評価において薬物受容体の発現細胞は、有害作用強度の予測に利用可能である。同様に、受容体の発現細胞を利用した薬物の検出法は、薬物の化学構造特性に依存しない包括的検出法として有用である。本研究成果は、新規化学構造を有する危険ドラッグが次々に登場する状況に対応するための、総合的な薬物有害作用評価システムおよび検出システムとして、重要な役割を果たすと考えられる。

### 【研究業績】

#### 1. 論文発表

- 1) 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>.
- 2) 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.
- 3) 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).
- 4) 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.
- 5) 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.



- 6) 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.
- 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).
- 8) 船田正彦, 富山健一:大麻規制の現状と課題. 都薬雑誌, 43: 4-7, 2021.
- 9) Tomiyama K, Funada M.: Synthetic cannabinoid CP-55,940 induces apoptosis in a human skeletal muscle model via regulation of CB<sub>1</sub> receptors and L-type Ca<sup>2+</sup> channels. Arch Toxicol. 95(2): 617-630, 2021.
- 10) 船田正彦:危険ドラッグの依存性. 精神科, 41: 239-247, 2022.
- 11) 船田正彦:海外の大麻規制変遷から考える国内の大麻規制再構築の意義. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 54: 36-42, 2023.
2. 学会発表
- 1) Funada M., Tomiyama K: Effects of cannabinoids on ethanol-induced motor impairment using the rotarod performance test in mice. CPDD 83th Annual Scientific Meeting, U.S.A. June 22, 2021: Web Zoom.
- 2) 富山健一, 船田正彦:北米における嗜好用大麻の使用実態について, 令和3年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 三重, 2021年12月17-19日.
- 3) 船田正彦:危険ドラッグの最新海外事情, 第20回日本旅行医学会, Web開催, 2022年5月21日.
- 4) 富澤幸菊, 菊川俊太郎, 有田浩暢, 中村佳代, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋 秀依:フェンタニル誘導体の構造活性相関, 日本薬学会 第140年会, 札幌, 2022年3月25日.
- 5) 船田正彦. 危険ドラッグの有害作用の評価と包括規制に関する研究. 第53回日本神経精神薬理学会年会 シンポジウム (東京, 2023年7月21日)
- 6) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2023年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (岡山, 2023年10月14日)
- 7) Tsukasa Tomizawa, Shuntaro Kikukawa, Hironobu Arita, Kayo Nakamura, Kosho Makino, Hidetsugu Tabata, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Masahiko Funada, Hideyo Takahashi. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Opioid  $\mu$ -Receptor Antagonists The 11th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference (in Macao) Aug. 2023.
- 8) 菊川俊太郎, 有田浩暢, 富澤幸, 中村佳代, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 富山健一, 高橋秀依「フェンタニル骨格に由来する新規オピオイド $\mu$ 受容体アンタゴニストの創製」第84回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京, 2023年5月)
- 9) 富澤幸, 菊川俊太郎, 有田浩暢, 中村佳代, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依「フェンタニル誘導体の構造活性相関」日本薬学会 第143年会 (札幌, 2023年3月)
- 10) 富澤幸, 菊川俊太郎, 有田浩暢, 中村佳代, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」第66回日本薬学会関東支部大会 (横浜, 2022年9月)
3. 知的財産権の出願・登録状況
- 高橋秀依, 牧野宏章, 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 船田正彦, 富山健一. オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物. 特願 RKF-072PCT
- 実用新案登録: 特になし  
その他: 特になし

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

## 危険ドラッグと関連代謝物のインシリコによる活性予測法の開発

分担研究者：栗原正明 (湘南医療大学 薬学部)  
協力研究者：市丸 嘉 (湘南医療大学 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：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析]

[緒言] 危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。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。

[結果] (1年目) 活性既知の合成カンナビノイド 11 種類を用いてドッキングスタディを行った。計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。

(2年目) 活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の THC 類縁体の活性予測を行った。

(3年目) HHC 類縁体の活性予測を行った。活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の HHC 類縁体の活性予測を行った。

[考察] (1年目) 評価関数の条件を見直すことで相関が向上する傾向が確認された。今後、評価関数以外の条件検討も併せて行い、相関の向上を目指すことにより合成カンナビノイド包括規制への布石とすることができると考えられる。

(2年目) 良好な QSAR 式を得ることができた。(R<sup>2</sup>=0.978) 得られた QSAR 式を用いてΔ9-THC 類縁体、Δ8-THC 類縁体の活性予測を行った。

(3年目) 良好な QSAR 式を得ることができた。(R<sup>2</sup>=0.979) 得られた QSAR 式を用いて HHC 類縁体 6 種の活性予測を行った。

[結論] 1年目は、ドッキングを行い評価関数と実際の活性値との相関を調べた。合成カンナビノイドの包括規制への展開が期待できる。2年目は、活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 7 個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いてカンナビノイド類縁体の 12 化合物のマトリックスを作った。これによりカンナビノイド類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

---

3年目は、作成した QSAR 式を用いて HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

## 緒言

危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。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。

### 1) 合成カンナビノイド 11 種類を用いたドッキングスタディ (1年目)

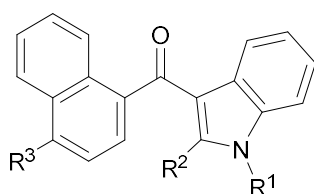
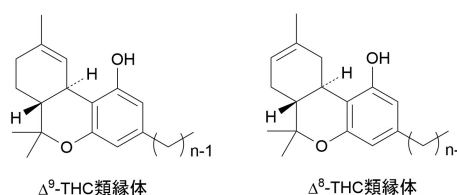
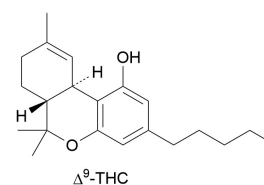


Fig.1.cannabinoid CB1 receptor ligand

MOE を用いてドッキングスタディを行った。リガンドとして、活性既知の合成カンナビノイド 11 種類を用いた。標的タンパク質カンナビノイド CB<sub>1</sub> 受容体として、PDB の 5XRA を使用した。今回、スコアリング関数は ASE Dock, affinity、London dG、GBVI/WSA、Alpha HB の 5 種類を使用した。リガンド結合部位として Dummy site を設定した。その結果、MOE を用いてドッキングスタディを行い、評価関数-S を算出した。-S と活性値をプロットした。評価関数として Affinity を使用した場合、最も実測活性値との相関が高くなった。本研究では、活性既知の合成カンナビノイドを用いてドッキングスタディを行い、評価関数と実際の活性値との相関を検討した。評価関

数を変更して結果を比較した結果、相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、合成カンナビノイド包括規制への展開が期待される。

### 2) カンナビノイド (THC 類縁体) を用いた QSAR (定量的構造活性相関) 解析 (2年目)



文献既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 7 個を母集団とし、統合計算化学システム MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。MOE を用いて作成した良好な QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{pKi} = & -3.593867 \\ & +0.009454 * \text{PEOE\_VSA-0} \\ & +0.016227 * \text{PEOE\_VSA-1} \\ \text{R}^2 = & 0.978 \end{aligned}$$

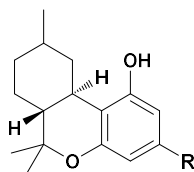
PEOE\_VSA-0、PEOE\_VSA-1 は MOE の記述子である。式のグラフを Fig. 2 に示した。この QSAR 式を用いて、活性未知のカンナビノイド類縁体 ( $\Delta^9$ -THCB,  $\Delta^9$ -THCH,  $\Delta^9$ -THCP,  $\Delta^9$ -THCjd,  $\Delta^9$ -THCV) の活性を予測した。

記述子を2つ用いた良好な QSAR 式を得ることができた。(R<sup>2</sup>=0.978)

得られた QSAR 式を用いてΔ<sup>9</sup>-THC 類縁体、Δ<sup>8</sup>-THC 類縁体の活性予測を行った。これにより n = 3~8 のΔ<sup>8</sup>、Δ<sup>9</sup>-THC の化合物 12 個のマトリックスを完成することができた。

活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 7 個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いてカンナビノイド類縁体の 12 化合物のマトリックスを作った。これによりカンナビノイド類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

### 3) HHC 類縁体の活性予測 (3年目)



HHC 類縁体 (R=C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>)

文献既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 14 個を母集団とし、統合計算化学システム MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。MOE を用いて作成した良好な QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{pKi} = & \\ & -2.249525 \\ & +0.0092104 * \text{PEOE\_VSA}+2 \\ & +0.059427 * \text{SMR\_VSA}5 \\ & +0.074415 * \text{SlogP\_VSA}7 \\ & +0.069448 * \text{SlogP\_VSA}8 \end{aligned}$$

$$R^2 = 0.979$$

PEOE\_VSA+2、SMR\_VSA5、SlogP\_VSA7、SlogP\_VSA8 は MOE の記述子である。式のグラフをに示した。

この QSAR 式を用いて、活性未知の HHC 類縁体 (HHCV, HHCB, HHC, HHCH, HHCP, HHCjd) の活性を予測した。

記述子を4つ用いた良好な QSAR 式を得ることができた。(R<sup>2</sup>=0.979)

得られた QSAR 式を用いて HHC 類縁体 (HHCV, HHCB, HHC, HHCH, HHCP, HHCjd) の活性予測を行った。

活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 14 個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いて HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

### 【総括】

1年目は、ドッキングを行い評価関数と実際の活性値との相関を調べた。合成カンナビノイドの包括規制への展開が期待できる。2年目は、活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 7 個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いてカンナビノイド類縁体の 12 化合物のマトリックスを作った。これによりカンナビノイド類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

3年目は、作成した QSAR 式を用いて HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

### 【研究業績】

1. 論文発表  
1) Yuyama M, Misawa T, Demizu Y, Kanaya T, Kurihara M,

- Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton, *Results in Chemistry*, 3, 2021, 100124
- 2) Moriya S, Shibasaki H, Kohara M, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T, Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue, *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 39, 127850
  - 3) 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, 773-778
  - 4) 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*, 2020, 9, 1-34
  - 5) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA: *Peptide Science* 2021, 2022, 111-112
  - 6) Moriya S, Funaki K, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T.: Synthesis and properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.: *Bioorg Med Chem Lett*. 2023 May 15;88:129287.
  - 7) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato- $\kappa$ O)(1,4,8,11-tetra-azacyclo-tetra-decane- $\kappa$ 4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: *IUCrdata*. 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.
2. 学会発表
- 1) 湯山円晴、磯島結優、荒井裕美子、間山貴紘、金谷貴行、船田正彦、栗原正明  
化学計算(QSAR・ドッキングスタディ)によるオピオイド $\mu$ 受容体リガンドの活性予測日本薬学会第141年会(2021/03/26-29)
  - 2) 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)
  - 3) 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 $\mu$ 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)
  - 4) 湯山円晴, 市丸 嘉, 荒井裕美子, 金谷貴行, 佐藤忠章, 船田正彦, 栗原正明: ドッキングスタディによる CB1 受容体リガンドの活性予測: 日本薬学会第 142 年会 2022/03/28) オンライン開催
  - 5) 湯山円晴, 三澤隆史, 出水庸介, 金谷貴行, 佐藤忠章, 栗原正明: ジフェニルメタン骨格を持つ新規ER $\alpha$ アンタゴニストの創製: 日本薬学会第142年会 (2022/03/28)
  - 6) 栗原正明(招待講演): 核内受容体に作用する薬物分子の創製: 第50回構造活性相関シンポジウム(2022/11/10-11, 名古屋)
  - 7) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 佐藤忠章, 栗原正明: QSARによる危険ドラッグのインシリコ活性予測: 第50回構造活性相関シンポジウム(2022/11/10-11, 名古屋)
  - 8) 市丸 嘉、加藤 紘一、小池 透、黒崎 博雅、栗原 正明: 大環状ポリアミン-亜鉛錯体の単結晶X線結晶構造解析: 日本薬学会第143年会(2023/03)
  - 9) 市丸嘉, 加藤紘一, 栗原正明, 黒崎博雅: アントラセンを導入した Bis(2-picolyl)amine 誘導体-亜鉛錯体の DNA 光切断活性: 第 67 回日本薬学会関東支部大会(2023/9/16, 東京)
  - 10) Shun-suke Moriya, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウム (2023/11/1-3) 宮崎
  - 11) Shun-suke Moriya, Mai Kiyosue, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka,

Toru Sugiyama: Properties of peptide nucleic acid containing n4 -bis(aminomethyl)-benzoylated cytosine for enhanced DNA binding: 第 60 回ペプチド討論会  
(2023/11/8-10) 滋賀

### 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

令和3～令和5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)  
危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と乱用実態把握に関する研究(21KC1003)

## 総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

# 危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる

## 標的生体分子系の探索研究

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機構学 講師）

---

### 【研究概要】

[研究テーマ：危険ドラッグおよび関連化合物の有害性発現に関わる標的生体分子系の探索研究]

[緒言] これまでのドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有神経細胞 B65 細胞を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性、毒性発現のプロファイルならびに構造毒性相関に関する検討結果から、それぞれの薬剤のモノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)あるいはセロトニントランスポーター(SERT)への直接作用が神経毒性発現の端緒となっている可能性が考えられたので、モノアミントランスポーターを標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。

[方法] ①非神経細胞 CHO 細胞、DAT あるいは SERT を恒常的に発現している CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞を用いて、12 種の乱用薬物/危険ドラッグの 24 時間曝露による細胞毒性および形態変化について検討した。②危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への作用の有無を評価するために、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を反応させ、固定後クリック反応でドパミンを蛍光標識することで DAT への競合反応の有無を検出するアッセイ系の構築を試みた。また、マウス線条体の粗膜分画から免疫沈降で得られた DAT 蛋白を蛍光標識し、危険ドラッグ/乱用薬物と反応させ、BEACON により蛍光偏光を測定することにより DAT への結合活性の有無を評価する *in vitro* 評価系の確立についても試みた。③非細胞 *in vitro* 評価系を確立するためには、DAT 蛋白のみならず関連蛋白の存在が重要と考えられる。そこで、脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。

[結果と考察] ①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられる。②CATH.a 細胞を用いて DAtracer を反応

---

させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、DAtracer の DAT への作用に対してドパミンが競合していると考えられ、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーのアッセイ系を確立できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残る。危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、前年度の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった。

[結論] ①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆され、危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。②ドパミン系神経細胞を用いて、アルキル化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができた。methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、アルキル化ドパミンの蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。

③用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

## 【緒言】

これまでのモノアミン系神経細胞を用いた危険ドラッグおよび類似関連化合物の神経毒性および毒性構造関連の検討結果から、モノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)やセロトニントランスポーター(SERT)への作用が神経毒性発現の端緒となっている可能性が考えられた。そこで、モノアミントランスポーターを標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。

## 【結果と考察】

### 1) モノアミントランスポーター恒常発現細胞への危険ドラッグ暴露による細胞毒性とドパミン系神経細胞、セロトニン含有細胞との比較 (1年目)

1年目は DAT や SERT を恒常的に発現している chinese hamster ovary (CHO)細胞(CHO-DAT, CHO-SERT)を用いて、モノアミントランスポーターを標的とした 12 種の乱用薬物、危険ドラッグ曝露による細胞毒性および形態変化について検討し、有害性スクリーニングの可能性について検討した。

覚せい剤 methamphetamine (METH), MDMA,



構造類似体の methylone, 4-fluoroamphetamine (4FMP), 4-methoxymethamphetamine (PMMA) などのフェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにモノアミン系セロトニン含有神経細胞 B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。

## 2) クリック反応でのアルキン化ドパミン標識法を用いた DAT 恒常発現 CHO 細胞およびドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞における危険ドラッグの DAT への作用の評価 (2年目)

2年目は、DAT 恒常発現 CHO-DAT 細胞に加えて、ドパミンの取り込み、貯蔵、放出機構をもっているドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を細胞に添加・反応させた後に固定し、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、標識ドパミンと危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への競合反応の有無を検出するクリックケミストリーでのアッセイ系の構築を試みた。また、マウス線条体の粗膜分画から DAT 抗体による免疫沈降で得られた DAT 蛋白を蛍光標識し、危険ドラッグあるいは類似関連化合物と反応させ、BEACON により蛍光偏光を測定することにより DAT への結合活性の有無を評価する *in vitro* 評価系の確立についても試みた。

CHO-DAT 細胞にアルキン化ドパミン (DAtracer) を添加・反応させた後に固定し、クリック反応により蛍光アジドでドパミンの蛍光標識を試みたところ、蛍光シグナルは観察できなかった。危険ドラッグ/類似関連化合物のモ

ノアミントランスポーターへの作用を検討するには、モノアミンの取り込み、貯蔵、放出の機構をもつ培養神経細胞株を用いる必要性が考えられた。

次に、CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミン (DAtracer) を反応させ、固定後クリック反応による蛍光標識を行ったところ、アルキン化ドパミンの DAT への結合と考えられる細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、アルキン化ドパミン (DAtracer) の DAT への作用に対して非標識ドパミンが競合していると考えられ、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーのアッセイ系を確立できた。フェネチルアミン系、ピペラジン系のドラッグ、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、アルキン化ドパミンの蛍光シグナルが同時添加で抑制されており、DAT への競合拮抗作用を有していることが認められた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残った。

さらに、迅速に危険ドラッグおよび類似関連化合物の DAT への結合、取り込み活性を評価するためには、培養細胞や動物などを用いない *in vitro* 評価系が有用であると考えられる。そこで、線条体粗膜分画から DAT 抗体を用いた免疫沈降により抽出した DAT 蛋白を蛍光標識して、危険ドラッグと反応させ BEACON による蛍光偏光の変化により DAT 結合活性を評価することを試みたが、線条体粗膜分画から得られる DAT 蛋白量が BEACON アッセイを行うに十分でなくアッセイ系を確立することはできなかった。

## 3) クリック反応でのアルキン化ドパミン標識法を用いた危険ドラッグの線条体粗膜分画への作用の評価 (3年目)

迅速に危険ドラッグおよび類似関連化合物の DAT への結合、取り込み活性を評価するためには、培養細胞を用いない非細胞系 *in vitro* 評価

系が有用であると考えられる。非細胞系において DAT への作用の有無を評価するためには、DAT 蛋白のみならず連関蛋白の存在が重要と考えられた。そこで3年目は、脳組織粗膜分画に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。

マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、2年目の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった。用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

### 【総括】

危険ドラッグおよび類似関連化合物、特に METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA などのフェネチルアミン系ドラッグの有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミンおよび危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができた。この方法を用

いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への作用に対してフェネチルアミン系、ピペラジン系の乱用薬物/危険ドラッグが競合拮抗作用乱用を有することをスクリーニングすることができた。また、脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応をみるクリックケミストリーでは、用量依存性や酸化酵素類の影響に関する検討が必要なものの、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物がアルキン化ドパミンの DAT あるいはドパミンレセプターに対する作用と競合拮抗していることを示すことができた。アルキン化物質とアジド化物質とのクリック反応での蛍光標識法(クリックケミストリー)は、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への取り込み、結合をみるだけでなく、リガンドをアルキン化あるいはアジド化してクリック反応で標識することにより、様々なトランスポーターやレセプターへの危険ドラッグ/乱用薬物の結合活性の評価できる有用なツールとなりうると考えられた。

### 【研究業績】

#### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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(1): 14-20.
- 3) 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, 2021, 156(2), 76-80.
- 4) 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*, 2021, 75(2): 153-167. doi: 10.18926/AMO/61894
- 5) Isooka, N., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease. *Acta Med. Okayama*, 2021, 75(5): 549-556. doi: 10.18926/AMO/62767
- 6) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Glutathione and related molecules in parkinsonism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(16), 8689. doi: 10.3390/ijms22168689
- 7) 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*, 2021, 106(5-6): 286-293. doi: 10.1159/000512117
- 8) Masai, K., Kuroda, K., Isooka, N., Kikuoka, R., Murakami, S., Kamimai, S., Wang, D., Liu, K., Miyazaki, I., Nishibori, M. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neurotox. Res.*, 2021, 39(5): 1511-1523. doi: 10.1007/s12640-021-00402-5
- 9) Tabuchi, H., Kitamura, Y., Ushio, S., Kan, S., Wada, Y., Sumiyoshi, Y., Izushi, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Influence of 5-HT2A receptor function on anxiety-like behavior induced by a combination treatment with doxorubicin and cyclophosphamide in rats. *Psychopharmacology*, 2021, 238: 3607-3614. doi: 10.1007/s00213-021-05979-5
- 10) Imafuku, F., Miyazaki, I., Sun, J., Kamimai, S., Shimizu, T., Toyota, T., Okamoto, Y., Isooka, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Central and enteric neuroprotective effects by *Eucommia ulmoides* extracts on neurodegeneration in rotenone-induced parkinsonian mouse. *Acta Med. Okayama*, 2022, 76(4): 373-383. doi: 10.18926/AMO/63889
- 11) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Multifunctional Metallothioneins as a Target for Neuroprotection in Parkinson's Disease. *Antioxidants*, 12(4): 894, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040894>
- 12) Murata, H., Phoo, M.T.Z., Ochi, T., Tomonobu, N., Yamamoto, K., Kinoshita, R., Miyazaki, I., Nishibori, M., Asanuma, M. and Sakaguchi, M.: Phosphorylated SARM1 is involved in the pathological process of rotenone-induced neurodegeneration. *J. Biochem.*, 174(6): 533-548, 2023. doi: 10.1093/jb/mvad068
- 13) Masai, K., Nakayama, Y., Shin, K., Sugahara, C., Miyazaki, I., Yasuhara, T., Date, I. and Asanuma, M.: Neurogenesis impairment with glial activation in the hippocampus-connected regions of intracerebroventricular streptozotocin-injected mice. *Neurosci. Lett.*, 820: 137598, 2024. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137598
2. 学会発表
- 1) 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・運動障害疾患コングレス (MDSJ), 福岡, 2021.2.24 (Web)
- 2) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第94回日本薬理学会年会, 札幌, 2021.3.8

- 3) 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 磯岡奈未, 禪正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂曝露による新生仔マウスの脳発達異常へのエストロゲン受容体  $\beta$  の関与. 第 126 回日本解剖学会総会, 名古屋 (Web), 2021.3.28
- 4) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocyte-microglia interaction. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19
- 5) 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を標的としたドパミン神経保護. シンポジウム: 生体金属部会シンポジウム ~メタロチオネイン機能の新たな展開~, 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸, 2021.7.9
- 6) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらす農薬ロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.14
- 7) 浅沼幹人, 宮崎育子, 西山千春, 菊岡亮, 名越 武, Kyle Quin, 禪正和真: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン  $\beta$  レセプターの関与. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.16
- 8) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関を介したロテノン誘発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 2021, 横浜, 2021.10.27
- 9) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損マウスにおける脳梁形成不全. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜, 2021.10.27
- 10) 十川紀夫, 奥村雅代, 宮崎育子, 富田美穂子, 金銅英二, 十川千春, 浅沼幹人: LPS 投与による機械的刺激反応閾値低下における金属結合タンパク質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 2021, 横浜, 2021.10.27
- 11) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損による脳梁形成不全の増悪. 第 75 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会 (オンライン), 2021.10.30
- 12) 正井加織, 中山裕太, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与による孤発性アルツハイマー病モデルマウスの行動学的・組織学的検討. 第 31 回神経行動薬理若手研究者の集い, 福岡 (オンライン), 2022.3.6.
- 13) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 95 回日本薬理学会年会, 博多 (オンライン), 2022.3.7.
- 14) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン曝露による部位特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関とドパミン神経細胞への影響. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会, オンライン, 2022.3.28.
- 15) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Region-specific astrocyte-microglia interaction promotes rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity, 第 63 回本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18.
- 16) 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 禪正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露に

- よる新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン受容体 $\beta$ の関与. 第49回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 1.
- 17) 浅沼幹人, 宮崎育子, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 正井加織: 農薬ロテノン慢性皮下投与パーキンソン病モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第49回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 2.
- 18) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Targeting zinc-binding protein metallothionein in astrocytes for dopaminergic neuroprotection. The 8th International Symposium on Metallomics, Kanazawa, Japan, 2022.7.12.
- 19) 宮崎育子, 小林壯太郎, 津田光希, 都 明希, 小野鈴香, 正井加織, 浅沼幹人: パーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物における腸管神経障害機構の検討. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 東京, 2022. 7. 22.
- 20) 宮崎育子, 正井加織, 進 浩太郎, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物におけるメタロチオネイン発現変化. メタルバイオサイエンス研究会 2022, 京都, 2022. 10. 19.
- 21) 西田優花, 嶋田勝光, 十川千春, 宮崎育子, 富田美穂子, 薮島弘之, 浅沼幹人, 村上 聡, 十川紀夫: 抜歯後組織修復における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 2022, 京都, 2022. 10. 20.
- 22) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 正井加織, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香: パーキンソン病の脳・腸神経変性を再現できるロテノン曝露モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 23) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルにおける $\alpha$ シヌクレイン発現と神経変性へのグリア細胞部位特異性の関与. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 24) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 小川賢透, 正井加織: 脳・腸神経変性を再現できるパーキンソン病モデルにおける腸管バリア機能の破綻, 炎症反応. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.18.
- 25) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 中脳神経細胞における $\alpha$ シヌクレイン発現とロテノン誘発神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.19.
- 26) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Mesencephalic glia contributes to alpha-synuclein expression and neurotoxicity in parkinsonian model, 第64回本神経学会学術大会, 千葉, 2023.6.1.
- 27) 宮崎育子, 浅沼幹人: 部位特異的のアストロサイト-ミクログリア連関がもたらすドパミン神経障害. シンポジウム: ミクログリア毒性学, 第50回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.19.
- 28) 正井加織, 中山裕太, 進浩太郎, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与孤発性アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞活性化の領域特異性. 第66回日本神経化学学会大会, 神戸, 2023.7.6.
- 29) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン曝露による中脳神経細胞における $\alpha$ シヌクレイン発現誘導と神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 大阪, 2023.7.21.
- 30) 浅沼幹人: 危険ドラッグの神経細胞毒性発現の蓋然性スクリーニングにむけた標的の生体分子系の探索. シンポジウム: 危険ドラッグにおける乱用・流通規制の現状と研

究の最前線, 第 53 回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.

- 31) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の環境要因農薬ロテノンによる中脳ドパミン神経障害と  $\alpha$ シヌクレイン発現へのグリア部位特異性の関与. 第 53 回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.
- 32) 浅沼幹人, 一瀬愛花, 三澤一華, 小川賢透, 進浩太郎, 宮崎育子: メタロチオネイン発現を誘導するアストロサイトのセロトニン 1A 受容体刺激による神経突起伸長作用の検討. メタルバイオサイエンス研究会 2023, 岐阜, 2023.10.5-6.

#### 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

令和3～令和5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)  
危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と乱用実態把握に関する研究(21KC1003)

総合研究報告書

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 | 清水英徳               | (岐阜県保健環境研究所 生活科学部) |
| 研究協力者 | 岩木孝晴               | (岐阜県保健環境研究所 生活科学部) |
| 研究協力者 | 細井紀也               | (岐阜県保健環境研究所 生活科学部) |
| 研究協力者 | 伊藤哲朗* <sup>1</sup> | (岐阜県保健環境研究所 生活科学部) |
| 研究協力者 | 田中宏幸* <sup>2</sup> | (岐阜県保健環境研究所 生活科学部) |
| 研究協力者 | 種田靖久               | (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  |
| 研究協力者 | 曾田 翠               | (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  |
| 研究協力者 | 木下智絵               | (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 | 伊藤宏輔               | (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  |
| 研究協力者 | 岩井康晴               | (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  |
| 研究協力者 | 安陪晃ノ介              | (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  |
| 研究協力者 | 嶋田百伽               | (岐阜薬科大学 薬物動態学研究室)  |

\*<sup>1</sup> 現所属：岐阜医療科学大学 生薬学研究室

\*<sup>2</sup> 現所属：岐阜薬科大学 生態機能解析学大講座 免疫生物学研究室

---

【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に関する研究]

[緒言] 近年、合成カンナビノイド (SCs) およびフェンタニルとその類似体の乱用が世界各国で増加しており、薬物動態パラメータの特定および代謝挙動の解明が望まれている。本研究では、薬物動態パラメータの特定を目的として、SCs を用いた *in vitro* 実験から薬物動態パラメータを算出する有用性および薬物動態パラメータに影響を与える因子についての検討を行った。また、代謝挙動の解明を目的として、フェンタニル類似体 (FAs) を用いた位置異性体識別方法の確立および *N*-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較を行った。

[方法] SCs として CUMYL-PINACA および 5F-CUMYL-PINACA を、FAs として FFF、3-PPF および BZF を用いた。 *In vitro-in vivo* 比較 (IVIVC) による、1) より実測に近い薬物動態パラメータ特定の実施、2) FAs の測定法の確立と代謝挙動の解明、3) FAs のフッ素位置異性体識別および、4) ヒト肝ミクロソームを用いた代謝挙動の比較、5) *N*-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較および摂取証明に向けたバイオマーカーの特定を行った。

[結果] 1) では、*in vitro* 実験から算出された推定肝クリアランス (CLH) の推定範囲に *in vivo* 実験から算出された CL<sub>bile</sub> の値が含まれていた。FAs を用いた 2) では、ヒト肝ミクロソームを用いた

---

代謝反応において nor 代謝物、アミド加水分解生成物、一水酸化体の 3 種類の第 I 相代謝物が確認された。3) では、既報を参考に GC-MS の測定条件を設定することで、FFF の 3 種のフッ素位置異性体を分離することができた。4) では、FFF のいずれのフッ素位置異性体においても同様の 3 種類の第 I 相代謝物が推定されたが、代謝物生成量比には異性体間で差がみられた。5) では、N-アシル基の炭素数と水酸化代謝反応との関係性を確認し、摂取証明のためのバイオマーカーを特定した。

[考察] SCs の IVIVC の結果、肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。このことから、脂溶性の高い SCs では血中遊離型分率を算出することが重要であり、これによってさらにヒトでの生体内挙動の推測を正確に行うことができる可能性が示唆された。FAs を用いた代謝実験では、親化合物の半減期が短い化合物では、ヒトにおいても体内からの消失が速やかに起こると考えられ、摂取証明に代謝物の特定が有用であることが示唆された。

[結論] SCs および FAs 測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が可能であることが明らかとなった。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性予測において有用であることが示唆された。今後より多くの SCs および FAs の代謝プロファイルを明らかにすることで、構造代謝関連の理解に貢献できると考えられた。

## 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。

SCs が未だに多く流通する一方、近年フェンタニルおよびフェンタニル類似体 (FAs) の乱用も増加している。フェンタニルは製造が容易で安価であり、またその化学構造を容易に組み替えることが出来るため、非常に多くの類似体が市場に出回っている。また、FAs はその種類により、効力や毒性、法的位置が異なる可能性がある。

本研究では、SCs を用いた *in vitro* 実験から薬物動態パラメータを算出する有用性の検討と薬物動態パラメータに影響する因子についての検討および FAs のフッ素位置異性体識別、並びに代謝挙動の比較を行った。

## 1) SCs の薬物動態パラメータの特定および FAs 測定法の確立と代謝挙動の解明 (1 年目)

本研究では、SCs である CUMYL-PINACA [1-pentyl-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide] および 5F-CUMYL-PINACA [1-(5-fluoropentyl)-N-(2-phenylpropane-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide] の *in vitro-in vivo* 比較 (IVIVC) による、1) より実測に近い薬物動態パラメータ特定の実施、2) フェンタニル類似化合物である *p*-fluorofranylfentanyl (*p*-FFF) の測定方法の確立と *in vitro* 代謝実験の実施を試みた。

1) について、SCs の血中遊離型分率 (unbound factor, fu) についての既報を参考に、より実測値に近いと考えられる *in vitro* 薬物動態パラメータの算出を行った。結果として、脂溶性の高い SCs は fu が小さく、これが *in vitro* 実験と *in vivo* 実験での結果の差異を引き起こしていることが明らかとなった。また、IVIVC の結果、*in vitro* 実験から算出された推定肝クリアランス (CLH) の推定範囲に *in vivo* 実験から算出された CLbile の値が含まれていることから、肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。以上のことから、脂溶性の高い SCs では fu を算出することが重要であり、これによってさらにヒトでの生体内挙動の推



測を正確に行うことができる可能性が示唆された。

2) について、LCMS-IT-TOF、LC-MS/MS を用いて *p*-FFF の測定方法の確立を行った。また、SCs で確立した *in vitro* 実験の方法に一部変更を加えた方法によって、代謝物の検出についても可能であった。このことから、SCs と同様に検出技術の確立とデータの蓄積を行うことで国内での規制に役立つ可能性が示唆された。また *in vitro* 代謝の結果より、3 種の第 I 相代謝物が特定された。さらに、親化合物の半減期が短かったことからヒトにおいても体内からの消失が速やかに起こると考えられ、代謝プロファイル情報が必要となることが明らかとなった。これらの知見は、国内における SCs と同様に FAs を含む危険ドラッグの流通の阻止に資すると考えられる。

## 2) FAs の位置異性体識別およびヒト肝ミクロソームを用いた代謝挙動の比較 (2 年目)

本研究では、FAs として FFF のフッ素位置異性体である *o*-FFF、*m*-FFF、*p*-FFF をモデル化合物とし、1) 親化合物のカラム分離による異性体識別、2) *in vitro* 代謝実験による各異性体の代謝挙動の解明を試みた。

1) について、LC-MS/MS による FFF 位置異性体の分離には C8、C18、PFP、Cholester および  $\pi$ NAP の 5 つのカラムを使用した。いずれのカラムでも位置異性体の完全分離は行えなかった。GC-MS による分離は、既報を参考に測定条件を設定した。その結果、3 種のフッ素位置異性体を分離することができた。このことから、FFF 位置異性体の分離が GC-MS で行えることが明らかになった。

2) について、前年度 *p*-FFF を用いて行った代謝実験と同様に、ヒト肝ミクロソームに FFF 位置異性体を添加し、経時的に採取したサンプルを LCMS-IT-TOF にて測定した。その結果、いずれの異性体においても前年度 *p*-FFF で得られた代謝物と同様の 3 種の第 I 相代謝物が推定されたが、その代謝物生成量比には異性体間で差

がみられた。このことから、FFF 位置異性体はいずれも半減期が短く、摂取証明に代謝物の特定が有用であることが示唆された。

FFF 摂取のバイオマーカーとしては、FFF 由来のフラン環やアニリン環を持つ酸化的 *N*-脱アルキル化体 (nor 体) が有用であると考えられた。3 種の FFF 位置異性体において 3 つの同様な第 I 相代謝物が推定されたが、異性体間で代謝物の生成量や保持時間に差がみられたことから、それらを組み合わせることで、代謝物の情報を用いて FFF 位置異性体を識別できる可能性が示唆された。これらの知見は、国内における FAs を含む危険ドラッグの流通の阻止に資すると考えられる。

## 3) FAs の *N*-アシル基の炭素数と水酸化代謝反応との関係性および摂取証明に向けたバイオマーカーの特定 (3 年目)

本研究では、ヒト肝ミクロソームを用いて 3-phenylpropanoylfentanyl (3-PPF) および Benzoylfentanyl (BZF) の *in vitro* 代謝挙動の解明を試みた。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験により、半減期は 3-PPF で  $7.9 \pm 0.5$  min、BZF で  $85.4 \pm 7.2$  min と算出された。3-PPF の代謝物として nor 体、一水酸化体および nor 体の一水酸化体が検出された。一水酸化体は反応開始直後から急速に生成されたが、反応開始 20 分以降その検出強度は減衰した。試験終了時 (120 min) においては、nor 体が最も高い強度で検出された。BZF の代謝物として nor 体、アミド加水分解体、一水酸化体が得られ、いずれも緩徐に生成された。試験終了時 (180 min) においては、nor 体が最も高い強度で検出された。

LCMS-IT-TOF 分析により、両 FAs 代謝物の水酸基の位置を決定することでアミド側鎖の伸長により水酸化反応の反応部位が変化し、より *N*-アシル基で水酸化を受けやすくなることが確認された。よりアミド側鎖の長い 3-PPF は *N*-アシル基の水酸化反応によって速やかに消失することが明らかになった。BZF

は半減期が長いこと、親化合物が摂取証明に利用可能であることが示された。一方で3-PPFの半減期は極めて短く、親化合物の検出は摂取証明に適さないことが示唆された。摂取証明のためのバイオマーカーとしては、3-PPFではnor代謝物が、BZFでは親化合物とnor代謝物が利用可能であることが示唆された。

### 【総括】

SCsおよびFAsの測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が可能であることが明らかとなった。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性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、FAs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

- 1) Ito S, Mori M, Matsuo M, Yamasaki R, Oida Y, Soda M, Kitaichi K: Establishment to measure oxycodone in plasma with liquid chromatography - tandem mass spectrometry. *Neuropsychopharmacol Rep*, 42(3): 299-305, 2022.

#### 2. 学会発表

- 1) 木下智絵, 森川美空, 伊藤宏輔, 曾田翠, 塚本桂, 岩木孝晴, 田中宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸: 合成カンナビノイドの代謝における種差に関する研究. 日本薬剤学会第36年会. Web, 2021年5月13-15日
- 2) 森川美空, 木下智絵, 伊藤宏輔, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 細井紀也, 北市清幸: フェンタニル類似体 Fluorofuranylfenanyl の異性体識別と代謝物の同定に関する研究. 日本薬学会第142年

会. 名古屋, 2022年3月25-28日

- 3) 伊藤宏輔, 森川美空, 岩井康晴, 木下智絵, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 篠田範夫, 北市清幸: フェンタニル類似体の摂取証明に向けた識別法の開発に関する研究. BPCNP4 学会合同年会. 東京, 2022年11月4-6日
- 4) Oida Y, Morikawa M, Itoh K, Iwai K, Iwaki T, Soda M, Shimizu H, Tanaka H, Shinoda N, Kitaichi K: The establishment of the method to differentially identify the isomers of a fentanyl analog, Fluorofuranylfentanyl. 34th CINP World Congress, Montréal, Canada, 2023.5.7-10.
- 5) 岩井康晴, 伊藤宏輔, 森川美空, 木下智絵, 曾田翠, 種田靖久, 北市清幸: フェンタニル類似体 benzoylfentanyl および 3-phenylpropanoylfentanyl の摂取証明に向けた代謝研究. 第53回日本神経精神薬理学会年会. 東京, 2023年9月7-9日

#### 3. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：特になし

実用新案登録：特になし

その他：特になし

令和3～令和5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)  
危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と乱用実態把握に関する研究(21KC1003)

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

大麻を乱用する少年における新たな大麻関連製品、  
危険ドラッグの乱用実態に関する研究

研究分担者 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)  
研究協力者 中島美鈴 (肥前精神医療センター)  
牧草由紀夫 (福岡県保健医療介護部薬務課)  
山口由美子 (福岡県保健医療介護部薬務課)  
平井祥一 (福岡県保健医療介護部薬務課)  
山崎裕宣 (福岡県警察本部生活安全部少年課)  
森 治美 (福岡県警察本部生活安全部少年課)

---

【研究概要】

[研究テーマ: 大麻を乱用する少年における新たな大麻関連製品、危険ドラッグの乱用実態に関する研究]

[緒言] 近年、電子タバコ (ベイパー) で使用するワックスやリキッドタイプの大麻製品 (Vaping Marijuana:以下、大麻ペイプと表記) が押収される事件が増加している背景を受け、本研究では10代の大麻使用少年における大麻ペイプを含むの大麻の使用実態および大麻ペイプ使用者の心理社会的な特徴を明らかにすることを目的とした。

[方法] 福岡県保健医療介護部が実施する大麻支援プログラム (F-CAN) に参加した大麻使用少年のうち、研究参加の同意が得られた20名を研究対象とした。プログラム実施協力機関の担当者による面接および少年による自記式調査により、必要な情報を収集した。

[結果]対象者の85%に過去1年以内の大麻ペイプ使用が認められた。大麻ペイプ使用者は全員が乾燥大麻も併用していた。一方、危険ドラッグを併用していたのは11.8%にとどまった。大麻ペイプを使用する少年は、使用しない少年に比べて、薬物関連問題の重症度 (DAST-20 スコア) が高く (ペイプ群 8.9 点、対照群 4.3 点)、大麻使用日数が多く (ペイプ群 5.0 日、対照群 0.3 日)、過去1年以内にビンジ飲酒を経験している割合が高い傾向がみられたが (ペイプ群 82.4%、対照群 33.3%)、いずれも有意差は検出されなかった。大麻ペイプのメリット・デメリットとしては、「乾燥大麻の喫煙に比べて、少ない手順・準備で使うことができ便利である」というメリットや、「乾燥大麻の喫煙に比べて、値段が高い (単価が高い、電子タバコの器具が高い)」というデメリットを選択する回答が多かった。

[考察] 対象者の85%に大麻ペイプの使用が認められた。この結果は、少年たちの中で、従来の乾燥大麻だけではなく、電子タバコ型の大麻ペイプが広く浸透していることを示唆している。ま

---

---

た、少年たちは、大麻ベープにはメリット・デメリットの両面があることを認識していた。大麻ベープを使用する少年の心理社会的な特徴として、大麻の使用頻度が高い、薬物関連問題の重症度が高い、ビンジ飲酒経験があるといった傾向が確認されたが、有意差を検出することができなかった。これは恐らく、対照群（大麻ベープを使っていない少年）が少ないことによる検出力の問題と考えられる。十分な対象者が確保できなかった背景には、大麻を使用する少年たちの治療動機は決して高くはなく、プログラムにつながりにくい結果となったことが考えられる。

[結論]大麻ベープは、10代の大麻使用少年たちの間で広く浸透していた。高濃度のTHCを含有する大麻ベープ使用者は、非使用者よりも薬物関連問題が高く、大麻の使用頻度が高いなどの傾向がみられるものの、サンプルサイズの影響により有意差は検出できなかった。大麻ベープ使用者の心理社会的な特徴を見出すためには、今後、対象者のさらなるリクルートが必要である。

---

## 緒言

近年、電子タバコ（ベイパー）で使用するワックスやリキッドタイプの大麻製品（Vaping Marijuana:以下、大麻ベープと表記）が押収される事件が増加している。全米の青少年を対象とする薬物調査として知られる Monitoring the Future では、2017年より大麻ベープの使用状況についての調査が始まり、従来の乾燥大麻の使用率を大麻ベープの使用率が上回ったという報告もある。また、大麻ベープ（および電子タバコ）の使用に伴う二次的な急性肺障害の発生が指摘されており、電子タバコまたはベープ製品関連肺障害（E-cigarette- or vaping product-associated lung injury）という言葉も使われるようになった。

大麻ベープに関する先行研究としては、前述したモニタリング調査の他、タバコ製品との併用に関する研究や、使用動機に関する質的研究などが報告されているものの、大麻ベープ使用者の薬物依存の重症度、大麻ベープを選択するメリット、大麻に対する考え・感情・信念といった心理社会的な側面を量的に調べた研究は未だにない。そこで、本研究では10代の大麻使用少年における大麻ベープを含む大麻の使用実態および大麻ベープ使用者の心理社会的な特徴を明らかにすることを目的とした。

### 1) 大麻使用少年を対象とする調査システムの開発（1年目）

1年目は大麻使用少年を対象とする調査システムの開発を行った。精神科医療において大麻を主たる薬物とする依存症患者は全体の1割にも満たず、10代の少年に限定すると、さらにその数は限定的となる。そこで本研究では、福岡県保健医療介護部薬務課（以下、福岡県薬務課と表記）が実施する少年用大麻再乱用防止プログラム（F-CAN）に参加した少年を研究対象として選んだ。

福岡県薬務課は、2021年9月より保護観察所や警察から紹介された大麻使用少年を対象にF-CANを実施し、その効果を検証する事業（少年の大麻乱用対策事業）を実施している。F-CANは、計15回のセッションから構成されるワークブックを用いて、実施協力機関である県警少年課少年サポートセンター（県内5ヶ所）で実施される。少年サポートセンターでは、少年育成指導官（逮捕権を有しない行政職員）が、個別支援の形でF-CANを実施している。研究分担者は、このF-CANの開発に監修者として関与してきた。

本研究では、F-CANで実施された事前アンケートを研究目的として利用する。事前アンケートには、大麻使用に関連する調査項目として、初回使用年齢、大麻の初回使用年齢、過去1年以内の大麻の使用頻度（乾燥大麻、大麻ベープ、大麻成分を含んだ食品）、大麻と飲酒の併用頻度、大麻に対する考え・感情・信念（Marijuana Effect Expectancy Questionnaire: MEEQ-B、6項目）、大麻ベープを選択するメリット・デメリット（7項目）が含まれる。本研究の実施にあたり、主

として大麻パイプを使用する少年は、主として従来の乾燥大麻を使用する少年に比べて、薬物関連問題の重症度が高いという仮説を立て、薬物関連問題の重症度 (DAST-20 スコア) をプライマリーエンドポイントとした。

本研究の実施にあたっては、説明文書を用いて研究対象者に通知し、研究対象者が研究対象になることを拒否できる機会を保障するために、アンケート用紙の冒頭で、研究参加への同意の有無をチェックボックスにて確認した。なお、未成年者に該当する場合、本人および保護者の双方から同意を得た。また、研究開始後に、同意を撤回する場合は、F-CAM 担当者を窓口とし、福岡県薬務課を介して、研究責任者に報告する流れとした。本研究の研究計画書は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得た (承認番号 A2021-124)。

## 2) 大麻パイプを含む大麻の使用実態および大麻パイプ使用者の心理社会的な特徴 (2~3 年目)

2~3 年目は、F-CAN につながった大麻使用少年を対象に研究リクルートを行った。2021 年 9 月から 2024 年 1 月までの間に、計 25 名の大麻使用少年が F-CAN への参加申込みを行った。このうち、選択基準を満たす 20 名より研究参加の同意を得た (同意取得率 80%)。本研究ではこの 20 名を分析対象者とした。

対象者の平均年齢は 16.9 歳、性別は男性 50%、女性 45%、その他 5%であった。事前アンケート実施時に学校に在籍していたのは全体 35%であり、65%は学校に在籍していなかった。一方、対象者の 55%は何らかの仕事に従事していた。

過去 1 年以内の大麻使用状況は、乾燥大麻 (100%)、大麻パイプ (85%)、大麻食品 (20%)、大麻樹脂 (15%) であった。大麻パイプ使用者は全員が乾燥大麻も併用していた。一方、危険ドラッグを併用していたのは 11.8%にとどまった。

大麻に対する考え・感情・信念を評価する MEEQ-B の結果としては、「大麻は、人をより創

造的に感じさせ、物事をいつもと異なった形で認識させる (音楽の聞こえ方が違う、物事がより面白く見える)」という項目に対して全体の 85%の対象者が「とてもそう思う」と回答した。また、「大麻は、人の体に影響し、ある欲求 (空腹になる、口が乾く、笑いが止まらなくなる) を引き起こす。」という項目に対して全体の 75%の対象者が「とてもそう思う」と回答した。

大麻パイプを使用する少年は、使用しない少年に比べて、薬物関連問題の重症度 (DAST-20 スコア) が高く (パイプ群 8.9 点、対照群 4.3 点)、大麻使用日数が多く (パイプ群 5.0 日、対照群 0.3 日)、過去 1 年以内にビンジ飲酒を経験している割合が高い傾向がみられたが (パイプ群 82.4%、対照群 33.3%)、いずれも有意差は検出されなかった。大麻パイプのメリット・デメリットとしては、「乾燥大麻の喫煙に比べて、少ない手順・準備で使うことができ便利である」というメリットや、「乾燥大麻の喫煙に比べて、値段が高い (単価が高い、電子タバコの器具が高い)」というデメリットを選択する回答が多かった。

### 【総括】

大麻パイプは、10 代の大麻使用少年たちの間で広く浸透していた。大麻パイプを使用する少年の心理社会的な特徴として、大麻の使用頻度が高い、薬物関連問題の重症度が高い、ビンジ飲酒経験があるといった傾向が確認されたが、有意差を検出することができなかった。これは恐らく、対照群 (大麻パイプを使っていない少年) が少ないことによる検出力の問題と考えられる。十分な対象者が確保できなかった背景には、大麻を使用する少年たちの治療動機は決して高くはなく、プログラムにつながりにくい結果となったことが考えられる。大麻パイプ使用者の心理社会的な特徴を見出すためには、今後、対象者のさらなるリクルートが必要である。

### 【研究業績】

## 1. 論文発表

- 1) Shimane T, Inoura S, and Matsumoto T: Proposed indicators for Sustainable Development Goals (SDGs) in drug abuse fields based on national data in Japan. Journal of the National Institute of Public Health 70(3): 252-261, 2021.
- 2) 嶋根卓也: SMARPP-24 物質使用障害治療プログラム [改訂版] 集団療法ワークブック (監修: 松本俊彦, 今村扶美, 近藤あゆみ), 金剛出版, 東京, 2022.
- 3) 嶋根卓也: 大麻を使う若者たちとのコミュニケーションー有効な、有効ではない予防教育ー. 刑政 134(7): 38-49, 2023.
- 4) 嶋根卓也: 薬物問題の現状と課題ー疫学と国の対策ー. II アディクション各論ー1. 物質使用症, 精神科治療学第 38 巻増刊号: 78-83, 2023.
- 5) 嶋根卓也: 1 章 物質使用症群 物質使用症の疫学 薬物使用. 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床) (樋口進 編), 中山書店, 東京, pp24-40, 2023.
- 6) 嶋根卓也: Topics 大麻合法化とその影響. 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床) (樋口進 編), 中山書店, 東京, pp161-169, 2023.
- 7) 嶋根卓也: 日本における薬物依存の現状. 第 10 章 10.1 薬物依存, アルコール・薬物・ギャンブル・ゲームの依存ケアサポート (樋口進 監修), 講談社, 東京, pp122-135, 2023.

## 2. 学会発表

- 1) Shimane T: Understanding and support for marijuana using youth in Japan. 2021 International symposium on prevention and counseling of drug abuse for juveniles, Ministry of education, Republic of China (Taiwan), 2021.11.11-12.
- 2) Shimane T, Kodama T: SDG3.5 Indicators for prevention and treatment

of substance abuse in Japan. The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Public Health, Tokyo (web), 2021.12. 21-23.

- 3) Shimane T, Funada M, Tomiyama K, Matsumoto T: Increase in Abuse of Over-the-counter Drugs Including Opioids Such as Dihydrocodeine in Japan. The 2nd International Forum on Drug Policy, Shanghai, China(Online), 2022. 8.4. (Best Paper Award)
- 4) Shimane T: Understanding and support for marijuana using youth in Japan. 2022 Drug Control Cross-network Innovation as Scientific and Technological Intelligence Drug Prevention Achievements Publication and International Symposium, Taiwan(Online), 2022.11.4.
- 5) Nakashima M, Kodama N, Mori H, Shimane T: Development of juvenile cannabis relapse prevention program (F-CAN) focusing on communication skills with familiar people. 10th World Congress of Cognitive and Behavior Therapies. Soul, 2023.6.1.
- 6) 嶋根卓也: 高校生における大麻使用状況と大麻使用少年の心理社会的特徴: 薬物使用と生活に関する全国高校生調査 2018 より. シンポジウム 13 大麻使用少年の理解とサポート(1). 2022 年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 宮城 (オンライン), 2022.9.10.
- 7) 中島美鈴, 児玉臨, 森治美, 嶋根卓也: 身近な人とのコミュニケーションスキルに焦点づけた少年用大麻再乱用防止プログラムの作成 (1). 第 22 回認知療法・認知行動療法学会, 東京, 2022.11.12.

## 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

3年間の研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                        | 巻号    | ページ     | 出版年  |
|--|--|-----------------------------|-------|---------|------|
| 船田正彦, 富山健一   | 大麻規制の現状と課題.  | 都薬雑誌                        | 43    | 4-7     | 2021 |
| Tomiyama KI,<br>Funada M.  | Synthetic cannabinoid CP-55,940 induces apoptosis in a human skeletal muscle model via regulation of CB1 receptors and L-type Ca <sup>2+</sup> channels.         | Arch Toxicol.               | 95(2) | 617-630 | 2021 |
| 船田正彦   | 危険ドラッグの依存性.  | 精神科                         | 41    | 239-247 | 2022 |
| 船田正彦   | 海外の大麻規制変遷から考える国内の大麻規制再構築の意義.   | 医薬品医療機器<br>レギュラトリー<br>サイエンス | 54    | 36-42   | 2023 |
| Yuyama M, Misawa<br>T, Demizu Y, Kanaya<br>T, Kurihara M   | Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton  | Results in<br>Chemistry     | 3     | 100124  | 2021 |
| Moriya S, Shibasaki H,<br>Kohara M, Kuwata K,<br>Imamura Y, Demizu Y,<br>Kurihara M, Kittaka<br>A, Sugiyama T, | Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue,   | Bioorg Med Chem<br>Lett     | 39    | 127850  | 2021 |
| Yuyama M, Ito T, Arai<br>Y, Kadowaki Y,<br>Iiyama, N, Keino A,<br>Hiraoka Y, Kanaya T,<br>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             | 68    | 773-778 | 2020 |
| Moriya S, Yoneta Y,<br>Kuwata K, Imamura Y,<br>Demizu Y, Kurihara M,<br>Kittaka A, Sugiyama T                  | PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA   | Peptide Science<br>2021     | 2022  | 111-112 | 2022 |
| Yuyama M, Misawa T,<br>Demizu Y, Kanaya T,<br>Kurihara M.  | Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton  | Results in<br>Chemistry     | 3     | 100124  | 2021 |
| Moriya S, Shibasaki H,<br>Kohara M, Kuwata K,<br>Imamura Y, Demizu Y,<br>Kurihara M, Kittaka A,<br>Sugiyama T: | Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue:   | Bioorg Med Chem<br>Lett.    | 39    | 127850  | 2021 |



|   |  |                       |           |                         |      |
|---|--|-----------------------|-----------|-------------------------|------|
| Moriya S, Funaki K, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T.  | Synthesis and properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.   | Bioorg Med Chem Lett. | 2023      | May 15;88:129-287.      | 2023 |
| Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.   | Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetra-azacyclo-tetra-decane-κ4 N)zinc(II) methanol monosolvate.   | IUCrdata              | 2022      | Aug 31;7(Pt 8):x220854. | 2022 |
| 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               | 156 (1)   | 14-20                   | 2021 |
| 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               | 156 (2)   | 76-80                   | 2021 |
| 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     | 75 (2)    | 153-167                 | 2021 |
| Isooka, N., Miyazaki, I. and Asanuma, M.  | Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease. | Acta Med. Okayama     | 75 (5)    | 549-556                 | 2021 |
| Asanuma, M. and Miyazaki, I.  | Glutathione and related molecules in parkinsonism.   | Int. J. Mol. Sci.     | 22 (16)   | 8689                    | 2021 |
| 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          | 106 (5-6) | 286-293                 | 2021 |
| Masai, K., Kuroda, K., Isooka, N., Kikuoka, R., Murakami, S., Kamimai, S., Wang, D., Liu, K., Miyazaki, I., Nishibori, M. and Asanuma, M. | Neuroprotective effects of anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity.                              | Neurotox. Res.        | 39 (5)    | 1511-1523               | 2021 |
| Tabuchi, H., Kitamura, Y., Ushio, S., Kan, S., Wada, Y., Sumiyoshi, Y., Izushi, Y., Miyazaki,   | Influence of 5-HT2A receptor function on anxiety-like behavior induced by a combination treatment with doxorubicin and   | Psychopharmacology    | 238       | 3607-3614               | 2021 |

|  |   |  |         |         |      |
|--|---|--|---------|---------|------|
| I., Asanuma, M. and Sendo, T.  | cyclophosphamide in rats.   |  |         |         |      |
| Imafuku, F., Miyazaki, I., Sun, J., Kamimai, S., Shimizu, T., Toyota, T., Okamoto, Y., Isooka, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M. | Central and enteric neuroprotective effects by Eucommia ulmoides extracts on neurodegeneration in rotenone-induced parkinsonian mouse.      | Acta Med. Okayama                                  | 76 (4)  | 373-383 | 2022 |
| Miyazaki, I. and Asanuma, M.   | Multifunctional Metallothioneins as a Target for Neuroprotection in Parkinson's Disease.  | Antioxidants                                       | 12 (4)  | 894     | 2023 |
| Murata, H., Phoo, M.T.Z., Ochi, T., Tomonobu, N., Yamamoto, K., Kinoshita, R., Miyazaki, I., Nishibori, M., Asanuma, M. and Sakaguchi, M.    | Phosphorylated SARM1 is involved in the pathological process of rotenone-induced neurodegeneration.   | J. Biochem.  | 174 (6) | 533-548 | 2023 |
| Masai, K., Nakayama, Y., Shin, K., Sugahara, C., Miyazaki, I., Yasuhara, T., Date, I. and Asanuma, M.  | Neurogenesis impairment with glial activation in the hippocampus-connected regions of intracerebroventricular streptozotocin-injected mice. | Neurosci. Lett.                                    | 820     | 137598  | 2024 |
| Ito S, Mori M, Matsuo M, Yamasaki R, Oida Y, Soda M, Kitaichi K  | Establishment to measure oxycodone in plasma with liquid chromatography-tandem mass spectrometry.   | Neuropsychopharmacol Rep                           | 42      | 299-305 | 2022 |
| Shimane T, Inoura S, and Matsumoto T:  | Proposed indicators for Sustainable Development Goals (SDGs) in drug abuse fields based on national data in Japan.                          | Journal of the National Institute of Public Health | 70(3)   | 252-261 | 2021 |
| 嶋根卓也   | SMARPP-24物質使用障害治療プログラム, 第12回マリファナの真実 (監修: 松本俊彦, 今村扶美, 近藤あゆみ)  | 金剛出版   |         | 96-103  | 2022 |
| 嶋根卓也   | 大麻を使う若者たちとのコミュニケーションー有効な、有効ではない予防教育ー  | 刑政   | 134(7)  | 38-49   | 2023 |
| 嶋根卓也   | 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床), 1章 物質使用症群 物質使用症の疫学 薬物使用 (樋口進 編),   | 中山書店   |         | 24-40   | 2023 |

|   |  |                          |         |                                   |      |
|---|--|--------------------------|---------|-----------------------------------|------|
| 嶋根卓也  | 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床),<br>Topics 大麻合法化とその影響  | 中山書店                     |         | 161-169                           | 2023 |
| 嶋根卓也  | 薬物問題の現状と課題ー疫学と<br>国の対策ー. IIアディクション各<br>論ー1.物質使用症   | 精神科治療学                   | 38      | 78-83                             | 2023 |
| Moriya S, Funaki K,<br>Demizu Y, Kurihara M,<br>Kittaka A, Sugiyama T.  | Synthesis and properties of PNA<br>containing a dicationic nucleobase<br>based on N4-benzoylated cytosine.   | Bioorg Med<br>Chem Lett. | 2023    | May<br>15;88:129<br>287.          | 2023 |
| Ichimaru Y, Kato K,<br>Kurihara M, Jin W,<br>Koike T, Kurosaki H.   | Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetra-aza-<br>cyclo-tetra-decane-κ4 N)zinc(II)<br>methanol monosolvate.   | IUCrdata                 | 2022    | Aug<br>31;7(Pt<br>8):x22085<br>4. | 2022 |
| Moriya S, Yoneta Y,<br>Kuwata K, Imamura Y,<br>Demizu Y, Kurihara M,<br>Kittaka A, Sugiyama T.  | PreQ1 Facilitates DNA Strand<br>Invasion by PNA.   | Peptide Science<br>2021  | 2022    | 111-112                           | 2022 |
| Miyazaki, I. and<br><u>Asanuma, M.</u>  | Multifunctional Metallothioneins as<br>a Target for Neuroprotection in<br>Parkinson's Disease.   | Antioxidants             | 12 (4)  | 894                               | 2023 |
| Murata, H., Phoo,<br>M.T.Z., Ochi, T.,<br>Tomonobu, N.,<br>Yamamoto, K.,<br>Kinoshita, R.,<br>Miyazaki, I., Nishibori,<br>M., <u>Asanuma, M.</u> and<br>Sakaguchi, M. | Phosphorylated SARM1 is involved<br>in the pathological process of<br>rotenone-induced<br>neurodegeneration.   | J. Biochem.              | 174 (6) | 533-548                           | 2023 |
| Masai, K., Nakayama,<br>Y., Shin, K., Sugahara,<br>C., Miyazaki, I.,<br>Yasuhara, T., Date, I.<br>and <u>Asanuma, M.</u>  | Neurogenesis impairment with glial<br>activation in the hippocampus-<br>connected regions of<br>intracerebroventricular<br>streptozotocin-injected mice. | Neurosci. Lett.          | 820     | 137598                            | 2024 |
| <u>嶋根卓也</u>   | 大麻を使う若者たちとのコミュニ<br>ケーションー有効な、有効で<br>はない予防教育ー   | 刑政                       | 134(7)  | 38-49                             | 2023 |
| <u>嶋根卓也</u>   | 薬物問題の現状と課題ー疫学と<br>国の対策ー. IIアディクション<br>各論ー1. 物質使用症  | 精神科治療学                   | 38      | 78-83                             | 2023 |