

令和7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)

精神活性物質の化学構造に基づく
乱用危険性予測に関する研究

課題番号：(23KC1002)

総括研究報告書
分担研究報告書

令和8年3月

研究代表者：船田正彦

目 次

令和7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: 23KC1002)

精神活性物質の化学構造に基づく 乱用危険性予測に関する研究

I. 令和7年度 総括研究報告書		
船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)	-----	1
II. 令和7年度 分担研究報告書		
研究-1: 細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究	-----	13
船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)		
研究-2: 危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究	-----	25
高橋秀依 (東京理科大学 薬学部)		
研究-3: ヒト iPS 細胞より作成した機能的神経細胞を用いた危険ドラッグ の有害作用の評価	-----	33
富山健一 (国立精神・神経医療研究センター 薬物依存研究部)		
研究-4: コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測	-----	44
栗原正明 (湘南医療大学 薬学部)		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	48

令和7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)
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

総括研究報告書

精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究

研究代表者 船田正彦
(湘南医療大学 薬学部 教授)

【研究要旨】

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。国内においても、半合成カンナビノイドを含む「大麻グミ」による健康被害やLSD誘導体を含む製品使用による飛び降り事故などが発生しており、深刻な状況である。米国では新規の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継続しており、「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。オピオイド化合物については薬物依存性の問題も深刻であることから、新規オピオイド化合物の検出と有害作用を迅速に推測するための評価方法を確立することは重要な課題となっている。一方、合成カンナビノイドおよびオピオイド化合物に加えて、幻覚作用を示すLSD誘導体およびセロトニン受容体作用薬なども登場しており、標準品として危険ドラッグのライブラリーを作製し、有害作用の評価や機器分析による微量分析法について検討することが急務である。

本研究では、LSD誘導体の検出と作用強度を予測するための受容体発現細胞の樹立と薬物検出器の作製を実施した。同様に、iPS細胞由来のヒト培養神経細胞を使用して危険ドラッグの細胞毒性評価およびドパミン遊離機能解析を行い、樹立安定細胞株とヒト神経細胞との毒性発現の比較を行い、培養細胞使用の妥当性を検証した。更に、検出の機動性を高める目的で、持ち運び可能な細胞利用による薬物検出器の作製を実施した。また、コンピュータシミュレーションによるLSDの活性予測に関する検討も行った。また、危険ドラッグの化合物ライブラリーを作製し、機器分析による微量分析法について検討した。

【研究-1：細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究】

本研究では、LSD誘導体の薬理学的特性評価と検出および作用強度を予測するための細胞樹立を試みた。更に、検出の機動性を高める目的で、持ち運び可能な細胞利用による薬物検出器の有用性を検証した。LSD誘導体(1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C)について、セロトニン受容体発現細胞を利用した薬理作用解析および小型蛍光検出器での薬物検出の可否について検討した。さらに、行動解析によるデータとの関連性についても検討した。セロトニン受容体の活性強度に関する評価細胞の構築に関しては、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞にカルシウムセンサータンパク質GCaMPを導入して、自立蛍光検出細胞となるCHO-5HT_{2A}-GCaMP細胞を構築した。本細胞を利用して、LSD誘導体の5HT_{2A}受容体活性について解析した。その結果、5HT_{2A}受容体活性化の強度は、LSD-A>LSD-C>LSD-B>1V-LSD>1T-LSD>1cP-LSDであった。次に、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で作製した、持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を確認

した。量販型の8連型PCRチューブを利用して、CHO-5HT_{2A}-GCaMP細胞を培養した。チューブ内へLSD誘導体を添加したところ、すべての薬物において蛍光発光を検出することが可能であり、据え置き型の大型蛍光検出器と同様の結果となった。小型蛍光検出器によるLSD誘導体の薬物検出に関して、細胞の培養法、検出のためのプロトコールを作成することができた。行動薬理学解析では、LSD誘導体によりHead-twitch response (HTR)が誘発され、HTR発現強度はLSD-A>LSD-B>LSD-C>1cP-LSD>1T-LSD>1V-LSDであった。LSD誘導体によるHTRの発現において、5-HT_{2A}受容体の関与が示唆された。このように細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。以上の結果から、薬物が作用する受容体の発現細胞は、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。また、小型検出器の利用により、省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

[研究-2：危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究]

中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用を有すると予想される様々な化合物のうち、特にフェンタニルとLSDに注目し、未規制なそれらの誘導体を化学合成し、ライブラリー化を進めた。合成した化合物については、共同研究者と協働し、薬理作用や毒性を検討した。フェンタニル誘導体については、すでに軸不斉を表出させた誘導体の中にエナンチオマーの一方がオピオイド μ 受容体作動活性、もう一方がアンタゴニスト活性を示すものが見ついている。今年度は、軸不斉の有無及びフェネチル部位について異なる様々なフェンタニル誘導体を合成し、共同研究者に薬理活性を調べていただいた。このような構造活性相関研究によってすでに200種類を超える化合物をライブラリー化することができ、活性を示すために重要な構造を推定することもできた。LSDの誘導体については、引き続き合成を続け、置換基が異なるLSD誘導体4種を新たに合成し、共同研究者に提供した。フェンタニル誘導体については、アニリノ基がアミド部位に対してねじれることがアンタゴニスト活性発現の鍵になると推察されているが、アニリノ基の置換基によっては作動活性が強まるものもあり、詳細な検討がさらに必要である。また、LSD誘導体については、遮光を必要とすること、インドールのN-アロイル化体は塩基性条件下で脱保護されやすいことから、やや不安定であることがわかった。また、薬理活性については3級アミンの置換基により、活性が異なることが明らかとなった。特に、N-アロイル化体については、創薬で用いられるプロドラッグを意識した分子設計であるとも予想され、このような高度な創薬の手法を用いた危険ドラッグが市中に流通していることは危険な状況である。将来にわたって十分に備える必要がある。

[研究-3：ヒトiPS細胞より作成した機能的神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用の評価]

危険ドラッグとして流通する麻薬類似物質や覚醒剤類似物質の中枢神経作用や報酬効果は、主として動物を用いた行動薬理学的手法により解析されてきた。一方、ヒトを想定した危険ドラッグの有害作用評価法は十分に確立されていない。そこで本研究では、ドパミンおよびセロトニン神経を標的とした培養神経細胞系を用い、危険ドラッグの薬理作用評価法について検討した。ドパミン神経系の評価にはヒトiPS細胞由来ドパミン神経細胞を用い、セロトニン神経系にはラット由来raphe領域初代培養を用いた。覚醒剤methamphetamine (METH) および合成カチノン α -PVP、MDPVを用いて、神経細胞毒性、DAT取込み阻害作用およびドパミン遊離作用を評価した。また、セロトニン神経系ではSERT取込み阻害作用およびセロトニン遊離作用を検討した。METHおよび合成カチノンはいずれも濃度依存的な神経細胞数の減少を示し、DAT取込み阻害作用が認められた。ドパミ

ン遊離作用は METH においてのみ有意な増加が確認され、合成カチノンでは認められなかった。ラット由来 raphe 領域培養では TPH2 陽性細胞が確認され、fluoxetine 処理によりセロトニン遊離の増加が認められた。

[研究-4: コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測]

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世界的に流通量が多い LSD とその LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、LSD 誘導体の QSAR 解析を行った。パブリック web-accessible database である "BindingDB" から得た、ヒトの 5-HT_{2A} に対する活性値が登録されているリガンド情報をデータベース化し、フィンガープリント類似検索によって、LSD との類似度が 0.7 以上の化合物セットを抽出し、そのうち LSD と同じ立体配置のエルゴリン骨格をもつ 25 化合物 (LSD を含む) をトレーニングセットとして、QSAR 解析を行った。得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体 (6 位窒素の置換基 16 種、8β 位のカルボキシ基誘導体 12 種を組み合わせた計 192 種; LSD を含む) の活性を予測したところ、エルゴリン骨格の 6 位窒素に hexyl 基のような脂肪鎖が結合している群や、phenylethyl 基が結合している群は、特に活性が高い傾向が認められた。そのほかにも、得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ、AL-LAD と、同等かそれ以上の活性を示す可能性が示唆された。

結論: (1) 本研究では、LSD 誘導体の検出用細胞として CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞の樹立ならびに細胞と小型蛍光検出器での薬物検出が可能であることを確認した。本細胞は LSD 誘導体に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出用に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、機動性の向上と省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。(2) 本研究では、フェンタニル誘導体及び LSD 誘導体を化学合成し、標準品として提供できる化合物ライブラリー化することができた。フェンタニル誘導体については、これまで合成した化合物が合計で 200 種を超え、アゴニスト、アンタゴニストの標準品として提供できる化合物ライブラリーを拡充することができた。加えて、構造活性相関研究により、化学構造と活性の相関性を示すことができた。LSD 誘導体は 8 種の合成ルートを確立した。フェンタニルや LSD の薬理活性や毒性発現を明らかにするうえで非常に興味深く、今後のこの分野の発展に重要な情報となる。(3) 本研究では、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞およびラット由来 raphe 領域神経培養を用いて、危険ドラッグおよび覚醒剤のモノアミン神経系に対する作用を in vitro で評価した。その結果、METH および合成カチノンは神経細胞毒性および DAT 取込み阻害作用を示し、さらに METH においてはドパミン遊離の有意な増加が確認された。本研究で用いた培養神経細胞系は、危険ドラッグのモノアミン神経系に対する薬理作用および神経毒性を評価する in vitro スクリーニング系として有用である可能性が示された。引き続き、危険ドラッグの有害作用の評価に適したヒト由来ドパミン神経細胞の培養条件等を検証していくことで、神経毒性だけでなく薬物の薬理作用に基づく機能評価にも動物由来細胞や動物実験の代替手法として応用可能であると考えられる。(4) コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測により、LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定した LSD 誘導体の QSAR 解析を行った。QSAR 解析には、5-HT_{2A} に対する活性値が明らかになっている LSD とその誘導体計 25 化合物を使用した。得られた QSAR 式 (Eq. 1) には、van der Waals 表面積に関連する記述子が 3 つ (Q_VSA_FNEG, Q_VSA_POL, vsa_acc) と、結合長に関する記述子が 1 つ (b_maxllen) 含まれており、その決定係数 R² は 0.8042 と良好であった。Eq. 1 を利用して、包括指定を想定した LSD 誘導体 192 化合物の活性予測を行ったところ、得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ、AL-LAD と、同等かそれ

以上の活性を示す可能性が示唆された。今後、活性予測値が高いもの／低いものをいくつか合成し、活性値の実験値を得て、検証、QSAR 式の最適化を行うことで、包括指定への活用を検討できる結果が得られた。

本研究成果から、危険ドラッグである LSD 誘導体について、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利用が期待できる。また、本研究で合成を進めたフェンタニルの化合物および LSD 誘導体の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。また、活性未知の誘導体のマトリックスを作成するために、QSAR によって活性予測を行うにあたり、活性が既知の類縁体のデータが必要である。文献、実験等より活性既知のデータの収集が重要である。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。本研究より得られるデータを利用して、危険ドラッグの包括的危険予測のために誘導体のマトリックス作成の精度を上げていく予定である。

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：高橋秀依

東京理科大学 薬学部 教授

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 室長

栗原正明

湘南医療大学 薬学部 教授

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。

国内の最近の問題としては、半合成カンナビノイドを含む「大麻グミ」による健康被害や LSD 誘導体を含む製品使用による飛び降り事故などが発生しており、深刻な状況である。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、

A. 研究目的

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

「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、100種類を超える新規のフェンタニル誘導体がリストアップされている。オピオイド化合物については薬物依存性の問題も深刻であることから、新規オピオイド化合物の検出と有害作用を迅速に推測するための評価方法を確立することは重要な課題となっている。合成カンナビノイドおよびオピオイド化合物に加えて、幻覚作用を示す LSD 誘導体およびセロトニン受容体作用薬なども登場しており、標準品として危険ドラッグのライブラリーを作製し、有害作用の評価や機器分析による微量分析法について検討することが急務である。

同様に、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。同様に、引き続き新しい危険ドラッグが登場するなか、標準品として危険ドラッグのライブラリーを作製し、有害作用の評価や機器分析による微量分析法について検討することが急務である。

本研究では、危険ドラッグが作用する薬物受容体等の機能タンパク質に着目し、危険ドラッグ検出用細胞を作製ならびに持ち運び可能な小型検出機器の開発を目的とした。本年度は、細胞を用いて LSD 誘導体の作用および検出用の細胞を作出するため、樹立安定株である CHO 細胞を利用して、ヒト-セロトニン 5HT_{2A} 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞を構築した。近年の流通が問題となっている催幻覚作用を有する LSD 誘導体の評価を行った。また、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で、持ち運び可能な小型蛍光検出器の作製を試みた。また、危険ドラッグの化

合物ライブラリーを作製し、機器分析による微量分析を行い、化合物ごとにデータベースを作成した。

危険ドラッグ規制において、その化学構造に着目して、置換基のバリエーションと活性の関連性を精査することで、一括で複数の化合物を規制する「包括指定」は広範囲の規制が可能になるため効果的である。危険ドラッグをターゲットとして、包括指定に資する科学的データを収集し、その妥当性を検証することが重要となる。そのために、コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測が必須となる。本研究では、危険ドラッグの化学構造に着目して、物質の中樞作用および細胞毒性の発現を予測するための評価システムを構築する。QSAR (定量的構造活性相関) を利用して、動物の行動薬理学的実験や培養細胞実験から得られる有害作用データと化学構造との相関性を検証する。ターゲットとする危険ドラッグは、世界的に流通量が多い LSD とその LSD 誘導体とした。

危険ドラッグとして流通する麻薬類似物質の中樞神経作用や報酬効果などは、動物を用いた行動薬理学的な解析方法によって評価が可能となっている。一方で、ヒトに対する危険ドラッグの薬理(有害)作用の評価方法についてはまだ確立していない。特に、多数の薬物を一斉に評価する必要がある場合、ヒト由来の機能的培養細胞を用いた薬物スクリーニング法は、薬理作用や毒性の強度比較を同一条件下で迅速に実施することが可能である。そこで、本研究では、ヒト由来 iPS 細胞よりドパミン神経を誘導し、市販の樹立されたヒト由来ドパミン神経細胞と比較しながら、細胞の機能的応答または毒性発現を指標とする危険ドラッグの新しい有害作用評価方法の検討をする。

B. 各研究の目的、方法、結果

[研究-1: 細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究]

船田正彦
湘南医療大学 薬学部 教授

本研究では、LSD 誘導体(1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C)について、セロトニン受容体発現細胞を利用した薬理作用解析および小型蛍光検出器での薬物検出の可否について検討した。さらに、行動解析によるデータとの関連性についても検討した。セロトニン受容体の活性強度に関する評価細胞の構築に関しては、CHO-5HT_{2A} 受容体発現細胞にカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞を構築した。本細胞を利用して、LSD 誘導体の受容体活性を評価した。その結果、5HT_{2A} 受容体活性化の強度は、LSD-A > LSD-C > LSD-B > 1V-LSD > 1T-LSD > 1cP-LSD であった。次に、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で作製した、持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を確認した。量販型の 8 連型 PCR チューブを利用して、CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞を培養した。チューブ内へ LSD 誘導体を添加したところ、すべての薬物において蛍光発光を検出することが可能であり、蛍光発光を検出することが可能であり、据え置き型の大型蛍光検出器と同様の結果となった。小型蛍光検出器による LSD 誘導体の薬物検出に関して、細胞の培養法、検出のためのプロトコールを作成することができた。行動薬理学解析では、LSD 誘導体により Head-twitch response (HTR)が誘発され、HTR 発現強度は LSD-A > LSD-B > LSD-C > 1cP-LSD > 1T-LSD > 1V-LSD であった。LSD 誘導体による HTR の発現において、5-HT_{2A} 受容体の関与が示唆された。

[研究-2: 危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究]

高橋秀依
東京理科大学 薬学部 教授

本研究では、精神活性化作用を有する様々な化合物の中から、フェンタニル、及び、LSD について誘導体を化学合成し、ライブラリー化することをめざした。フェンタニルについては、化学構造を様々に変換し、200 種を超えるフェンタニル誘導体を合成し、一部を研究代表者に供与し、生物活性を検討していただいた。その結果、アニリノ部位のベンゼン環とアミド平面がねじれることが μ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を示す鍵であることが強く示唆された。また、アシル基をアルカノイル基にするとアゴニスト活性になることなど、構造活性相関研究によって有益な情報を多く得ることができた。また、アニリノ基のベンゼン環上のメチル置換基の位置を変えることによって作動活性が拮抗活性に変化するなど、非常に精緻な分子設計が必要であることもわかった。検討の過程で見出された軸不斉異性体の一方がアゴニスト活性を示し、もう一方がアンタゴニスト活性を示す化合物については、計算化学を用いてそれぞれの軸不斉異性体の絶対配置を決定しようとした。同時に X 線結晶構造解析も試みたが、計算化学による検討結果と、X 線結晶構造解析の結果が異なることが明らかになった。つまり、計算化学が誤った結果を与えたと考えられ、その理由を精査し、計算化学において用いた密度汎関数がこの場合は適当でなかったと結論付けられた。密度汎関数の種類は多く、化合物に適切な関数を選択して計算する必要があるとわかった。LSD については、今年度は、インドール部位は無置換であるが、第三級アミドの窒素上の置換基が異なる新規化合物 4 種を加え、8 種の LSD 誘導体について共同研究者に活性測定していただいた。合成にあたって、問題になったのは、LSD の光安定性が低いことであった。昨年度から示唆されていたことではあったが、LSD 誘導体の化学合成では、できる限り遮光をすることが収率向上のために必要である。また、各種の酸との塩形成を検討した結果、酒石酸塩が最適であったが、塩を形成した場合は光安定性が向

上するものの、遮光しないと徐々に分解していくことには変わりがなかった。また、インドールの N-アロイル化体は塩基性条件下で分解することが明らかになった。加えて第 3 級アミンの置換基により、活性が異なることが明らかとなり、この部位の構造活性相関研究を進める必要があると考える。また、活性については、インドールの N-アロイル化体の活性が低いことがわかった。以上、化学合成したフェンタニル誘導体、及び、LSD 誘導体については、化合物ごとに NMR、IR、MS を測定し、データベースを作成した。

[研究-3 : ヒト iPS 細胞より作成した機能的神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用の評価]

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 室長

本研究では、ドパミンおよびセロトニン神経を標的とした培養系を確立し、危険ドラッグの薬理作用評価法について検討した。ドパミン神経系の評価には、ヒト由来ドパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) を使用した。セロトニン神経系については、*in vitro* における評価系に関する情報が限られていることから、セロトニン神経を含有することが報告されているラット由来 raphe 領域初代培養を用い、セロトニン機能の評価が可能か検討した。METH および α -PVP または MDPV を用い、神経細胞毒性、DAT 取込み阻害作用およびドパミン遊離作用を評価した。また、セロトニン機能として SERT 取込み阻害作用およびセロトニン遊離作用について検討した。ヒトドパミン神経細胞に METH、 α -PVP および MDPV を添加したところ、24 時間後にはいずれの化合物においても濃度依存的な神経細胞数の減少が認められた。ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経において、METH、 α -PVP および MDPV の処理により、いずれも有意な DAT 取込み阻害作用が認められた。ドパミン遊離

作用については、1 μ M の METH 処理により有意な増加が確認されたが、合成カチノンでは有意な増加は認められなかった。セロトニン神経系の評価として、セロトニン神経を含有するラット由来 raphe 領域培養を用いた基礎評価を行った。細胞免疫染色の結果、TPH2 陽性細胞が確認され、本培養系がセロトニン神経を含有する共培養系であることが示された。METH および fluoxetine 処理による SERT 取込み阻害作用については抑制傾向が認められた。また、セロトニン遊離については、fluoxetine 処理 24 時間後に有意な増加が認められた。

[研究-4 : コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測]

栗原正明
湘南医療大学 薬学部 教授

本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測を行い、LSD (Fig.A) 誘導体の包括指定を行うことを想定し、LSD 誘導体の QSAR 解析を行った。

パブリック web-accessible database である "BindingDB" から、ヒトの 5-HT_{2A} に対する K_i 値 (nM) が登録されているリガンド情報を抽出し、統合計算化学システム MOE を使用してデータベースを作成した。次いで、フィンガープリント類似検索によって、LSD との類似度が 0.7 以上の化合物セットを抽出し、そのうち LSD と同じ立体配置のエルゴリン骨格をもつ 25 化合物 (LSD を含む) をトレーニングセットとして、 K_i 値の負の常用対数値 (pK_i 値) を導出するための QSAR 解析を行った。得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体の活性を予測し、想定される包括指定の範囲を考察した。Eq. 1 を用いて、LSD 誘導体 (6 位窒素の置換基 16 種、8 β 位のカルボキシ基誘導体 12 種を組み合わせた計 192 種 ; LSD を含む) の pK_i 値を予測した。結果、6 位窒素に hexyl 基のような脂肪鎖が結合している群や、phenylethyl 基が結合している群は、特

に pK_i 値が高い傾向が認められた。

得られた QSAR 式

$$\begin{aligned} \text{Calc. } pK_i &= +9.26566 \\ &+ 9.21285 * Q_VSA_FNEG \\ &- 0.01796 * Q_VSA_POL \\ &+ 0.43839 * b_max1len \\ &- 0.23179 * vsa_acc \\ \text{決定係数 } R^2 &= 0.8042 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 1})$$

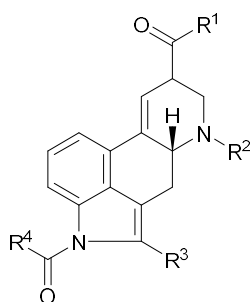


Fig A LSD 誘導体

C. 考 察

1. 細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究

LSD 誘導体の作用および検出用の細胞を作出するため、樹立安定株である CHO 細胞を利用して、ヒト-セロトニン $5HT_{2A}$ 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO- $5HT_{2A}$ -GCaMP 細胞を構築した。LSD 誘導体により、セロトニン $5HT_{2A}$ 受容体作用活性化に基づく蛍光発光が確認された。行動薬理学解析では、LSD 誘導体は Head-twitch response (HTR) を誘発し、この HTR の発現はセロトニン $5-HT_2$ 受容体の関与が示唆された。以上の結果から、受容体発現細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、

行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。一方、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で、持ち運び可能な小型蛍光検出器の検出能を検証した。その結果、本小型検出器で、LSD 誘導体の検出が可能であった。

本研究では、LSD 誘導体の検出用細胞の CHO- $5HT_{2A}$ -GCaMP 細胞の樹立ならびに小型検出の作製に成功した。本細胞は LSD 誘導体に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

2. 危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究

本研究を通じて、構造活性相関研究によってオピオイド μ 受容体アゴニスト活性、アンタゴニスト活性を示すために必要な化学構造について、多くの知見を得ることができたが、いまだに十分とは言えず、更なる検討が必要と思われる。引き続き、立体異性体（ジアステレオマーやエナンチオマー）に配慮した化合物ライブラリーを作製し、供与することにより、より正確な生物活性及び毒性の検討を行えると考ええる。また、LSD 誘導体については、酒石酸塩にすることにより、安定化されることがわかった。一方で、N-アロイル化体は比較的安定性が低いこと、第3級アミンの置換基により、活性が異なることがわかり、この部位の構造活性相関研究を進める必要があると考える。市中に流通している LSD 誘導体は実際に使用されるとき、その構造がどの程度保たれるのか不明であり、純度が低下していることを考慮すべきと考える。特に、N-アロイル化体については、創薬で用いられるプロドラッグを意識した分子設計であるとも予想される。つまり、体内への吸収を高め、体内において酵素反応によって活性本体であ

る LSD に変化して中枢作用をより強力に示す可能性がある。このような高度な創薬の手法を用いた危険ドラッグが市中に流通していることを鑑み、十分に備える必要がある。

3. ヒト iPS 細胞より作成した機能的神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用の評価

iCell® DopaNeurons を用いた神経細胞毒性評価では、既報のマウス forebrain 由来神経培養系と同様に、ドパミン神経系を標的とする薬物の毒性評価が可能であることが確認された。また、METH や合成カチノンの標的である DAT に対する取込み阻害作用が認められ、さらに METH によるドパミン遊離促進作用も確認されたことから、本細胞系はヒトを想定した薬理作用評価に適用可能であると考えられる。一方、DAT 取込み阻害作用の評価については、強制発現系の安定発現細胞株の方が感度に優れる可能性がある。したがって今後は、ヒト由来ドパミン神経細胞の培養条件の最適化や、適切な細胞評価系を組み合わせることで、神経毒性評価だけでなく薬理作用に基づく機能評価への応用が期待される。セロトニン神経系については、ラット由来 raphe 領域培養を用いた機能評価を実施した。TPH2 陽性細胞が確認されたことからセロトニン神経を含有する培養系であることは示されたが、SERT 取込み阻害作用およびセロトニン遊離については薬物間で顕著な差は認められなかった。今後は培養条件の最適化を進めるとともに、SERT やセロトニン受容体を標的とする薬物評価系としての有用性について、さらに検証を進める必要がある。

4. コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測

QSAR (定量的構造活性相関) を用いて、LSD 誘導体の活性値を予測することを目的とした。薬物受容体活性予測では、MOEを用いて遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、Eq. 1を

得た。なお、トレーニングセットの化合物数に対して、記述子の数が多くなりすぎると、過学習の恐れがあるため、記述子の数は4つに固定した。使用する記述子の数を変更することで、異なる予測結果が得られる可能性があり、今後の検討課題の1つである。Eq. 1には、van der Waals 表面積に関連する記述子が3つ (Q_VSA_FNEG, Q_VSA_POL, vsa_acc) と、結合長に関する記述子が1つ (b_maxllen) 含まれており、これらの記述子が選択された理由とその妥当性の検証が、2つめの検討課題である。今回想定したLSD誘導体については、一部のみしか K_i の実験値が得られていないため、今後、実験値の収集を進め、予測精度の評価を進める必要がある。

D. 結 論

本研究では、LSD 誘導体の検出用細胞として CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞の樹立ならびに小型蛍光検出器の作製に成功した。受容体発現細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。また、本細胞は LSD 誘導体に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出用に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、機動性の向上と省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

本研究では、フェンタニル誘導体及び、LSD 誘導体の合成を行い、分析データも含む化合物ライブラリーを構築し、生物活性を調べた。特にフェンタニル誘導体については、これまで合成した化合物が合計で 200 種を超え、標準品として提供できる化合物ライブラリーを拡充することができた。加えて、構造活性相関研究により、化学構造と活性の相関性を示すことができた。フェンタニルや LSD の薬理活性や毒性発現を明らかにするうえで非常に興味深く、今後のこの分野の発展に重要な情

報となる。このような化合物ライブラリーは世界に唯一の貴重な化合物ライブラリーである。標準品として麻薬取締部や公的な研究機関からの要望に応じて提供可能であり、危険ドラッグ類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る。また、化合物の分析データも世界的に貴重であり、麻薬取締部等からの要請に応じて提供し、微量分析のために貢献できると考えられる。

本研究では、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞およびラット由来 raphe 領域神経培養を用いて、危険ドラッグおよび覚醒剤のモノアミン神経系に対する作用を *in vitro* で評価した。その結果、METH および合成カチノンは神経細胞毒性および DAT 取込み阻害作用を示し、さらに METH においてはドパミン遊離の有意な増加が確認された。一方、合成カチノンではドパミン遊離は認められなかった。これらの結果は、METH がトランスポーター基質型作用を示すのに対し、合成カチノンが主としてトランスポーター阻害型作用を示すという既知の薬理作用様式と一致するものであった。また、raphe 領域培養では TPH2 陽性細胞が確認され、fluoxetine によりセロトニン遊離の増加が認められた。以上の結果から、本研究で用いた培養神経細胞系は、危険ドラッグのモノアミン神経系に対する薬理作用および神経毒性を評価する *in vitro* スクリーニング系として有用である可能性が示された。

コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測では、LSD 誘導体の包括指定を視野に入れて、想定される LSD 誘導体 192 種の活性を予測した。予測結果については、検討課題もあるものの、得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ、AL-LAD と、同等かそれ以上の活性を示す可能性が示唆されたため、今後、活性予測値が高いもの／低いものをいくつか合成し、 K_i 値の実験値を得て、検証、QSAR 式の最適化を行うことで、包括指定への活用を検討できる結果が得られた。

本研究結果から、危険ドラッグである LSD

誘導体について、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。また、活性未知の誘導体のマトリックスを作成するために、QSAR によって活性予測を行うにあたり、活性が既知の類縁体のデータが必要である。文献、実験等より活性既知のデータの収集が重要である。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。本研究より得られるデータを利用して、危険ドラッグの包括的危険予測のために誘導体のマトリックス作成の精度を上げていく予定である。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグの検出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) Sogawa K, Funada M., Effects of cannabidiol on the viability and neuronal differentiation of human iPS cells. *Toxicol Lett.* 2026 Feb;416:111812. doi: 10.1016/j.toxlet.2025. 111812. Epub 2025 Dec 31.
- 2) Tomiyama KI, Funada M. The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice. *Toxicol*

- Appl Pharmacol. 2025 Jul;500:117361
- 3) Hosoya R, Kitajima K, Sogawa K, Ikegami D, Terajima T, Kato H, Funada M, Kagaya H, Uesawa Y., Principal component analysis of antiseizure medication-induced hostility /aggression and factor analysis of levetiracetam using the food and drug administration adverse event reporting system. *Epilepsy Res.* 2025 Dec;218:107626. doi: 10.1016/j.eplepsyres. 2025.107626. Epub 2025 Jul 21.
 - 4) Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Insight into the axial chirality in benzodiazepines. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, 2025, 83, 119-130.
 - 5) Arita, Hironobu; Tomizawa, Tsukasa; Kikukawa, Shuntaro; Sakata, Haruka; Nishimoto, Mizuha; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Determination of the absolute configuration of 1-(2-amino-3-methylphenyl)ethanol based on the modified Mosher and microcrystal electron diffraction methods. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* 2025, 73, 520-525.
 - 6) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry.* 2025; 7(2): 41.
 - 7) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData.* 2025; 10(5): x250356.
 - 8) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Ssuzuki T, Kurihara M, Ichimaru Y: Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer. *Med Chem Res.* 2025; 35: 105-117.
 - 9) Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T: Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT2A/2C receptor agonists in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025; 45(4): e70075.
 - 10) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明. 定量的構造活性相関(QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2025; 56(5): 408.
- ## 2. 学会発表
- 1) 船田正彦、池上大吾、富山健一「米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状」日本薬学会 第 145 年会（福岡、2025 年 3 月）
 - 2) 船田正彦. 改正大麻取締法の現状: 大麻の医療応用と濫用問題の狭間で. 特別講演 2. 第 18 回日本緩和医療薬学会年会（千葉、2025.6.21.）
 - 3) 船田正彦. 米国における大麻規制の変化と社会的影響. 教育講演. 日本法中毒学会 第 44 年会(山口、2025.6.28.)
 - 4) 船田正彦. 大麻取締法改正の背景と現状. シンポジウム：改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第 146 年会(大阪、2026.3.27)
 - 5) 富山健一、船田正彦. 海外の大麻規制と医療応用の展開-米国を中心とした現状と課題. シンポジウム：改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第 146 年会(大阪、2026.3.27)
 - 6) 曾川 甲子郎、細谷 龍一郎、池上 大悟、加藤 英明、船田 正彦. カンナビジオールの医療応用と細胞毒性評価. シンポジ

- ウム：改正大麻取締法の現状と今後の課題．日本薬学会 第 146 年会（大阪、2026.3.27）
- 7) 富山健一，船田正彦：新規合成オピオイド nitazene 系化合物の薬理学的特性の解析．2025 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（東京、2025.10.24）．
- 8) H. Arita, S. Kikukawa, T. Tomizawa, M. Funada, K. Tomiyama, H. Tabata, K. Nakamura, T. Oshitari, H. Natsugari, H. Takahashi, Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation, International Narcotics Research Conference 2025, A41, Italy, July 2025
- 9) 有田浩暢，菊川俊太郎，富澤宰，坂田遥佳，西本瑞葉，船田正彦，富山健一，橋本勝，田坂友彦，田畑英嗣，中村佳代，忍足鉄太，夏苺英昭，高橋秀依，フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析，第 23 回次世代を担う有機化学シンポジウム，2025 年 5 月
- 10) 有田浩暢，菊川俊太郎，富澤宰，坂田遥佳，西本瑞葉，船田正彦，富山健一，橋本勝，田坂友彦，田畑英嗣，中村佳代，忍足鉄太，夏苺英昭，高橋秀依，フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析，日本薬学会 第 145 年会，2025 年 3 月，

開発法人国立精神・神経医療研究センター
発明者／高橋秀依、牧野宏章、有田浩暢、
菊川俊太郎、富澤宰、船田正彦、富山健一

■知的財産権②：

名称／オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

出願番号／2024-174109

特許出願日／2024 年 10 月 3 日

出願人／学校法人東京理科大学、国立研究
開発法人国立精神・神経医療研究センター
発明者／高橋秀依、中村佳代、有田浩暢、
富澤宰、菊川俊太郎、坂田遥佳、

G. 知的財産権の出願・登録状況

■知的財産権①：

名称／オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

国際出願番号／PCT/JP2022/034681

国際出願日／2022 年 9 月 16 日

出願人／学校法人東京理科大学、国立研究

令和7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)
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

分担研究報告書

細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究

研究分担者：船田正彦（湘南医療大学 薬学部 薬理学研究室）

協力研究者：富山健一（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部）

【研究要旨】

近年、国内において危険ドラッグとして LSD (lysergic acid diethylamide) の誘導体が検出されており、乱用による健康被害の発生も確認されている。本研究では、LSD 誘導体(1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C)について、セロトニン受容体発現細胞を利用した薬理作用解析および小型蛍光検出器での薬物検出の可否について検討した。また、行動解析では LSD 誘導体による Head-twitch response (HTR) の発現について検討し、細胞による検出と行動薬理学データとの関連性について解析を行った。セロトニン受容体の活性強度に関する評価細胞の構築に関しては、CHO-5HT_{2A} 受容体発現細胞にカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞を構築した。本細胞を利用して、LSD 誘導体の活性強度について解析した。その結果、EC₅₀ 値は LSD-A : 5.04X10⁻⁹、LSD-C : 5.29 X10⁻⁹、LSD-B : 3.58X10⁻⁸、1V-LSD : 2.18X10⁻⁶、1T-LSD : 2.46X10⁻⁶、1cP-LSD : 3.48X10⁻⁶ であった。5HT_{2A} 受容体活性化の強度は、LSD-A > LSD-C > LSD-B > 1V-LSD > 1T-LSD > 1cP-LSD であった。次に、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で作製した、持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を確認した。量販型の 8 連型 PCR チューブを利用して、CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞を培養した。チューブ内へ LSD 誘導体を添加したところ、すべての薬物において蛍光発光を検出することが可能であり、据え置き型の大型蛍光検出器と同様の結果となった。小型蛍光検出器による LSD 誘導体の薬物検出に関して、細胞の培養法、検出のためのプロトコールを作成することができた。行動薬理学解析では、LSD 誘導体により Head-twitch response (HTR) が誘発され、HTR 発現強度は LSD-A > LSD-B > LSD-C > 1cP-LSD > 1T-LSD > 1V-LSD であった。LSD 誘導体による HTR の発現において、5-HT_{2A} 受容体活性強度との相関性が確認された。このように細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。

以上の結果から、薬物が作用する受容体の発現細胞は、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。また、小型検出器の利用により、省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

A. 目的

LSD (Lysergic acid diethylamide) は、1938 年に

Hoffman らによって麦角アルカロイドより合成された化合物であり、幻覚作用を有する。LSD は世界各国でその乱用が問題となって規制された。

米国では、1966年に麻薬取締局により LSD をスケジュール I 規制物質として規制を施した。わが国では、麻薬及び向精神薬取締法において、麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第 1 条の麻薬として規制されている。近年、LSD の化学構造の一部を変えた LSD 誘導体を含有する危険ドラッグ製品が世界各地で検出されている²³⁾。

危険ドラッグとして確認されている LSD 誘導体としては、LSD の化学構造はインドールを母核としたエルゴリン骨格の lysergic acid にジエチルアミンがアミド結合したものであるが、この N6 位のメチル基をアリル基に変えた AL-LAD などが登場している。また、N1 位にアセチル基を導入した ALD-52、プロピオニル基を導入した 1P-LSD、シクロプロピオニル基を導入した 1cP-LSD、ブタノイル基を導入した 1B-LSD などの LSD 誘導体が報告されている (Fig. 1)⁴⁸⁾。

国内でも、2024 年に LSD 誘導体入りの製品を摂取後に飛び降り死亡が発生した事例が報道され、社会問題となっている⁹⁾。

LSD 誘導体の乱用における健康被害については、「心血管系リスク」「情動不安定性」「HPPD (幻覚持続知覚障害)」などが指摘されている。特に HPPD は乱用者で比較的多く報告される副作用であり、視覚残像や光感受性亢進などが長期化する可能性が示唆されている¹⁰⁾。

LSD は主に 5-HT_{2A} 受容体へ作用し、脳ネットワークの結合性を大きく変化させる。治療応用の可能性が注目される一方、心拍数・血圧上昇、体温上昇などの自律神経系負荷が一定割合で生じることが示され、心疾患患者では危険性が高いことが示唆されている。さらに、薬物代謝酵素 (CYP2D6 など) の遺伝的多型により作用の強さ

が大きく変わる可能性があり、個人差が大きい点も乱用時のリスク要因となる。乱用時の健康被害は依然として重大である¹⁰⁾。

現在のところ、LSD を含むサイケデリクス研究では、医療利用の進展と乱用増加の危険性を検証する流れがある。LSD は精神疾患治療の可能性から注目される一方、非医療的使用の増加に伴う救急搬送例の増加が国際的に報告されている。特に、強い不安発作、混乱、パニック、事故・外傷などが問題となり、若年層での使用増加が公衆衛生上の懸念として挙げられる。また、規制緩和の議論が進む国もあるが、医療利用と非医療使用の線引きが曖昧になることで、乱用による精神症状悪化や依存的使用パターンが増える危険性が指摘されている。総じて、医療応用の期待と乱用リスクの双方を慎重に扱う必要性が強調されている¹¹⁾。

危険ドラッグとして流通している LSD 誘導体 (ALD-52、1P-LSD、1B-LSD、1V-LSD、1cP-LSD) の毒性プロファイルについては、*in silico* 解析を中心に包括的な評価が行われている。これらの化合物は「LSD より安全」と誤認されることが多いが、実際には化学修飾により薬物動態・毒性が大きく変化する可能性があり、急性毒性、臓器毒性、心毒性、遺伝毒性など多面的なリスクを示すことが明らかになっている¹²⁾。

このように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。

本研究では、危険ドラッグが作用する薬物受容体等の機能タンパク質に着目し、危険ドラッグ検出用細胞を作製ならびに持ち運び可能な小型検出

機器の開発を目的とした。本年度は、細胞を用いて LSD 誘導体の作用および検出用の細胞を作出するため、樹立安定株である CHO 細胞を利用して、ヒト-セロトニン 5-HT_{2A} 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞を構築した。幻覚作用が発現するとされる LSD 誘導体の評価を行った。また、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で、持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出可否についても検討した。

B. 方法

使用薬物：

LSD 誘導体(1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C)を使用した(Fig. 1)。

1. LSD 誘導体のセロトニン受容体作用

Chinese Hamster Ovary (CHO)チャイニーズハムスター卵巣細胞にヒト-セロトニン 5-HT_{2A} 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞を樹立した。この細胞を使用して、細胞内カルシウム濃度を測定した。96 穴ブラックプレート (Greiner)に 5×10^4 cells/well となるように播種し、37°C・5.0% CO₂ 条件下で培養した。24 時間後、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C を添加による蛍光強度の変化を、Flexstation 3 により測定した。データは蛍光強度 (Relative Fluorescence Units, RFU)と、標準活性の指標として 5-HT(10 μ M)添加の効果を 100%として解析した。

2. 小型蛍光検出器の作製

蛍光検出部として、光ファイバプローブ式蛍光検出器 (日本板硝子)を利用した。PCR チューブの保持部分は、チューブごとにプローブが直下で検出できるように保持ボックスを作成した (Fig. 2)。

自立蛍光検出細胞の CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞を PCR 用チューブ(FastGene 0.2mL, 8 連チューブ, 日本ジェネティクス)に 1×10^4 cells/tube となるように播種し、37°C・5.0% CO₂ 条件下で 1 時間静置した。その後、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C (1 μ M)を添加し、蛍光量の変化を測定した。

3. Head-twitch の評価

薬物投与による head-twitch response (HTR)の誘発を測定した。1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C (3 mg/kg, i.p.)により誘発される HTR を Miyata らの手法に従って測定した¹³⁾。マウスをプラスチック製個別ケージ(22cm×12.5cm×15cm)に移し、薬物投与 10 分間の HTR の誘発回数を測定した。

C. 結果

1. LSD 誘導体

CHO-5-HT_{2A} 細胞を利用して、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C の 5-HT_{2A} 受容体作用を解析した。1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C の添加により、濃度依存的な蛍光量の増加が確認された。EC₅₀ 値は LSD-A : 5.04×10^{-9} 、LSD-C : 5.29×10^{-9} 、LSD-B : 3.58×10^{-8} 、1V-LSD : 2.18×10^{-6} 、1T-LSD : 2.46×10^{-6} 、1cP-LSD : 3.48×10^{-6} であった。5HT_{2A} 受容体活性化の強度は、LSD-A > LSD-C > LSD-B > 1V-LSD > 1T-LSD > 1cP-LSD であった(Fig.3)。

2. 新規小型蛍光検出器の機能評価

PCR チューブ内で CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞を維持し 1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C (1 μM)による蛍光発光強度の解析を行った (Table 1)。薬物の添加によって、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C の添加によって蛍光量の増加が確認された (Table 1)。

3. Head-twitch の評価

Head-twitch response (HTR)の誘発薬物として用いられている DOI (1mg/kg, i.p.)によって有意な HTR(25.3±4 回/10 分)の誘発を確認した。さらに DOIによって誘発される HTR は、5-HT₂受容体拮抗薬 ketanserin (0.6 mg/kg)の前処置により有意に抑制された(1.9±2.4 回/10 分)。評価した LSD 誘導体の HTR 発現強度は LSD-A>LSD-B>LSD-C>1cP-LSD>1T-LSD>1V-LSD であった (Fig. 3, Table 1)。

D. 考察

LSD 誘導体、オピオイド化合物、合成カンナビノイド、セロトニン受容体作用薬は、危険ドラッグの主成分であり、欧米を中心に流通が拡大しており、世界規模での社会問題となっている。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、危険ドラッグの確実な検出とその作用を迅速に評価するシステムを構築することが望まれる。

本研究では、危険ドラッグが作用する薬物受容体に着目し、危険ドラッグ検出用細胞を作製なら

びに持ち運び可能な小型検出器の開発を試みた。

LSD 誘導体の作用点として重要なセロトニン受容体をターゲットとして、薬理作用および検出用の細胞を作出するため、樹立安定株である CHO 細胞を利用して、ヒト-セロトニン 5HT_{2A} 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞を構築した。機能評価には、近年の流通が問題となっている LSD 誘導体 (1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C) を使用した。評価したすべての LSD 誘導体はセロトニン 5HT_{2A} 受容体刺激作用を有することが明らかになった。また、行動薬理的解析では、LSD 誘導体は Head-twitch response (HTR)を誘発することが明らかになった。LSD 誘導体誘発の HTR 発現強度と、5HT_{2A} 受容体発現細胞の結果から、HTR 発現強度と 5-HT_{2A} 受容体活性強度には相関性があることが確認された。このように細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。以上の結果から、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞による機能評価は、ターゲットとなる受容体を特定し、薬理作用強度の比較が可能であり有害作用の比較に利用可能であると考えられる。

危険ドラッグとして流通している LSD 誘導体については、ALD-52、1P-LSD、1B-LSD、1V-LSD、1cP-LSD に関する毒性プロファイルが解析されている¹²⁾。これらの化合物については、急性毒性の推定 LD₅₀ は 49~85 mg/kg と算出されておりその危険性が指摘されている。特に 1V-LSD は肺毒性リスクが 92% と極めて高く、吸入・喫煙など非経口摂取時に重大な健康被害を引き起こす危険

性が示唆されている。本研究でも、行動薬学的解析より、IV-LSD は HTR の発現作用は最も強力であり、「作用強度が強い＝毒性も強力」であることを示唆する結果となった。同様に、心毒性の指標である hERG チャンネル阻害は ALD-52 と 1cP-LSD で顕著で、QT 延長や致死的不整脈のリスクが懸念される。また、遺伝毒性に関しては、ALD-52 と 1cP-LSD において DNA 損傷の可能性が高いと予測され、長期使用者における細胞レベルのリスクが示されている。さらに、代謝予測モデルでは、複数の CYP 酵素による代謝経路が示され、代謝物の一部が毒性を持つ可能性も懸念される。総合的に、LSD 誘導体が「合法ドラッグ」や「LSD に替わる安全な代替物」として流通している現状に対し、実際には LSD と同等かそれ以上の毒性リスクを持つ可能性があることが報告されている。特に、肺毒性・心毒性・遺伝毒性の観点から、規制・公衆衛生上の注意が必要である¹²⁾。

細胞を利用した検出法は、物質の存在の検出に加え、作用発現も予測できる点で有用な手法であると考えられる。LSD 誘導体およびセロトニン受容体作用薬の幻覚作用の発現では、脳内セロトニン受容体の活性化が必須であることから、CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞は新規 LSD 誘導体が示す幻覚作用の発現予測に役立つと考えられる。

次に、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で、持ち運び可能な小型蛍光検出器の作製を試みた。細胞が発する蛍光の測定には、プレートリーダー等の検出機器が必要である。機能評価をする場合は、薬物添加からの正確な経時的变化を解析する必要がある。一方、物質の検出を主たる目的とする場合、一定時間後の蛍光強度を測定することで対応は可能となる。従来利用されている蛍光プレートリーダー等の精密検出器

では、移動のたびに測定のセンサー部分の軸補正などが必要であり、モバイル使用は想定されていない。そこで、本研究では、持ち運び可能とするため、明視野での使用可能な 1 チャンネルの検出センサーを利用して定点測定が可能となる小型蛍光検出装置を作製した。

8 連 PCR チューブに CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞を静置後、LSD 誘導体を使用して、小型蛍光検出装置の検出機能を評価したところ、薬物の処置により蛍光発光を検出できることが判明した。製作した小型蛍光検出器の解析データは、従来の大型蛍光プレートリーダーの検出結果と一致しており、薬物検出のための小型検出器として使用可能であることが確認された。

本研究では、CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞および作製した小型蛍光検出器は、LSD 誘導体の作用解析と検出に使用できることが明らかになった。CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞は幻覚作用を示す LSD 誘導体およびセロトニン受容体作用薬に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出用に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、機動性の向上と省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

E. 結論

本研究では、幻覚作用を示す LSD 誘導体の検出用細胞として CHO-5-HT_{2A}-GCaMP 細胞の樹立ならびに小型蛍光検出器の作製に成功した。本細胞は LSD 誘導体に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出用に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、機動性の向上と省スペースでの利用も可能となり、危険ドラ

ツグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに
応用が期待される。

F. 参考文献

1. Stoll A., Hoffmann A., Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. (6. Mitteilung über Mutterkornalkaloide), *Helv. Chim. Acta*, 26, 944-965 (1943).
2. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EMCDDA-Europol 2016 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA,” EMCDDA-Europol, Lisbon, July 2017:
3. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EMCDDA-Europol 2017 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA, ”EMCDDA-Europol, Lisbon, February 2018:
4. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Elliott SP, Hoang K, Wallach J, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part I: Analytical and behavioural characterization of 1-propionyl-d-lysergic acid diethylamide (1P-LSD). *Drug Test Anal.* 2016 Sep;8(9):891-902. doi: 10.1002/dta.1884. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26456305; PMCID: PMC4829483.
5. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Elliott SP, Wallach J, Colestock T, Burrow TE, Chapman SJ, Stratford A, Nichols DE, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part II: Analytical and behavioural characterization of N6-allyl-6-norlysergic acid diethylamide (AL-LAD) and (2'S,4'S)-lysergic acid 2,4-dimethylazetidine (LSZ). *Drug Test Anal.* 2017 Jan;9(1):38-50. doi: 10.1002/dta.1985. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27265891; PMCID: PMC5411264.
6. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Elliott SP, Wallach J, Stratford A, Nichols DE, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part III: Analytical characterization of N6-ethyl-6-norlysergic acid diethylamide (ETH-LAD) and 1-propionyl ETH-LAD (1P-ETH-LAD). *Drug Test Anal.* 2017 Oct;9(10):1641-1649. doi: 10.1002/dta.2196. Epub 2017 May 10. PMID: 28342178; PMCID: PMC6230477.
7. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Odland AU, Klein AK, Dowling G, Dempster NM, Wallach J, Passie T, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part VI: Analytical and behavioural characterization of 1-cyclopropanoyl-d-lysergic acid diethylamide (1CP-LSD). *Drug Test Anal.* 2020 Jun;12(6):812-826. doi: 10.1002/dta.2789.
8. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Elliott SP, Dowling G, Wallach J, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part V: Analytical and behavioural characterization of 1-butanoyl-d-lysergic acid diethylamide (1B-LSD). *Drug Test Anal.* 2019 Aug;11(8):1122-1133.
9. NHK 報道 (2024 年 4 月 5 日 12 時 20 分) : LSD に似た成分入りの製品摂取後 飛び降り死亡. (<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20240405/k10014413041000.html>)
10. Omidian H, Omidian A. Clinical Research on Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in Psychiatry and Neuroscience. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Mar 29;18(4):499. doi: 10.3390/ph18040499. PMID: 40283936; PMCID: PMC12030196.
11. Burki T. Psychedelics for health. *Lancet*. 2025 Feb 1;405(10476):368-369. doi:10.1016/S0140-6736(25)00188-6. PMID: 39894032.
12. Jurowski K, Krośniak A, Kobylarz D, Fijałkowska O. The toxicity of psychedelic LSD derivatives: 1-acetyl-LSD (ALD-52), 1-propionyl-LSD (1P-LSD), 1-butyryl-LSD (1B-LSD),

- 1-valeryl-LSD (1V-LSD) and 1-cyclopropylmethanoyl-LSD (1cP-LSD)-prediction of toxicological parameters relevant to clinical and forensic toxicology using multi-in silico approach. *Arch Toxicol.* 2026 Mar 31. doi: 10.1007/s00204-025-04255-1. Epub ahead of print. PMID: 41915184.
13. Miyata S, Hirano S, Kamei J.: Diabetes inhibits the DOI-induced head-twitch response in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 177: 224-229, 2004.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sogawa K, Funada M., Effects of cannabidiol on the viability and neuronal differentiation of human iPS cells. *Toxicol Lett.* 2026 Feb;416:111812. doi: 10.1016/j.toxlet.2025.111812. Epub 2025 Dec 31.
- 2) Tomiyama KI, Funada M. The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2025 Jul;500:117361
- 3) Hosoya R, Kitajima K, Sogawa K, Ikegami D, Terajima T, Kato H, Funada M, Kagaya H, Uesawa Y., Principal component analysis of antiseizure medication-induced hostility /aggression and factor analysis of levetiracetam using the food and drug administration adverse event reporting system. *Epilepsy Res.* 2025 Dec;218:107626. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2025.107626. Epub 2025 Jul 21.
- 4) Arita, Hironobu; Tomizawa, Tsukasa; Kikukawa, Shuntaro; Sakata, Haruka; Nishimoto, Mizuha; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Determination of the absolute configuration of 1-(2-amino-3-methylphenyl) ethanol based on the modified Mosher and microcrystal electron diffraction methods. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* 2025, 73, 520-525.
- 5) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry.* 2025; 7(2): 41.
- 6) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-azacyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData.* 2025; 10(5): x250356.
- 7) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Suzuki T, Kurihara M, Ichimaru Y: Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer. *Med Chem Res.* 2025; 35: 105-117.
- 8) Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T: Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT2A/2C receptor agonists in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025; 45(4): e70075.
- 9) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明. 定量的構造活性相関 (QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2025; 56(5): 408.

2. 学会発表

- 1) 船田正彦, 池上大吾, 富山健一「米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状」日本薬学会 第145年会 (福岡, 2025年3月)
- 2) 船田正彦. 改正大麻取締法の現状:大麻の医療応用と濫用問題の狭間で. 特別講演 2. 第18回日本緩和医療薬学会年会 (千葉、

2025.6.21.)

(福岡、2025年3月)

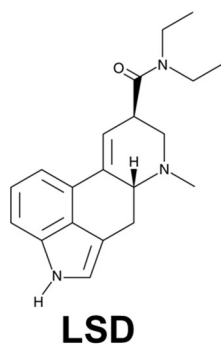
- 3) 船田正彦. 米国における大麻規制の変化と社会的影響. 教育講演. 日本法中毒学会 第44年会(山口、2025.6.28.)
- 4) 船田正彦. 大麻取締法改正の背景と現状. シンポジウム: 改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第146年会(大阪、2026.3.27)
- 5) 富山健一、船田正彦. 海外の大麻規制と医療応用の展開-米国を中心とした現状と課題. シンポジウム: 改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第146年会(大阪、2026.3.27)
- 6) 曾川 甲子郎、細谷 龍一郎、池上 大悟、加藤 英明、船田 正彦. カンナビジオールの医療応用と細胞毒性評価. シンポジウム: 改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第146年会(大阪、2026.3.27)
- 7) 富山健一、船田正彦: 新規合成オピオイド nitazene 系化合物の薬理学的特性の解析. 2025年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(東京、2025.10.24).
- 8) Arita, S. Kikukawa, T. Tomizawa, M. Funada, K. Tomiyama, H. Tabata, K. Nakamura, T. Oshitari, H. Natsugari, H. Takahashi, Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation, International Narcotics Research Conference 2025, A41, Italy, July 2025
- 9) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 第23回次世代を担う有機化学シンポジウム. (愛知、2025年5月)
- 10) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 日本薬学会第145年会. 2025年3月,

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし

健康危険情報

本事業成果は、危険ドラッグの細胞毒性および依存性に関する評価解析であり、結果はすべて健康危険情報に該当する。



1V-LSD		LSD-A	
1T-LSD		LSD-B	
1cP-LSD		LSD-C	

Fig.1. Chemical structure of LSD and LSD derivatives.

LSD (lysergic acid diethylamide)

LSD derivatives: 1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C

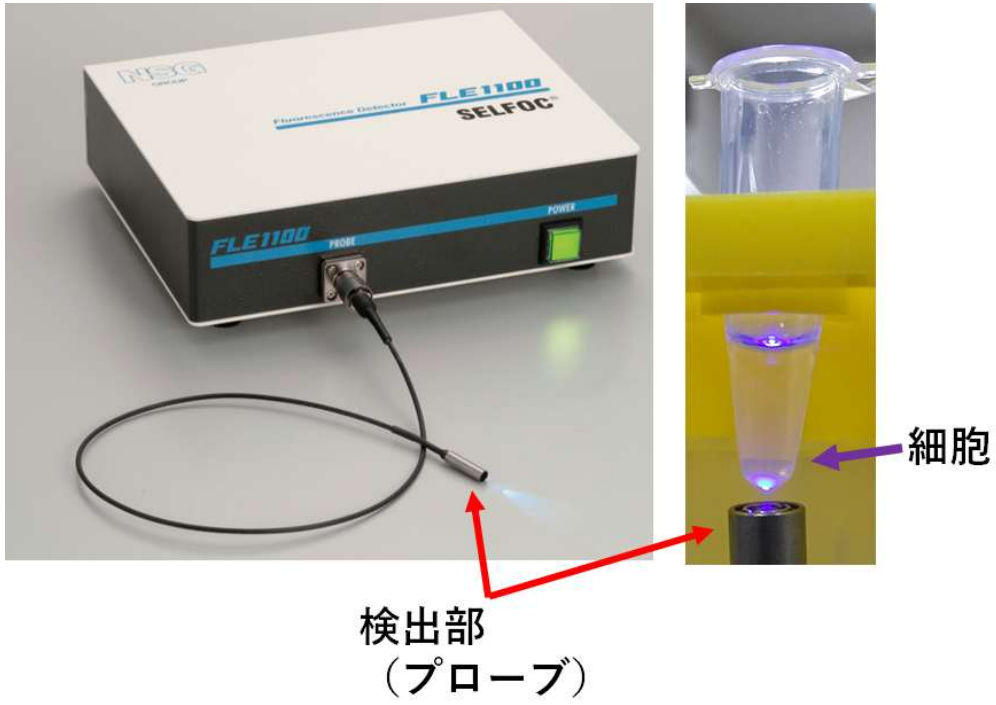


Fig.2. Compact fluorescence detector for mobile use using probes of optical fiber.

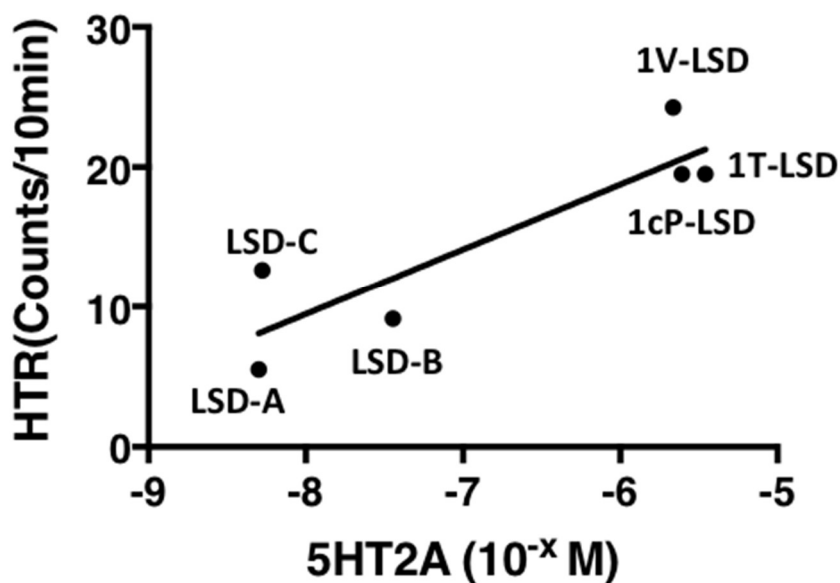


Fig.3. Correlation between head-twitch response (HTR) expression in LSD Derivatives and serotonin receptor activity intensity.

The head-twitch response (HTR) expression in LSD derivatives was measured using a magnetometer. After administering an LSD derivative (3 mg/kg, i.p.) to mice, the number of HTR expressions was measured over a 10-minute period. Effects of LSD derivatives (1V-LSD, 1T-LSD, 1cP-LSD, LSD-A, LSD-B, LSD-C) on intracellular Ca²⁺ levels in CHO-5HT_{2A}-GCaMP cells. Changes in intracellular Ca²⁺ levels were detected as changes in fluorescence in the Flexstation 3. Each column represents the mean with S.E.M. of three independent experiments.

*P<0.05, **P<0.01 vs Veh-treated group.

Table 1 Comparison of effects of LSD derivatives

	HTR(10min)	5HT2A(M)	小型蛍光検出器 (F. I.)
LSD-A	5.5	5.04E-09	○
LSD-B	9.125	3.58E-08	○
LSD-C	12.625	5.29E-09	○
1cP-LSD	19.5	3.476E-06	○
1T-LSD	19.5	2.464E-06	○
1V-LSD	24.25	2.175E-06	○

a)据え置き型蛍光検出器 (Stationary fluorescence detector)

b)小型蛍光検出器 (Miniaturized fluorescence detector)

F.I.: Fluorescence intensity

令和7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)
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

分担研究報告書

危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究

分担研究者：高橋秀依（東京理科大学 薬学部）

【研究要旨】

[緒言] 中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用を有すると予想される様々な化合物のうち、特にフェンタニルと LSD に注目し、未規制なそれらの誘導体を化学合成し、ライブラリー拡充をめざした。また、合成した化合物については、共同研究者と協働し、薬理作用や毒性を検討した。

[結果] フェンタニル誘導体については、すでに軸不斉を表出させた誘導体の中にエナンチオマーの一方がオピオイド μ 受容体作動活性、もう一方がアンタゴニスト活性を示すものが見つかっている。今年度も引き続き、軸不斉の有無及びフェネチル部位が異なる様々なフェンタニル誘導体を合成し、共同研究者に薬理活性を調べていただいた。このような構造活性相関研究によって200種類を超える化合物をライブラリー化することができ、活性を示すために重要な構造を推定することもできた。LSDの誘導体については、引き続き合成を続け、置換基が異なるLSD誘導体4種を新たに合成し、共同研究者に提供した。

[考察] フェンタニル誘導体については、アニリノ基がアミド部位に対してねじれることがアンタゴニスト活性発現の鍵になると推察されているが、アニリノ基の置換基によっては作動活性が強まるものもあり、詳細な検討がさらに必要である。また、LSD誘導体については、遮光を必要とすること、インドールのN-アロイル化体は塩基性条件下で脱保護されやすいことから、やや不安定と考えられる。また、薬理活性については3級アミンの置換基により、活性が異なることが明らかとなり、この部位の構造活性相関研究を進める必要がある。特に、N-アロイル化体については、創薬で用いられるプロドラッグを意識した分子設計であるとも予想され、このような高度な創薬の手法を用いた危険ドラッグが市中に流通していることを鑑み、十分な対応をして備える必要がある。

A. 研究目的

中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用

を有する様々な化合物を化学合成し、ライブラリー化する。合成した化合物について共同研究者と協働し、薬理作用や毒性を明らかにする。すでにフェンタニル誘導体についてはライブラリー化を進めている。フェンタニルと同等の強いアゴニスト活性を示す化合物だけでなく、既存のアンタゴニストであるナロキソンと同等以上のアンタゴニスト活性を示す化合物の創製にも成功した。今年度も構造

活性相関研究を行いつつ、化合物数を増やし、化合物ライブラリーを拡充する。並行して LSD の誘導体についても網羅的な合成を続け、化合物ライブラリーの拡充をめざした。

B. 研究方法および結果

これまでの研究では、フェンタニル誘導体について、立体構造に焦点を当て、活性との関連性を検討してきた。フェンタニル誘導体には三級アミドが含まれるため、これに由来するジアステオマー (*E/Z* 異性体) が存在するが、分離はできず、溶液中で平衡状態にある。また、十分な立体障害をもつフェンタニル誘導体には軸不斉が安定に存在し、その多くは室温で単離可能であった。特に、その構造中のアシル部をフロイル基にし、アニリノ部位のベンゼン環上 2' 位及び 6' 位にそれぞれ異なる置換基 (エチル基、メチル基) を導入することで軸不斉を表出させた化合物 SDFV-63 が非常に興味深い活性を示すことを明らかにした。すなわち、SDFV-63 の (+)-エナンチオマーが μ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を、(-)-エナンチオマーがアゴニスト活性を示すことがわかった (図 1)。(+) -エナンチオマーのアンタゴニスト活性は、既存の μ オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキシンの 5 倍であった。軸不斉異性体の一方がアゴニスト活性を示し、もう一方がアンタゴニスト活性を示すのは世界で初めてである。本化合物はマウスを用いた行動薬理実験においても、強力な MOR 拮抗作用により、モルヒネの運動促進作用を抑制することが確認された。

今年度は SDFV-63 の絶対配置の決定を目指し、X線結晶構造解析を試みたが、単結晶化に成功しなかった。そのため、他の方法の検討を行った。1つ目の方法として、実測と計算 ECD スペクトルの比較を行い、拮抗活性を示す (+)-エナンチオマーは *aS* 体であると推定された。これを補完すべく、中心不斉を導入してジアステオマーへと誘導すること

により、¹H-NMR (NOESY) で構造決定できると考えた。ここで用いる第二級水酸基を有するキララなアニリン 1-(2-amino-3-methylphenyl)ethanol の絶対配置が未決定だったため、新モッシャー法と MicroED により構造決定を行った。その結果、(-)-エナンチオマーが *R*-体であると明らかになった。しかし、ベンジル位水酸基の脱離による光学純度の低下も認められたため、ジアステオマー化による立体化学決定は困難とわかった。そこで、X線結晶構造解析を再検討することにした。難航していた単結晶化であったが、溶液濃度と溶媒の最適化によって、単結晶化に成功した。X線結晶構造解析を行った結果、SDFV-63 の (+)-エナンチオマーは *aR* 体であることが分かり、これは計算化学による推定を否定するものであった。

並行して化学構造を様々に変換し、200 種を超えるフェンタニル誘導体を合成し、一部を研究代表者に供与し、生物活性を検討していただいた。その結果、アニリノ部位のベンゼン環上 2' 位及び 6' 位にかさ高い置換基を導入することで、アニリノ基のベンゼン環とアミド平面がねじれることが μ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を示す鍵であることが強く示唆された。また、アシル基をアルカノイル基にするとアゴニスト活性になることなど、構造活性相関研究によって有益な情報を多く得ることができた。特に、SDFV-63 の (+)-エナンチオマーよりも約 10 倍高い拮抗活性を示す化合物を見出すことができた。とはいえ、アニリノ基のベンゼン環上のメチル置換基の位置を変えることによって作動活性が拮抗活性に変化するなど、非常に精緻な分子設計が必要であることもわかった。現在、クライオ電顕による MOR とフェンタニル誘導体との相互作用様式について検討を進めており、その結果を得てから分子設計を再検討する必要がある。様々なフェンタニル誘導体の分子設計、合成、解析、活性検討を通じて、軸不斉を含めた立体構造と生物活性の関係性を明らかにすることができた。これまでの検討で

明らかになったフェンタニル誘導体と標的分子との作用様式を図2に示す。

一方、LSDの誘導体については、昨年度は、インドール部の窒素をアシル化した誘導体の化学合成経路を確立した。今年度は、インドール部位は無置換であるが、第三級アミドの窒素上の置換基が異なる新規化合物4種を加え、8種のLSD誘導体について共同研究者に活性測定していただいた(図3)。合成にあたって、問題になったのは、LSDの光安定性が低いことであった。これまでの合成研究から唆されていたことではあったが、LSD誘導体の化学合成では、できる限り遮光をすることが収率向上のために必要である。また、各種の酸との塩形成を検討した結果、酒石酸塩が最適であったが、塩を形成した場合は光安定性が向上するものの、遮光しないと徐々に分解していくことには変わりがなかった。また、インドールのN-アロイル化体は塩基性条件下で分解することが明らかになった。また、3級アミンの置換基により、活性が異なることが明らかとなり、この部位の構造活性相関研究を進める必要があると考える。さらに、活性については、インドールのN-アロイル化体の活性が低いことがわかった。以上のような化学合成した化合物については、化合物ごとにNMR、IR、MSを測定し、データベースを作成した。

C. 考察

フェンタニルの化合物ライブラリーの作製に関し、さらに多くの多様な構造を持つ化合物を化学合成することができた。構造活性相関によってオピオイド μ 受容体アゴニスト活性、アンタゴニスト活性を示すために必要な化学構造について、多くの知見を得ることができたが、いまだに十分とは言えず、更なる検討が必要と思われる。引き続き、立体異性体(ジアステレオマーやエナンチオマー)に配慮した化合物ライブラリーを作製し、供与することにより、より正確な生物活性及び毒

性の検討を行えると考える。また、分析法については、NMRや質量分析(MS)、IRについて化合物ライブラリーのデータベースが拡充されており、今後、違法薬物鑑定に役立つと考える。軸不斉を有するSDFV-63の絶対配置の決定において計算化学によって推定された絶対配置が実際と一致しなかった点は、検討の結果、計算に用いた汎関数が大きく影響していることが分かった。汎関数によっては、特定の配座の安定性を過度に高く評価し、存在比を大きく偏らせてしまうことがある。本研究でもこれが実測値を再現できていなかったために、絶対配置の推定が誤ったと考えられる。

また、LSD誘導体については、酒石酸塩にすることにより安定化されることがわかった。一方で、N-アロイル化体は比較的安定性が低いこと、3級アミンの置換基により、活性が異なることがわかり、この部位の構造活性相関研究を進める必要がある。市中に流通しているLSD誘導体は実際に使用されるとき、その構造がどの程度保たれるのか不明であり、純度が低下していることを考慮すべきかと思われる。特に、N-アロイル化体については、創薬で用いられるプロドラッグを意識した分子設計であるとも予想される。つまり、体内への吸収を高め、体内において酵素反応によって活性本体であるLSDに変化して中枢作用をより強力に示す可能性がある。このような高度な創薬の手法を用いた危険ドラッグが市中に流通していることを鑑み、今後の対応を十分に備える必要がある。

D. 結論

フェンタニル誘導体及び、LSD誘導体の合成を行った。フェンタニル誘導体については、これまで合成した化合物が合計で200種を超え、アゴニスト、アンタゴニストの標準品として提供できる化合物ライブラリーを拡充することができた。加えて、構造活性相関研究により、化学構造と活性の相関性を示すこと

ができた。フェンタニルや LSD の薬理活性や毒性発現を明らかにするうえで非常に興味深く、今後のこの分野の発展に重要な情報となる。このような化合物ライブラリーは世界に唯一で貴重である。標準品として麻薬取締部や公的な研究機関からの要望に応じて提供可能であり、危険ドラッグ類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る。また、化合物の分析データも世界的に貴重であり、麻薬取締部等からの要請に応じて提供し、微量分析のために活用していただくことができる。

H. 参考文献

- 1) Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME; Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro; Br J Pharmacol. 2013, 168, 458-470.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Insight into the axial chirality in benzodiazepines. Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi, 2025, 83, 119-130.
- 2) Arita, Hironobu; Tomizawa, Tsukasa; Kikukawa, Shuntaro; Sakata, Haruka; Nishimoto, Mizuha; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Determination of the absolute configuration of 1-(2-amino-3-methylphenyl)ethanol based on the modified Mosher and microcrystal electron diffraction methods. Chemical & Pharmaceutical Bulletin. 2025, 73, 520-525.

2. 学会発表

- 1) H. Arita, S. Kikukawa, T. Tomizawa,

M. Funada, K. Tomiyama, H. Tabata, K. Nakamura, T. Oshitari, H. Natsugari, H. Takahashi, Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation, International Narcotics Research Conference 2025, A41, Italy, July 2025

- 2) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 舩田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 第 23 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2025 年 5 月
- 3) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 舩田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する μ オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 日本薬学会第 145 年会, 2025 年 3 月,

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他

■知的財産権①:

名称/オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

国際出願番号/PCT/JP2022/034681

国際出願日/2022 年 9 月 16 日

出願人/学校法人東京理科大学、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
発明者/高橋秀依、牧野宏章、有田浩暢、菊川俊太郎、富澤宰、舩田正彦、富山健一

■知的財産権②:

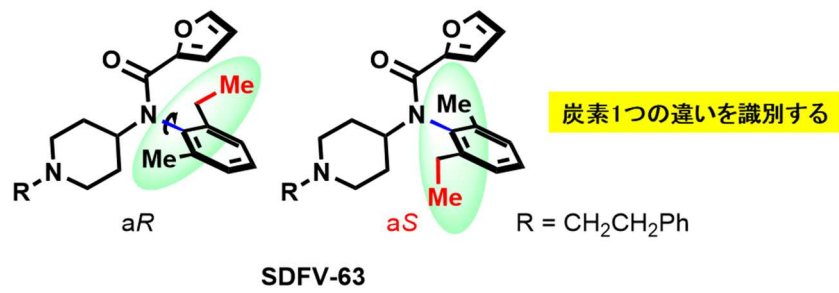
名称/オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

出願番号/2024-174109

特許出願日／2024年 10月 3日

出願人／学校法人東京理科大学、国立研究
開発法人国立精神・神経医療研究センター

発明者／高橋秀依、中村佳代、有田浩暢、
富澤宰、菊川俊太郎、坂田遥佳
船田正彦、富山健一



MORに対する活性

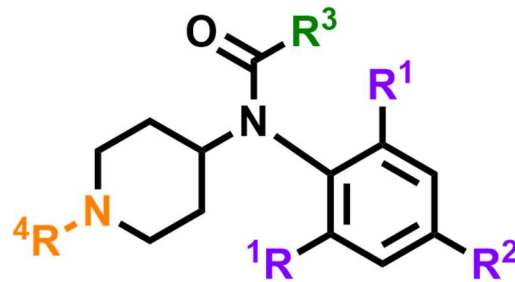
	Agonistic EC ₅₀ (μM)	Antagonistic IC ₅₀ (μM)
(-)	0.025	-
(+)	-	0.033
ナロキソン	-	0.17

世界初! 軸不斉異性体の一方が作動活性
もう一方が拮抗活性

図1 軸不斉異性体の生物活性

アシル基

- 疎水性相互作用
- 立体障害



アニリノ基

- 疎水性相互作用
- 水素結合
- 立体障害

フェネチル基

- π - π /CH- π スタッキング
- 3級アミンによるイオン対 (必須ではないと判明)

図2 標的分子との作用様式

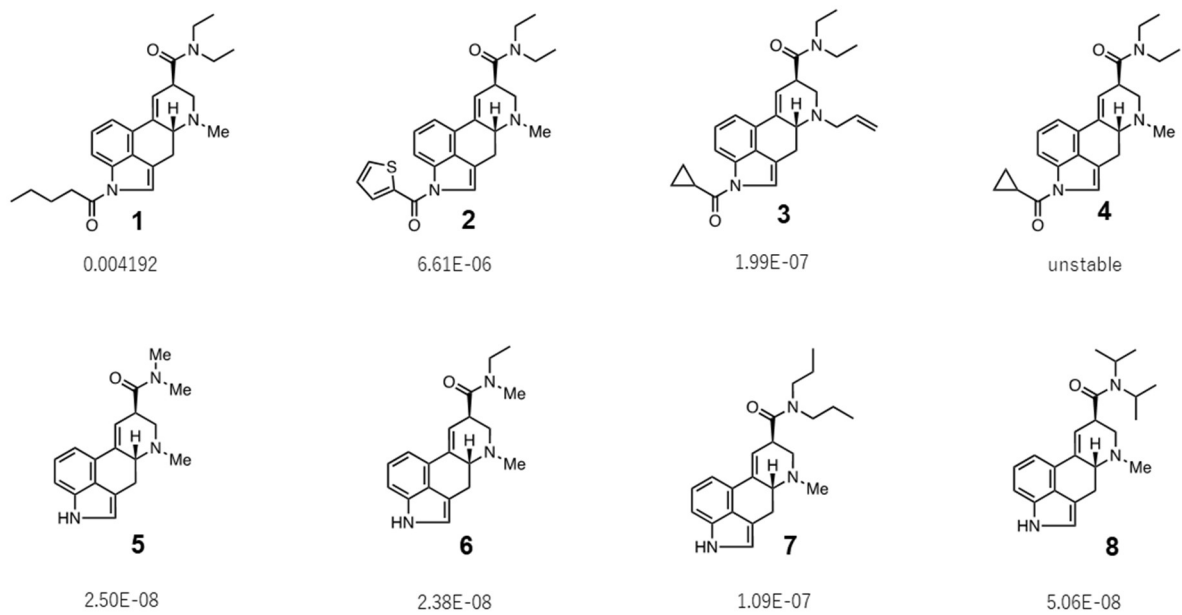


図3 LSD誘導体とその活性

分担研究報告書

ヒト iPS 細胞より作成した機能的神経細胞を用いた危険ドラッグ の有害作用の評価

分担研究者：富山健一（国立精神・神経医療研究センター）

【研究要旨】

[緒言] 危険ドラッグとして流通する麻薬類似物質や覚醒剤類似物質の中樞神経作用や報酬効果は、動物を用いた行動薬理学的手法により解析されてきた。一方で、ヒトを想定した危険ドラッグの有害作用を評価する方法は、いまだ十分には確立されていない。特に、多数の薬物を一斉に評価する必要がある場合には、神経機能を模倣した安定発現細胞株を用いることで、薬理作用や毒性の強度比較を同一条件下で迅速に実施できる効率的なスクリーニング系となり得る。しかしながら、その結果がヒト由来神経細胞で得られる結果と一致するかについては十分に明らかになっていない。そこで本研究では、ドパミンおよびセロトニン神経を標的とした培養系を確立し、危険ドラッグの薬理作用評価法について検討した。

[方法] ドパミン神経系の評価には、ヒト由来ドパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) を使用した。セロトニン神経系については、*in vitro* における評価系に関する情報が限られていることから、セロトニン神経を含有することが報告されているラット由来 raphe 領域初代培養を用い、セロトニン機能の評価が可能か検討した。覚醒剤 methamphetamine (METH) および危険ドラッグである合成カチノン α -PVP、MDPV を用い、神経細胞毒性、DAT 取込み阻害作用およびドパミン遊離作用を評価した。また、セロトニン機能として SERT 取込み阻害作用およびセロトニン遊離作用について検討した。

[結果] ヒトドパミン神経細胞に METH、 α -PVP および MDPV を添加したところ、24 時間後にはいずれの化合物においても濃度依存的な神経細胞数の減少が認められた。ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経において、METH、 α -PVP および MDPV の処理により、いずれも有意な DAT 取込み阻害作用が認められた。ドパミン遊離作用については、1 μ M の METH 処理により有意な増加が確認されたが、合成カチノンでは有意な増加は認められなかった。セロトニン神経系の評価として、セロトニン神経を含有するラット由来 raphe 領域培養を用いた基礎評価を行った。細胞免疫染色の結果、TPH2 陽性細胞が確認され、本培養系がセロトニン神経を含有する共培養系であることが示された。METH および fluoxetine 処理による SERT 取込み阻害作用については抑制傾向が認められた。また、セロトニン遊離については、fluoxetine 処理 24 時間後に有意な増加が認められた。

[考察] ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた神経細胞毒性評価では、既報のマウス forebrain 由来神経培養系と同様に、ドパミン神経系を標的とする薬物の毒性評価が可能であることが確認された。また、METH や合成カチノンの標的である DAT に対する取込み阻害作用が認められ、さらに METH によるドパミン遊離促進作用も確認されたことから、本細胞系はヒトを想定した薬理作用評価に適用可能であると考えられる。一方、DAT 取込み阻害作用の評価については、強制発現系の安定発現細胞株の方が感度に優れる可能性がある。したがって今後は、ヒト由来ドパミン神経細胞の培養条

件の最適化や、適切な細胞評価系を組み合わせることで、神経毒性評価だけでなく薬理作用に基づく機能評価への応用が期待される。セロトニン神経系については、ラット由来 raphe 領域培養を用いた機能評価を実施した。TPH2 陽性細胞が確認されたことからセロトニン神経を含有する培養系であることは示されたが、SERT 取込み阻害作用およびセロトニン遊離については薬物間で顕著な差は認められなかった。今後は培養条件の最適化を進めるとともに、SERT やセロトニン受容体を標的とする薬物評価系としての有用性について、さらに検証を進める必要がある。

A. 研究目的

近年、危険ドラッグ（未規制物質）として流通する麻薬類似物質や覚醒剤類似物質が世界的に増加しており、特に合成カチノン類をはじめとする危険ドラッグは次々と出現している^{1,2)}。これらの物質はドパミンやセロトニンなどのモノアミン神経系に作用し、中枢神経興奮作用や依存性を示すことが知られている。

これまで、危険ドラッグの中枢神経作用や報酬効果の評価には主として動物を用いた行動薬理学的手法が用いられてきた。しかしながら、新規物質が短期間に多数出現する現状においては、動物実験のみで迅速に薬理作用や有害性を評価することは困難である。

一方、神経機能を模倣した培養細胞を用いる *in vitro* 評価系は、薬理作用や毒性の強度を同一条件下で比較できるため、多数の薬物を迅速に評価するスクリーニング手法として有用であると考えられる。しかしながら、これらの評価系がヒト神経系の反応をどの程度反映するかについては十分に検証されていない。

そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞およびラット由 raphe 領域培養を用いたセロトニン神経培養系を構築し、危険ドラッグおよび覚醒剤を対象として、神経細胞毒性ならびにモノアミントランスポーター機能 (DAT、SERT) およびモノアミン遊離作用を指標とした *in vitro* 評価系の有用性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. iCell®ドパミン神経細胞の培養

ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞 iCell® DopaNeurons (FUJIFILM Cellular Dynamics) を使用した。培養はメーカーのプロトコルに従い、poly-L-lysine コートした 96 well black plate (greiner) に 5.0×10^4 cells/well で播種し、37°C、5% CO₂ 条件下で 21 日間培養した。培地は 2 日ごとに半量交換した。

2. ラット由来 raphe 領域初代培養

ラット由来 raphe 領域神経細胞 Rat Neurons-raphé (Catalog No.R1510, ScienCell Research Laboratories, Inc.) を使用した。細胞懸濁液を poly-L-lysine コートした 96 well black plate (greiner) に 1.0×10^5 cells/well で播種し、37°C・5% CO₂ 条件下で培養した。培養には MACS Neuro Medium (NeuroBrew-21, GlutaMAX) を使用し、21 日間培養した。培地は 2 日ごとに半量交換した。

3. 細胞免疫染色による神経細胞の評価

各培養細胞は培養培地を除去後、PBS で洗浄し 4% paraformaldehyde (PFA) で固定した。固定後、PBS 中 0.1% Triton X-100 を用いて透過処理を行い、室温で 10 分間静置した。一次抗体として anti-TH (sc-7847, 1:100)、anti-MAP2 (MAB3418, 1:100)、Alexa Fluor® 488 Anti-Synapsin I 抗体 (EPR23531, 1:100)、Anti-TPH2 (AMAB91108, 1:100) を 4°C・24 時間処理した。PBS で 3 回洗浄後に、蛍光標識された 2 次抗体を室温 30 分間反応させた。抗体の検出は BioZERO (Keyence) を用いて実施した。

4. iCell® DopaNeurons 細胞の毒性発現解析

培養 21 日目の iCell® DopaNeurons を用いて、覚醒剤 methamphetamine (METH) および合成カチノン α -PVP、MDPV の神経毒性を比較した。各薬物を指定濃度で添加し 24 時間処理した。細胞毒性は CellTiter-Glo™ Cell Viability Assay kit (Promega) を用いて評価し、薬物添加 24 時間後の細胞生存率を指標として解析した。

5. DATおよびSERT取込み阻害作用

96 well plate に 5.0×10^4 cells/well で培養した iCell® DopaNeurons (培養 21 日目) およびラット由来 raphe 領域培養細胞に DAT 選択的阻害薬 GBR-12909 (Sigma-Aldrich)、SERT 選択的阻害薬 Fluoxetine (Sigma-Aldrich)、METH ならびに合成カチノン α -PVP、MDPV を添加し 10 分間または 120 分間 37°C でインキュベーションした。その後 Neurotransmitter Transporter Uptake Assay Kit (Molecular Devices) のプロトコルに従い、DAT または SERT に対する取込み阻害作用を測定した。データは蛍光強度 (Relative Fluorescence Units, RFU) として解析した。

6. モノアミンリリースの測定

培養 21 日目の iCell® ドパミン神経細胞に METH (0.1–100 μ M) を添加し、37°C で 30 分インキュベーションした。培養上清を回収し Dopamine ELISA Kit (Abcam, ab285238) を用いてドパミン濃度を測定した。96 well plate に 5.0×10^4 で培養したラット由来 raphe 領域初代培養にセロトニン遊離作用を有する METH (0.1–100 μ M) または Fluoxetine (0.01–10 μ M) を添加し 24 時間 37°C でインキュベーションした。また、ラット由来 raphe 領域初代培養に METH (0.1–100 μ M) または fluoxetine (0.01–10 μ M) を添加し、37°C で 24 時間インキュベーションした。培養上清中のセロトニン濃度を Serotonin ELISA Kit (Abcam, ab133053) を用いて測定した。

C. 研究結果

1. 細胞免疫染色による神経細胞の評価

培養 21 日目の iCell® DopaNeurons において、ドパミン神経マーカー tyrosine hydroxylase (TH) に加え、神経細胞マーカー microtubule-associated protein 2 (MAP-2) および Synapsin I の発現を認めた (Fig. 1)。また、ラット由来 raphe 領域神経細胞 (Rat Neurons-raphé) の培養 21 日目において、セロトニン神経マーカー tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) と MAP-2 および Synapsin I の発現を確認した (Fig. 2)。

2. 神経細胞の毒性発現解析

iCell® DopaNeurons を用いて、METH、 α -PVP、MDPV の神経毒性を評価した。その結果、METH は 4 mM の濃度範囲において、 α -PVP と MDPV はそれぞれ 250 μ M 以上において、24 時間処理後に細胞生存率の低下が認められた (Fig. 3A-C)。

3. DAT および SERT 取込み阻害作用

iCell® DopaNeurons に GBR-12909、METH、 α -PVP、MDPV を処理し、DAT 取込み阻害作用を評価した。その結果、GBR-12909 (1 μ M) および METH、 α -PVP、MDPV (100 μ M) において有意な取込み阻害作用が認められた (Fig. 4A-C)。一方、ラット由来 raphe 領域神経細胞 Rat Neurons-raphé を用いた SERT 取込み阻害評価では、陽性対象 fluoxetine (1 μ M) および METH (100 μ M) のいずれにおいても有意な阻害作用が認められた (Fig. 4D)。

4. モノアミンリリースの解析

iCell® DopaNeurons に METH および合成カチノン α -PVP、MDPV を処理し、細胞からのドパミン遊離量を ELISA により測定した。その結果、METH は 1 μ M の濃度で iCell® DopaNeurons から有意なドパミン遊離を誘導した (Fig. 5A)。一方、 α -PVP、MDPV では 100 μ M までの濃度範囲において有意なドパミン遊離は認められなかった (Fig. 5BC)。こ

これらの結果は、本評価系がモノアミントランスポーターに対する薬物作用様式（トランスポーター基質型および阻害型）の違いを識別可能であることを示唆する。また、ラット由来 raphe 領域初代培養に fluoxetine および METH を処理し、24 時間後の培養上清中セロトニン濃度を測定した。その結果、fluoxetine は 0.1–10 μM の濃度範囲で有意なセロトニン量の増加を示したのに対し、METH では 100 μM までの濃度範囲において有意な変化は認められなかった (Fig. 6AB)。

D. 考察

本研究では、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) およびラット由来 raphe 領域神経細胞 (Rat Neurons-raphé) を用いて、危険ドラッグおよび覚醒剤のモノアミン神経系に対する作用を *in vitro* で評価した。細胞免疫染色の結果、iCell® DopaNeurons においてドパミン神経マーカーである TH に加え、神経細胞マーカー MAP-2 およびシナプス前終末マーカー Synapsin I の発現が認められた。これらの所見から、本培養系にはドパミン神経を含む神経細胞が存在し、神経ネットワークが形成されていることが示唆された。また Rat Neurons-raphé においてはセロトニン神経マーカー TPH2 と Synapsin I の発現が確認され、セロトニン神経を含む神経培養系であることが示された。以上の結果から、本培養系ではドパミン神経およびセロトニン神経を含む神経細胞が成熟し、神経突起形成およびシナプス関連タンパクの発現を伴う神経ネットワークが形成されている可能性が示唆された。神経毒性評価では、METH は mM オーダー、 α -PVP および MDPV は 250 μM 以上の濃度で細胞生存率の低下を引き起こした。これらの結果は、METH や合成カチノンが高濃度条件下で神経毒性を示すことを報告した既存研究と概ね一致する結果であり、本培養系が薬物による神経毒性の評価系として利用可能であることが示唆された^{3,4)}。DAT 取込み阻

害試験では、陽性対照である GBR-12909 に加え、METH、 α -PVP、MDPV において有意な DAT 取込み阻害作用が確認された。これらの薬物はいずれもドパミントランスポーターに作用することが知られており、本評価系が DAT 機能を反映した評価系として機能していることが示された。さらにモノアミン遊離試験では、METH により濃度依存的なドパミン遊離が認められた一方、 α -PVP および MDPV では有意なドパミン遊離は認められなかった。METH は DAT を介した逆転輸送を誘導するトランスポーター基質型薬物であるのに対し、 α -PVP や MDPV は主として DAT 阻害作用を示すトランスポーター阻害型薬物であることが知られている^{5,6)}。本研究結果はこれらの薬理作用様式の違いと一致しており、iCell® DopaNeurons を用いた評価系がモノアミントランスポーターに対する薬物作用様式の違いを識別可能であることが示唆された。一方、セロトニン神経系では Rat Neurons-raphé を用いた評価において fluoxetine により有意なセロトニン濃度の増加が認められたことから、本培養系が少なくとも SERT 阻害作用を反映する評価系として機能する可能性が示された。一方で METH では有意なセロトニン増加は認められなかったことから、本評価条件ではセロトニン遊離を十分に検出できていない可能性も考えられる。今後は培養条件や評価時間の最適化を行うことで、セロトニン神経系に対する薬物作用評価系としての有用性をさらに検討する必要がある^{7,8)}。

以上の結果から、本研究で用いたヒト由来ドパミン神経細胞およびラット由来 raphe 神経培養系は、危険ドラッグを含むモノアミン神経系作用薬の薬理作用および神経毒性を評価する *in vitro* スクリーニング系として有用である可能性が示された。

F. 参考文献

2) Simmler LD, Buser TA, Donzelli M,

- Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME; Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro; Br J Pharmacol. 2013, 168, 458-470.
- 3) Fleckenstein AE, Haughey HM, Metzger RR, Kokoshka JM, Riddle EL, Hanson JE, Gibb JW, Hanson GR.; Differential effects of psychostimulants and related agents on dopaminergic and serotonergic transporter function.; Eur J Pharmacol. 1999, 382, 45-49.
 - 4) Kita T, Wagner GC, Nakashima T. Current research on methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption. J Pharmacol Sci. 92: 178-195, 2003.
 - 5) Leong HS, Philp M, Simone M, Witting PK, Fu S. Synthetic Cathinones Induce Cell Death in Dopaminergic SH-SY5Y Cells via Stimulating Mitochondrial Dysfunction. Int J Mol Sci. 2020 Feb 18;21(4):1370. doi: 10.3390/ijms21041370. PMID: 32085614; PMCID: PMC7073199.
 - 6) Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J, Chaboz S, Hoener MC, Liechti ME. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. Br J Pharmacol. 168: 458-470, 2013.
 - 7) Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR, Thorndike EB, Hoffman AF, Holy M, Rothman RB, Goldberg SR, Lupica CR, Sitte HH, Brandt SD, Tella SR, Cozzi NV, Schindler CW. Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive 'bath salts' products. Neuropsychopharmacology. 38: 552-562, 2013.
 - 8) Yasufuku-Takano J, Nakajima S, Nakajima Y. Morphological and physiological properties of serotonergic neurons in dissociated cultures from the postnatal rat dorsal raphe nucleus. J Neurosci Methods. 167: 258-267, 2008.
 - 9) Lautenschlager M, Höltje M, von Jagow B, Veh RW, Harms C, Bergk A, Dirnagl U, Ahnert-Hilger G, Hörtnagl H. Serotonin uptake and release mechanisms in developing cultures of rat embryonic raphe neurons: age- and region-specific differences. Neuroscience. 99: 519-527, 2000.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomiyama KI, Funada M. The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2025 Jul;500:117361

2. 学会発表

- 1) 富山健一, 船田正彦:新規合成オピオイド nitazene 系化合物の薬理学的特性の解析. 2025 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (2025.10.24).

I. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし

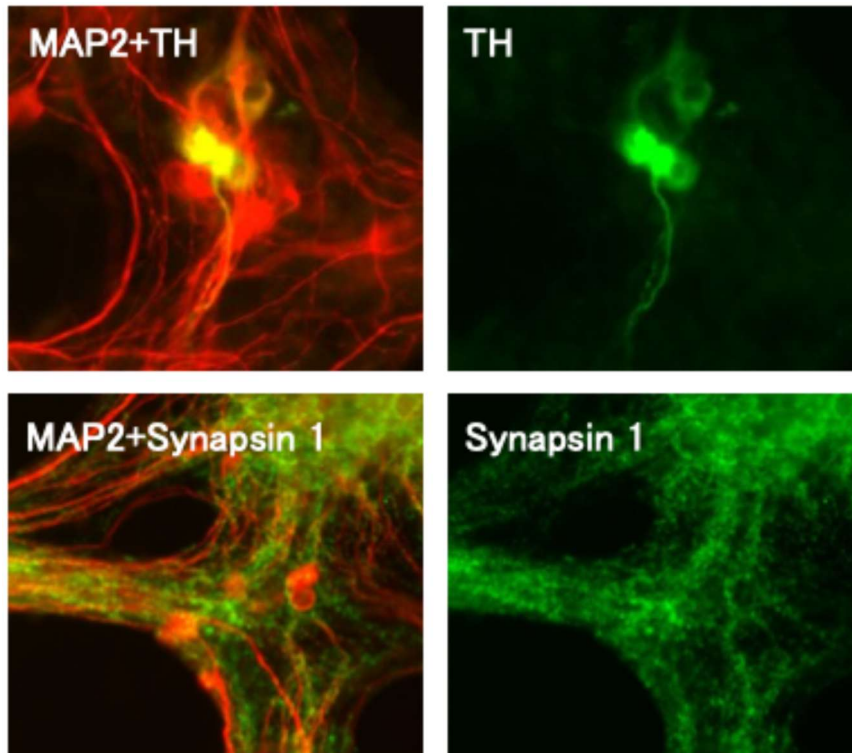


Fig. 1 Immunocytochemical characterization of iCell[®] DopaNeurons at 21 days in vitro.

Representative immunofluorescence images of iCell[®] DopaNeurons cultured for 21 days in vitro (DIV21). (Upper panels) Co-immunostaining for microtubule-associated protein 2 (MAP-2) (red), a neuronal marker localized mainly in dendrites, and tyrosine hydroxylase (TH) (green), a key enzyme in dopamine synthesis and a marker of dopaminergic neurons. The merged image demonstrates TH-positive dopaminergic neurons integrated within the MAP-2-positive neuronal network. (Lower panels) Co-immunostaining for MAP-2 (red) and the presynaptic marker Synapsin-1 (green). The merged image shows punctate Synapsin-1 signals distributed along MAP-2-positive neurites, indicating synaptic vesicle-associated structures and neuronal network maturation.

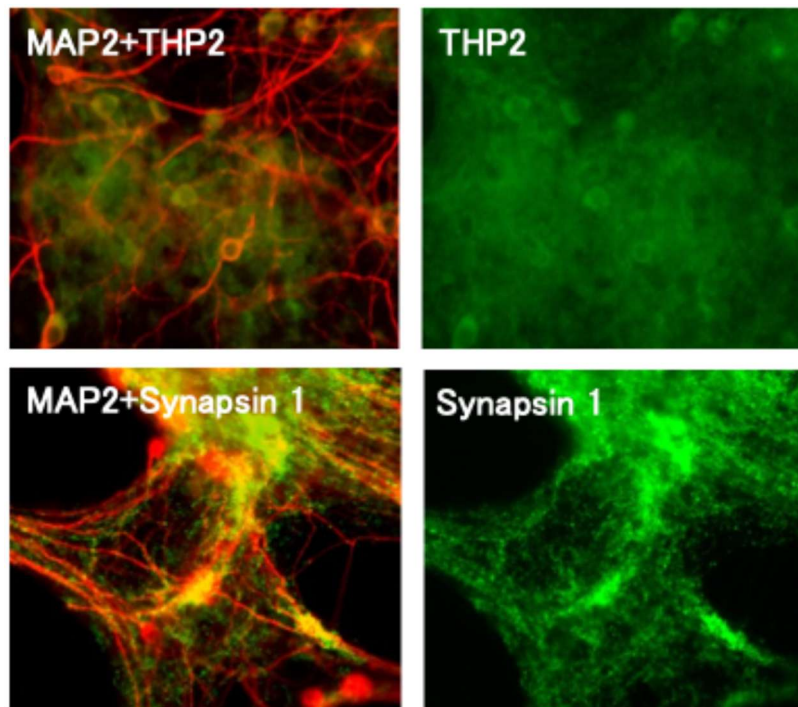


Fig. 2. Immunocytochemical characterization of cultured serotonergic neurons.

Representative immunofluorescence images of cultured neurons showing the expression of serotonergic and synaptic markers. (Upper panels) Co-immunostaining for microtubule-associated protein 2 (MAP-2) (red), a neuronal marker localized mainly in dendrites, and tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) (green), the rate-limiting enzyme for serotonin synthesis and a marker of serotonergic neurons. The merged image (MAP2+TPH2) demonstrates TPH2-positive serotonergic neurons within the MAP-2-positive neuronal network. (Lower panels) Co-immunostaining for MAP-2 (red) and the presynaptic marker Synapsin-1 (green). The merged image (MAP2+Synapsin-1) shows punctate Synapsin-1 signals distributed along MAP-2-positive neurites, indicating the formation of synaptic structures in the cultured neuronal network.

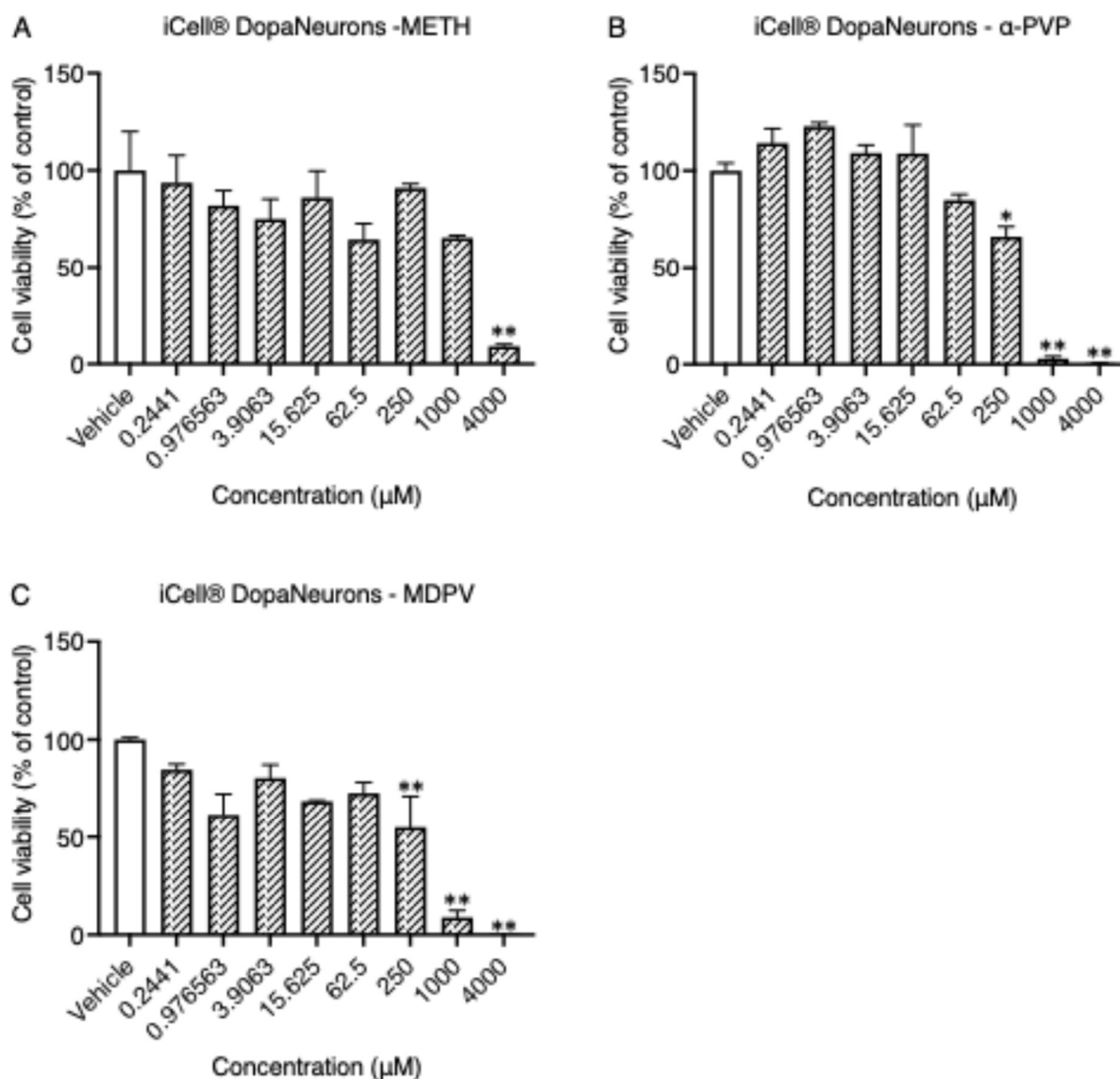


Fig. 3. Effects of synthetic cathinones on neuronal cell viability.

Cell viability of cultured neurons following exposure to methamphetamine (METH), α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP), and methylenedioxypropylvalerone (MDPV) was evaluated using a cell viability assay. Cells were exposed to increasing concentrations of each compound for 24 h, and viability was expressed as a percentage relative to untreated control cells. METH produced a concentration-dependent reduction in cell viability, with marked cytotoxicity observed at higher concentrations. In contrast, α -PVP and MDPV showed weaker cytotoxic effects under the same conditions, with only modest decreases in viability across the tested concentration range. Data are presented as mean \pm SEM of independent experiments. Statistical significance compared with the control group was determined using one-way ANOVA followed by a post hoc test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control.

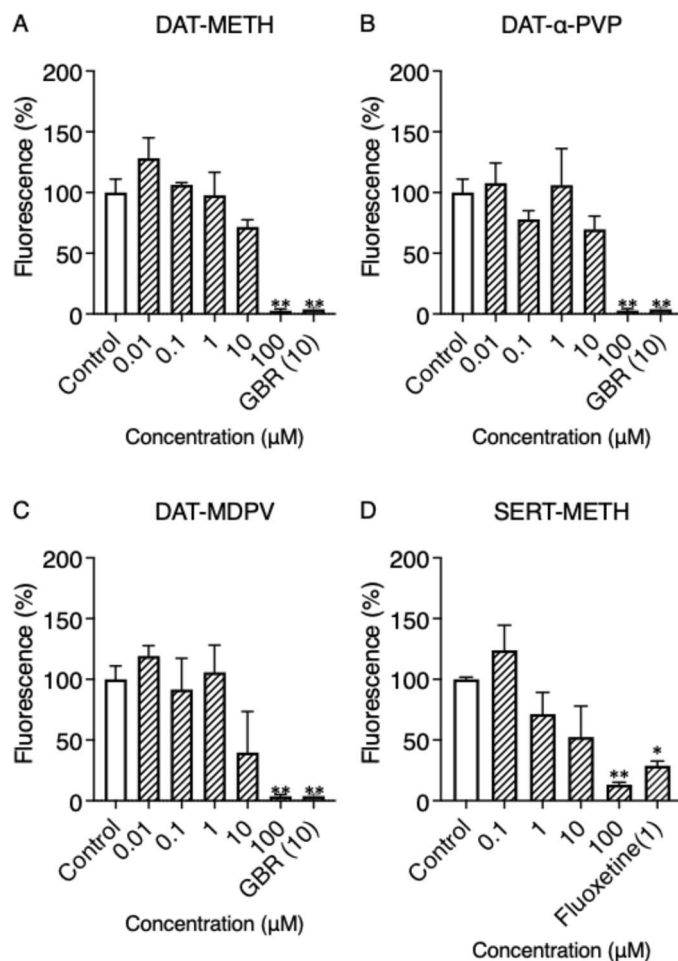


Fig. 4. Inhibition of monoamine transporter uptake in cultured neurons.

The effects of test compounds on monoamine transporter activity were evaluated by measuring dopamine transporter (DAT) and serotonin transporter (SERT) uptake in cultured neurons. DAT-mediated dopamine uptake was measured in iCell® DopaNeurons, whereas SERT-mediated serotonin uptake was measured in rat raphe neurons. Cells were exposed to increasing concentrations of the indicated compounds, and transporter activity was expressed as a percentage relative to the untreated control. In iCell® DopaNeurons, several compounds inhibited DAT-mediated dopamine uptake in a concentration-dependent manner. In raphe neurons, SERT-mediated serotonin uptake was also reduced following exposure to the test compounds, indicating inhibitory effects on serotonin transporter function. Data are presented as mean ± SEM of independent experiments. Statistical significance compared with control was determined using one-way ANOVA followed by a post hoc test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control.

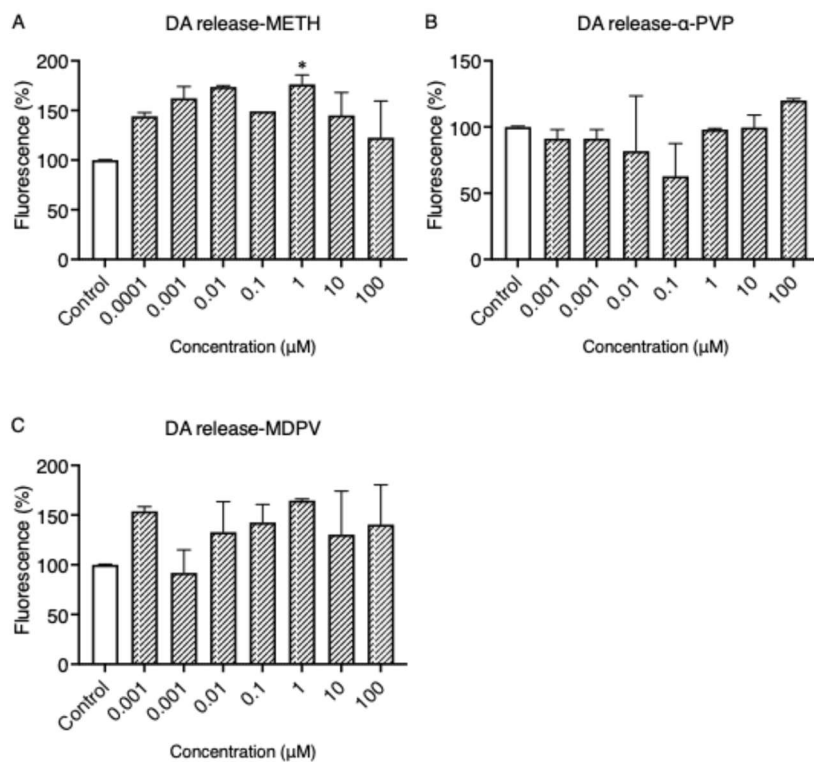


Fig. 5. Effects of test compounds on dopamine release in iCell® DopaNeurons.

Dopamine (DA) release from iCell® DopaNeurons was measured following exposure to the indicated compounds. Cells were treated with increasing concentrations of each compound, and extracellular dopamine levels in the culture medium were quantified using a dopamine ELISA assay. Dopamine release was expressed as a percentage relative to untreated control cells. Several compounds increased extracellular dopamine levels compared with control, indicating stimulation of dopaminergic neurotransmitter release in iCell® DopaNeurons. The magnitude of dopamine release varied depending on the compound and concentration tested. Data are presented as mean \pm SEM of independent experiments. Statistical significance compared with the control group was determined using one-way ANOVA followed by an appropriate post hoc test. * $p < 0.05$ vs control.

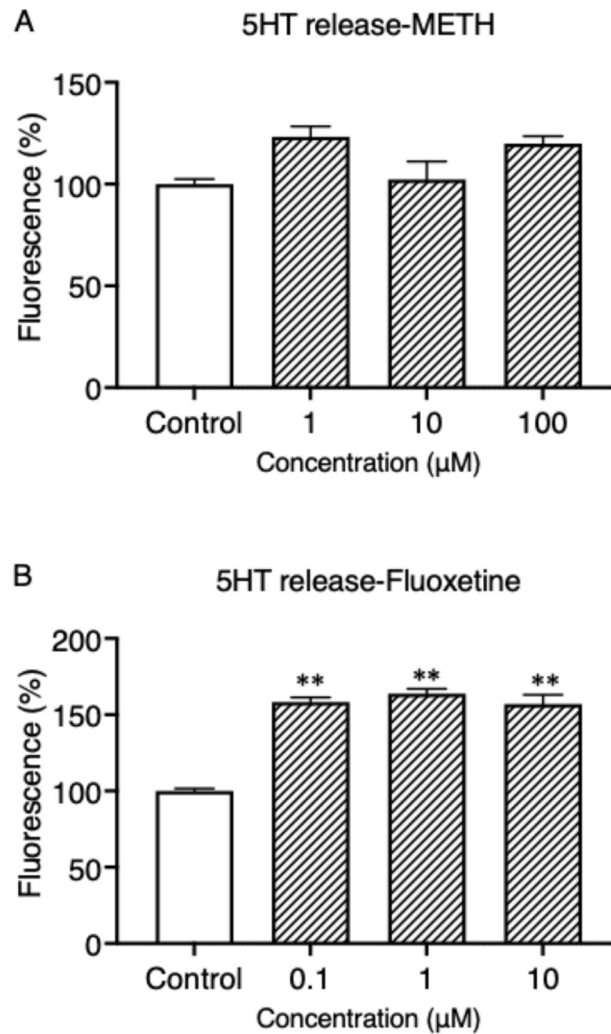


Fig. 6. Effects of test compounds on serotonin release in raphe neurons.

Serotonin (5-HT) release from rat raphe neurons was measured following exposure to the indicated compounds. Cells were treated with increasing concentrations of each compound, and extracellular serotonin levels in the culture medium were quantified using a serotonin ELISA assay. Serotonin release was expressed as a percentage relative to untreated control cells. Several compounds increased extracellular serotonin levels compared with control, indicating stimulation of serotonergic neurotransmitter release in raphe neurons. The magnitude of serotonin release differed among the tested compounds. Data are presented as mean \pm SEM of independent experiments. Statistical significance compared with the control group was determined using one-way ANOVA followed by an appropriate post hoc test.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs control.

令和7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)
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

分担研究報告書

コンピュータシミュレーションを利用した薬物受容体活性予測

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）
協力研究者：荒井裕美子（国際医療福祉大学薬学部）

【研究要旨】

[緒言] 危険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、危険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する。LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、LSD 誘導体の QSAR 解析を行う。

[結果] パブリック web-accessible database である”BindingDB”を探索し、5-HT_{2A} 受容体の親和性を有する化合物群の中から LSD と構造類似性の高い化合物群を用いて QSAR 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて、LSD 誘導体の活性を予測した。

[考察] 5-HT_{2A} 受容体の親和性を有する化合物群を用いて作成した QSAR 式を用いて LSD 誘導体の活性を予測したところ、LSD と同等以上の 5-HT_{2A} 受容体親和性を有していることが示唆された化合物群を見出した。BindingDB を利用した QSAR 解析と、包括指定への応用について、その可能性を期待させる結果が得られた。

A. 研究目的

本研究では、危険ドラッグの化学構造に着目して、物質の中樞作用および細胞毒性の発現を予測するための評価システムを構築する。コンピュータシミュレーションを利用して、マウスによる行動薬理学的実験および培養細胞実験から得られる有害作用データと化学構造との相関性を検証する。ターゲットとする危険ドラッグは、世界的に流通量が多い LSD (図1) とその LSD 誘導体およびフェンタニル誘導体とする。本研究成果を通じて、LSD 誘導体に関して、包括指定に資する科学的データを収集するとともに、危険ドラッグ包括指

定の妥当性について検証する。本年度は QSAR (定量的構造活性相関) を用いて、LSD 誘導体の活性値を予測することを目的とした。

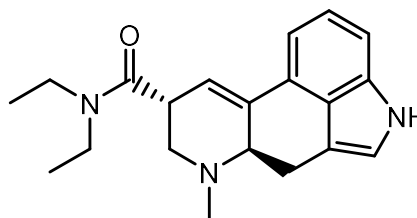


図1. LSD の構造式

B. 研究方法

QSAR 解析に使用するデータベースの作成、QSAR モデル構築には統合計算化学システム MOE¹⁾を用いた。

BindingDB²⁾から、5-HT_{2A} 受容体の活性値に関するデータを抽出し (n=14,641)、モデル構築に利用可能な、ヒトの 5-HT_{2A} に対する活性値 (K_i [nM] 値) が登録されているリガンド情報を抽出し、MOE を使用してデータベースを作成した (n=6,100)。次いで、フィンガープリント類似検索によって、LSD との類似度が 0.7 以上の化合物セットを抽出し、そのうち LSD と同じ立体配置のエルゴリン骨格をもつ 25 化合物 (LSD を含む) をトレーニングセットとして、 K_i 値の負の常用対数值 (pK_i 値) を導出するための QSAR 解析を行った。

得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、LSD 誘導体の包括範囲を考察した。想定した LSD 誘導体の構造は表 1 にまとめた。

C. 研究結果

1. QSAR 解析

LSD とその誘導体、計 25 化合物の 5-HT_{2A} 受容体親和性を予測する以下の式 (Eq. 1) が得られた。

$$\begin{aligned} \text{Calc. } pK_i = & +9.26566 \\ & +9.21285 * Q_VSA_FNEG \\ & -0.01796 * Q_VSA_POL \\ & +0.43839 * b_max1len \\ & -0.23179 * vsa_acc \end{aligned} \quad (\text{Eq. 1})$$

得られた QSAR 式のトレーニングセットへの当てはまりを表す決定係数は $R^2 = 0.8042$ であった。データベースから算出される pK_i の実験値に対して、QSAR 式により導出され

る pK_i の予測値をプロットしたものが図 2 である。

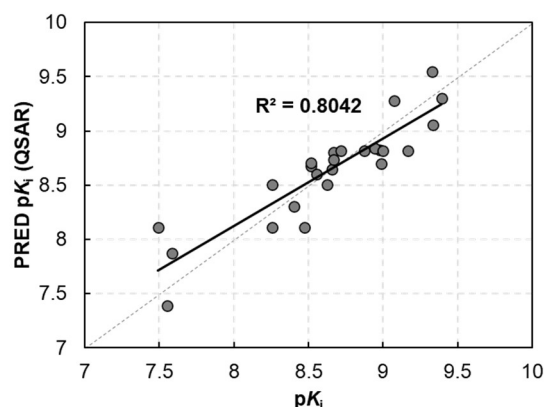


図 2. QSAR プロット.

2. LSD 誘導体の活性予測

前項の QSAR 式を用いて、表 1 の LSD 誘導体の pK_i 値を予測した。

D. 考察

本研究では、MOE を用いて遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、Eq. 1 を得た。なお、トレーニングセットの化合物数に対して、記述子の数が多くなりすぎると、過学習の恐れがあるため³⁾、記述子の数は 4 つに固定した。得られた式には、van der Waals 表面積に関連する記述子が 3 つ (Q_VSA_FNEG, Q_VSA_POL, vsa_acc) と、結合長に関する記述子が 1 つ (b_max1len) 含まれており、これらの記述子が選択された理由は、今後、検討を重ねて解明していく必要がある。

LSD よりも特に強い活性が想定される化合物は R¹ に hexyl 基のような炭素数の多い脂肪鎖が結合している群や、phenylethyl 基が結合している群であることが示唆された。また、R² についても、dipropylamino 基のような直鎖の脂肪鎖が結合する置換基をもつ群で、強い活性が想定された。いずれも、麻薬に指定される LSD や LSZ、AL-LAD (表 1) と、同等かそれ以上の活性を示す可能性が示唆された。

今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか K_i の実験値が得られていないため、今後、実験値の収集を進め、本研究による予測値の検証を進めていく必要がある。

E. 結論

LSD 誘導体の包括指定を視野に入れて、想定される LSD 誘導体の活性を予測した (表 2)。遺伝的アルゴリズムを利用した QSAR 解析によって、活性値を見積もることに成功したため、今後、活性予測値が高いもの/低いものをいくつか合成し、 K_i 値の実験値を得て、検証、QSAR 式の最適化を行うことで、包括指定への活用を検討できる。

F. 参考文献

- 1) “MOLECULAR OPERATING ENVIRONMENT”.
<https://www.chemcomp.com/en/Products.hth>, Access: 2026-01-29.
- 2) “BindingDB”.
<https://www.bindingdb.org/rwd/bind/index.jsp>, Access: 2026-01-29.
- 3) Topliss JG, Robert JC; Chance correlations in structure-activity studies using multiple regression analysis. *J Med Chem.* 1972; 15(10): 1066-1068.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoly)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry.* 2025; 7(2): 41.
- 2) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H:

Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData.* 2025; 10(5): x250356.

- 3) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Ssuzuki T, Kurihara M, Ichimaru Y: Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer. *Med Chem Res.* 2025; 35: 105-117.
- 4) Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T: Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT_{2A/2C} receptor agonists in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025; 45(4): e70075.
- 5) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明. 定量的構造活性相関(QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2025; 56(5): 408.

2. 学会発表

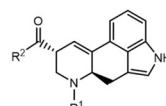
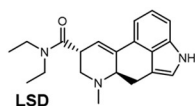
特になし


















J. 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

表 1. 包括指定を想定した LSD 誘導体.

BD id
(pKi)
PRED id



R ² \ R ¹																
1	 LSD (8.51) 1	2	703855 (8.98) 3	AL-LAD 4	5	6	7	703877 (8.65) 8	9	703867 (7.49) 10	703879 (8.47) 11	703880 (8.25) 12	13	703868 (9.16) 14	703881 (8.99) 15	703882 (8.71) 16
2	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
3	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
4	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
5	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
6	50008224 (8.97) 81	703864 (8.66) 82	703859 (8.87) 83	703866 (8.62) 84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
7	703875 (9.39) 97	98	703861 (9.07) 99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112
8	LSZ 113	114	703862 (8.51) 115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128
9	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
10	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160
11	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176
12	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192

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
Sogawa K, Funada M.	Effects of cannabidiol on the viability and neuronal differentiation of human iPS cells.	Toxicol Lett. doi: 10.1016/j.toxlet .2025. 111812.	16	111812	2025
Tomiyama KI, Funada M.	The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice.	Toxicol Appl Pharmacol.	500	17361	2025
Hosoya R, Kitajima K, Sogawa K, Ikegami D, Terajima T, Kato H, Funada M, Kagaya H, Uesawa Y.	Principal component analysis of antiseizure medication-induced hostility/aggression and factor analysis of levetiracetam using the food and drug administration adverse event reporting system.	Epilepsy Res. doi: 10.1016/j. epilepsyres.	218	107626	2025
Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Insight into the axial chirality in benzodiazepines.	Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi	83	119-130	2025
Arita, Hironobu; Tomizawa, Tsukasa; Kikukawa, Shuntaro; Sakata, Haruka; Nishimoto, Mizuha; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo.	Determination of the absolute configuration of 1-(2-amino-3-methylphenyl)ethanol based on the modified Mosher and microcrystal electron diffraction methods.	Chemical & Pharmaceutical Bulletin.	73	520-525	2025
Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H.	Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer.	Chemistry. 2025;	7(2)	41	2025

Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H:	Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate.	IUCrData.	10(5)	:x250356.	2025
Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T. Yoshioka H. Kato H. Oda A. Funada M. Ssuzuki T. Kurihara M. Ichimaru Y:	Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer.	Med Chem Res	35	105-117	2025
Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T	Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT2A/2C receptor agonists in mice.	Neuropsychopharmacol Rep.	45(4)	e70075.	2025
荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明	定量的構造活性相関(QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測.	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	56(5)	408	2025

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について

令和 8 年 3 月 1 日

厚生労働大臣 殿

機関名 湘南医療大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大屋敷 芙志枝

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 湘南医療大学・教授

(氏名・フリガナ) 船田正彦・フナダマサヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：湘南医療大学実験動物規程)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	湘南医療大学実験動物委員会	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について

令和 8 年 3 月 1 日

厚生労働大臣 殿

機関名 学校法人東京理科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 浜本 隆之

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 東京理科大学 薬学部薬学科・教授

(氏名・フリガナ) 高橋 秀依・タカハシ ヒデヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について

令和 8 年 3 月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中込 和幸

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)
3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立精神・神経医療研究センター・室長
(氏名・フリガナ) 富山健一・トミヤマケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	国立精神・神経医療研究センター	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について

令和 8 年 3 月 1 日

厚生労働大臣 殿

機関名 湘南医療大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大屋敷 芙志枝

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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

2. 研究課題名 精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

3. 研究者名 (所属部署・職名) 湘南医療大学・教授

(氏名・フリガナ) 栗原正明・クリハラマサアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：湘南医療大学実験動物規程)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

