

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)

[3年間のまとめ]
総合研究報告書
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5~7年度 総合研究報告書 [3年間のまとめ] 船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)	-----	1
II. 令和5~7年度 分担研究報告書 [3年間のまとめ]		
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)	-----	17
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)	-----	24
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 薬物依存研究部)	-----	30
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)	-----	34
III. 3年間の研究成果の刊行に関する一覧表	-----	37

令和5～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)

総合研究報告書 [3年間のまとめ]

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

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

【研究要旨】

[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]

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セロトニン化合物やLSD誘導体を中心とした催幻覚薬の流通拡大が問題となっている。これらの化合物では多くの類縁化合物が登場していることから、化学構造に依存する従来型の薬物検出法に加え、迅速かつ包括的な薬物検出法および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、セロトニン受容体発現細胞を利用して、セロトニン受容体作用薬やLSD誘導体の検出とその中枢作用を予測する手法の開発を試みた。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。

[結果] 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、セロトニン化合物およびLSD誘導体の5HT_{2A}受容体活性について解析した。据え置き型の大型蛍光検出器と持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を比較検討したところ、同一の結果となった。小型蛍光検出器による危険ドラッグ検出に利用可能なセロトニン受容体発現細胞の構築およびその培養法と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、セロトニン受容体作用薬やLSD誘導体により Head-twitch response (HTR)が誘発され、HTR発現強度は5-HT_{2A}受容体活性強度と相関性が認められた。

[考察] 本研究では、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞による危険ドラッグの検出について検討した。その結果、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞はセロトニン受容体作用薬やLSD誘導体の検出に利用できることが明らかになった。本細胞での受容体活性強度と動物実験における中枢作用発現強度は相関性が認められ、細胞評価データが中枢作用の予測へ応用できることが示唆された。また、本細胞では作製した小型蛍光検出器による薬物検出も可能であった。小型蛍光検出器の実用化へ向けて、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。持ち運び可能な小型蛍光検出器は、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞を利用した薬物検出の実効性と利便性を高めるために有用である。

[結論] 本研究より危険ドラッグのターゲットとなる薬物受容体の発現細胞は、定量・定性的な危険ドラッグの受容体活性強度の予測に利用可能である。また、行動薬理学的実験との相関性を解析することで、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。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。さ

らに、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化合物のうち、フェンタニル、及びLSDの誘導体を化学合成し、分析データも含めてライブラリー化することをめざした。

[方法・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っている。軸不斉異性体の絶対配置を明らかにすべく、いくつかの手法を用いて検討し、最終的には単結晶を得てX線結晶構造解析を行った。これにより、作動活性を示す軸不斉異性体は*S*配置、拮抗活性を示す軸不斉異性体は*R*配置であることがわかった。さらに、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200種類を超えるフェンタニル誘導体を分析データ含めてライブラリー化することができた。これにより、まだ十分ではないが、活性を示すために重要な化学構造を明らかにすることもできた。また、8種類の置換基が異なるLSD誘導体を合成し、活性測定のために共同研究者に提供した。合成の過程でLSD誘導体の物理化学的性質が明らかになった。すなわち、酒石酸と安定な結晶をつくることができ、遮光が必要であること、インドール部位のN-アロイル化体はやや不安定であることがあげられる。

[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しているが、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。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大変危険であることから、将来にわたって十分に備える必要がある。

[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、微量分析のために活用していただくことができる。

[研究-3：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。しかし、ヒトに対する危険ドラッグの

薬理作用および有害作用を評価する方法は十分に確立されていない。特に危険ドラッグは短期間に多数出現するため、ヒト神経系を反映した迅速な薬物スクリーニング法の開発が求められている。そこで本研究では、ヒト由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系を用い、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *in vitro* 評価系の構築を目的とした。

[方法] ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経および市販のヒトドパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) を用いて、覚醒剤 methamphetamine (METH) および危険ドラッグ合成カチノン類の神経細胞毒性を評価した。さらに iCell® DopaNeurons を用いて DAT 取込み阻害作用およびドパミン遊離作用を検討した。また、セロトニン神経系の評価として、ラット由来 raphe 領域初代培養を用い、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] METH および合成カチノンは、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経または iCell® DopaNeurons において濃度依存的な神経細胞毒性を示した。iCell® DopaNeurons では、METH および合成カチノンにより有意な DAT 取込み阻害作用が認められた。ドパミン遊離試験では、METH により有意なドパミン遊離が確認されたが、合成カチノンでは有意な増加は認められなかった。また、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。

[考察] ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた評価系は、危険ドラッグや覚醒剤などドパミン神経系を標的とする薬物の神経毒性および薬理作用を評価する *in vitro* 系として有用である可能性が示された。特に iCell® DopaNeurons において、METH によるドパミン遊離促進作用と合成カチノンによる DAT 阻害作用が確認されたことから、本細胞系は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な評価系となる可能性が示唆された。一方、セロトニン神経系については raphe 領域培養を用いた基礎評価を行い、SERT 阻害薬に対する応答が確認されたが、評価条件の最適化が今後の課題である。以上の結果から、本研究で構築した培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系作用を評価するスクリーニング系として有用であると考えられる。

[結論] 本研究では、ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用評価系の構築を目的として、神経細胞毒性およびモノアミン神経系機能を指標とした *in vitro* 評価法の検討を行った。その結果、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経において、覚醒剤 METH および合成カチノンは濃度依存的な神経細胞毒性を示すことが確認された。さらに、iCell® DopaNeurons を用いた評価により、これら薬物は DAT 取込み阻害作用を示し、METH ではドパミン遊離の増加が認められた。一方、合成カチノンではドパミン遊離は認められず、薬物作用様式の違いが確認された。また、ラット由来 raphe 領域培養を用いた評価により、セロトニン神経を含有する培養系が構築され、SERT 阻害薬によるセロトニン応答が確認された。以上の結果から、ヒト由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *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。

[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 誘導体の定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を行った。

[方法] 化学的見地から LSD 誘導体の包括指定を想定した検討対象の選定を行い、文献調査、オープンデータベースの利用などによって、QSAR 解析に必要な化合物群の構造と活性値のデータセットを作成した。統合計算化学ソフトウェア MOE を利用し、QSAR 式の構築とその評価を行った後、得られたモデルを利用して、包括指定の対象となることが想定される LSD 誘導体の活性値を予測した。

[結果] (1 年目) LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。(2 年目) 1 年目に想定した LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収集と QSAR 式の作成を試みた。良好な QSAR 式を得るために、LSD と同じく 5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤をトレーニングセットに加えたところ、 $R^2=0.857$ と良好な式が得られた。(3 年目) 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 式作成を試みた。LSD 誘導体 25 種をトレーニングセットとする遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、 $R^2=0.804$ と良好な式が得られた。

[考察] (1 年目) LSD は、麦角菌が産生するリゼルグ酸から合成された半合成アルカロイドである。LSD はリゼルグ酸の 8 β -位カルボキシ基のジエチルアミド誘導体であり、その構造変換はバリエーションに富むことが容易に予想できる。また、1 位のインドール窒素原子は化学修飾が容易で、生体内で代謝酵素による分解が見込まれるため、危険ドラッグ製造の標的部位となる可能性が高い。また、有機化学的に 2 位の修飾や、6 位の異性体も危険ドラッグ候補であると考え、総合して包括指定の際に議論される LSD 誘導体を想定した。特に、活性の強弱に与える影響が大きい R1 の範囲がより重要であると考えられる。(2 年目) LSD 誘導体の活性値は、既知の値が少なく QSAR 解析をすることは難しい。文献から得た LSD の R1 置換基誘導体 10 種を用いた予備検討では良好なモデルを得ることは難しかった。そこで、前述の LSD 誘導体 10 種に加えて、5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤の活性値を母集団に加えて QSAR 解析を行った。得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体のうち、研究実施の時点で指定薬物に指定されていた 3 化合物 (LSZ、1cP-AI-LAD、MiPLA) の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を予測した。結果、いずれの化合物についても活性を高く見積もる傾向であった。しかし、値の大小関係は一致した。また、1cP-AI-LAD のように、活性代謝産物が薬理作用発現に寄与している可能性が高い化合物 (LSD の R4 置換基誘導体) も含まれていたため、検討対象を限定する必要があると考えられた。(3 年目) BindingDB を利用して作成した QSAR 式を用いて、LSD 誘導体 (R1 の置換基 12 種、R2 の置換基 16 種を組み合わせた計 192 種 ; LSD を含む) の活性値を予測したところ、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。得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ 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、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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。今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか活性値の実験値が得られていないため、今後、作成した QSAR 式の予測精度の評価を進める必要がある。

[結論] 本研究では LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とした。1 年目は LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。2 年目は LSD 誘導体とフェネチルアミン系幻覚剤を使用して、QSAR 式を作成したが、予測精度の向上が必要であった。3 年目はパブリック web-accessible database から得た LSD 誘導体の活性値をもとに QSAR 式を作成し、

1年目に想定したLSD誘導体含む192化合物の活性値を予測した。総合して、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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、危険ドラッグ検出においてターゲット受容体発現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る。本細胞と小型蛍光検出器の利用により、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

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、「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

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る。

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、物質の中枢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枢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

[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セロトニン化合物や LSD 誘導体を中心とした催幻覚薬の流通拡大が問題となっている。これらの化合物では多くの類縁化合物が登場していることから、化学構造に依存する従来型の薬物検出法に加え、迅速かつ包括的な薬物検出法および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、セロトニン受容体発現細胞を利用して、セロトニン受容体作用薬や LSD 誘導体の検出とその中枢作用を予測する手法の開発を試みた。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。

[結果] 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、セロトニン化合物および LSD 誘導体の 5HT_{2A} 受容体活性について解析した。据え置き型の大型蛍光検出器と持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を比較検討したところ、同一の結果となった。小型蛍光検出器による危険ドラッグ検出に利用可能なセロトニン受容体発現細胞の構築およびその培養法と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、セロトニン受容体作用薬や LSD 誘導体により Head-twitch response (HTR) が誘発され、HTR 発現強度は 5-HT_{2A} 受容体活性強度と相関性が認められた。

[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

[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。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化合物のうち、フェンタニル、及び LSD の誘導体を化学合成し、分析データも含めてライブラリー化することをめざした。

[方法・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。軸不斉異性体の絶対配置を明らかにすべく、いくつかの手法を用いて検討し、最終的には単結晶を得て X 線結晶構造解析を行った。これにより、作動活性を示す軸不斉異性体は S 配置、拮抗活性を示す軸不斉異性体は R 配置であることがわかった。さらに、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 200 種類を超えるフェンタニル誘導体を分析データ含めてライブラリー化することができた。これにより、まだ十分ではないが、活性を示すために重要な化学構造を明らかにすることもできた。また、8 種類の置換基が異なる LSD 誘導体を合成し、活性測定のために共同研究者に提供した。合成の過程で LSD 誘導体の物理化学的性質が明らかになった。すなわち、酒石酸と安定な結晶をつくることができ、遮光が必要であること、インドール部位の N-アロイル化体はやや不安定であることがあげられる。

[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]

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

[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。しかし、ヒトに対する危険ドラッグの薬理作用および有害作用を評価する方法は十分に確立されていない。特に危険ドラッグは短期間に多数出現するため、ヒト神経系を反映した迅速な薬物スクリーニング法の開発が求められている。そこで本研究では、ヒト由来ドーパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系を用い、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *in vitro* 評価系の構築を目的とした。

[方法] ヒト iPS 細胞由来ドーパミン神経および市販のヒトドーパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) を用いて、覚醒剤 methamphetamine (METH) および危険ドラッグ合成カチノン類の神経細胞毒性を評価した。さらに iCell® DopaNeurons を用いて DAT 取込み阻害作用およびドーパミン遊離作用を検討した。また、セロトニン神経系の評価として、ラット由来 raphe 領域初代培養を用い、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] METH および合成カチノンは、ヒト iPS 細胞由来ドーパミン神経または iCell® DopaNeurons において濃度依存的な神経細胞毒性を示した。iCell® DopaNeurons では、METH および合成カチノンにより有意な DAT 取込み阻害作用が認められた。ドーパミン遊離試験では、METH により有意なドーパミン遊離が確認されたが、合成カチノンでは有意な増加は認められなかった。また、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]

栗原正明

湘南医療大学 薬学部 教授

[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 誘導体の定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を行った。

[方法] 化学的見地から LSD 誘導体の包括指定を想定した検討対象の選定を行い、文献調査、オープンデータベースの利用などによって、QSAR 解析に必要な化合物群の構造と活性値のデータセットを作成した。統合計算化学ソフトウェア MOE を利用し、QSAR 式の構築とその評価を行った後、得られたモデルを利用して、包括指定の対象となることが想定される LSD 誘導体の活性値を予測した。

[結果] (1年目) LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。(2年目) 1年目に想定した LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収集と QSAR 式の作成を試みた。良好な QSAR 式を得るために、LSD と同じく 5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤をトレーニングセットに加えたところ、R²=0.857 と良好な式が得られた。(3年目) 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 式作成を試みた。LSD 誘導体 25 種をトレーニングセットとする遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、R²=0.804 と良好な式が得られた。

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

本研究では、CHO-5HT_{2A} 受容体発現細胞による危険ドラッグの検出について検討した。その結果、CHO-5HT_{2A} 受容体発現細胞はセロトニン

受容体作用薬や LSD 誘導体の検出に利用できることが明らかになった。本細胞での受容体活性強度と動物実験における中枢作用発現強度は相関性が認められ、細胞評価データが中枢作用の予測へ応用できることが示唆された。また、本細胞では作製した小型蛍光検出器による薬物検出も可能であった。小型蛍光検出器の実用化へ向けて、細胞の培養法、検出のためのプロトコルを作成することができた。持ち運び可能な小型蛍光検出器は、CHO-5HT_{2A} 受容体発現細胞を利用した薬物検出の実効性と利便性を高めるために有用である。

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

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しているが、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。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大変危険であることから、将来にわたって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

ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた評価系は、危険ドラッグや覚醒剤などドパミン神経系を標的とする薬物の神経毒性および薬理作用を評価する *in vitro* 系として有用である可能性

が示された。特に iCell® DopaNeurons において、METH によるドパミン遊離促進作用と合成カチノンによる DAT 阻害作用が確認されたことから、本細胞系は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な評価系となる可能性が示唆された。一方、セロトニン神経系については raphe 領域培養を用いた基礎評価を行い、SERT 阻害薬に対する応答が確認されたが、評価条件の最適化が今後の課題である。以上の結果から、本研究で構築した培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系作用を評価するスクリーニング系として有用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

1 年目：LSD は、麦角菌が産生するリゼルグ酸から合成された半合成アルカロイドである。LSD はリゼルグ酸の 8β-位カルボキシ基のジエチルアミド誘導体であり、その構造変換はバリエーションに富むことが容易に予想できる。また、1 位のインドール窒素原子は化学修飾が容易で、生体内で代謝酵素による分解が見込まれるため、危険ドラッグ製造の標的部位となる可能性が高い。また、有機化学的に 2 位の修飾や、6 位の異性体も危険ドラッグ候補であると考え、総合して包括指定の際に議論される LSD 誘導体を想定した。特に、活性の強弱に与える影響が大きい R1 の範囲がより重要であると考えられる。2 年目：LSD 誘導体の活性値は、既知の値が少なく QSAR 解析をすることは難しい。文献から得た LSD の R1 置換基誘導体 10 種を用いた予備検討では良好なモデルを得ることは難しかった。そこで、前述の LSD 誘導体 10 種に加えて、5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤の活性値を母集団に加えて QSAR 解析を行った。得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体のうち、研究実施の時点で指定薬物に指定されていた 3 化合物 (LSZ、1cP-AI-LAD、MiPLA) の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を予測した。結果、いずれの化合物に

についても活性を高く見積もる傾向であった。しかし、値の大小関係は一致した。また、1cP-AI-LADのように、活性代謝産物が薬理作用発現に寄与している可能性が高い化合物（LSDのR4置換基誘導体）も含まれていたため、検討対象を限定する必要があると考えられた。3年目：BindingDBを利用して作成したQSAR式を用いて、LSD誘導体（R1の置換基12種、R2の置換基16種を組み合わせた計192種；LSDを含む）の活性値を予測したところ、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。得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定されるLSDやLSZ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、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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。今回想定したLSD誘導体については、一部のみしか活性値の実験値が得られていないため、今後、作成したQSAR式の予測精度の評価を進める必要がある。

D. 結論

本研究より危険ドラッグのターゲットとなる薬物受容体の発現細胞は、定量・定性的な危険ドラッグの受容体活性強度の予測に利用可能である。また、行動薬理学的実験との相関性を解析することで、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。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。さらに、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。

化合物ライブラリーの作製：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、微量分析のために活用が可能となる。今後、犯罪現場において本分析法及び分析データを装備したラマン分光測定機器を用いることができれば、現場の警察官等によっても、迅速かつ簡便に違法薬物を鑑定することが可能になる。本研究で作製した危険ドラッグ化合物ライブラリー及びそのデータベースは世界に唯一であり、麻薬取締部の鑑識業務に活用できる。また、生物活性の検討にも役立つと考える。

本研究では、ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用評価系の構築を目的として、神経細胞毒性およびモノアミン神経系機能を指標とした*in vitro*評価法の検討を行った。その結果、ヒトiPS細胞由来ドパミン神経において、覚醒剤METHおよび合成カチノンは濃度依存的な神経細胞毒性を示すことが確認された。さらに、iCell® DopaNeuronsを用いた評価により、これら薬物はDAT取込み阻害作用を示し、METHではドパミン遊離の増加が認められた。一方、合成カチノンではドパミン遊離は認められず、薬物作用様式の違いが確認された。また、ラット由来raphe領域培養を用いた評価により、セロトニン神経を含有する培養系が構築され、SERT阻害薬によるセロトニン応答が確認された。以上の結果から、ヒト由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する*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。

本研究では LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とした。1年目は LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。2年目は LSD 誘導体とフェネチルアミン系幻覚剤を使用して、QSAR 式を作成したが、予測精度の向上が必要であった。3年目はパブリック web-accessible database から得た LSD 誘導体の活性値をもとに QSAR 式を作成し、1年目に想定した LSD 誘導体含む 192 化合物の活性値を予測した。総合して、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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、LSD 誘導体など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。

E. 健康危険情報

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 船田正彦：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) 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.
- 3) 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
- 4) 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.epilepsyres.2025.107626. Epub 2025 Jul 21.
- 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, 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.
- 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-HT_{2A/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.
- 11) Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Insight into the axial chirality in benzodiazepines. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, 2025, 83, 119-130.
- 12) 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.
- 13) Takano, Ryota; Tanaka, Ryoko; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemical properties of quazepam and its affinity for the GABA_A receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2024, 110, 129854.
- 14) Arita, Hironobu; Tanaka, Ryoko; Kikukawa, Shuntaro; Tomizawa, Tsukasa; Sakata, Haruka; Funada, Masahiko; Tomiyama, Kenichi; Hashimoto, Masaru; Tasaka, Tomohiko; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67, 10447-10463.
- 15) Suga, Mayuko; Fukushima, Saki; Makino, Kosho; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Isomerization of E-Cinnamamides into Z-Cinnamamides Using a Recycling Photoreactor. *Journal of Organic Chemistry*, 2024, 89, 8836-8844.
- 16) Kasai, Satoka; Ogawa, Natsuki; Takagi, Miho; Takahashi, Yukino; Makino, Kosho; Arita, Hironobu; Takahashi, Hideyo; Yoshizawa, Kazumi. Fentanyl analogs exert antinociceptive effects via sodium channel blockade in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2024, 47, 872-877.
- 17) Takashima, Kaori; Aoyama, Takao; Komoda, Masayo; Saitoh, Akiyoshi; Takahashi, Hideyo; Nishikawa, Makiya; Shimada, Shuji; Suzuki, Tatsunori; Mano, Yasunari; Takasawa, Ryoko. Investigative research on the importance of collecting and examining drug information from a scientific

- and objective point of view Rinsho Yakuri, 2023, 54, 105-112.
- 18) Nakamura, Mari; Hojo, Motoki; Kawai, Ayaka; Ikushima, Kiyomi; Nagasawa, Akemichi; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Suzuki, Toshinari; Suzuki, Jin; Inomata, Akiko. An application of the magnetometer detection system to Crl:CD1 (ICR) mice for head twitch response induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} agonists. *Fundamental Toxicological Sciences*, 2023, 10 (5) 189-197.
 - 19) Nishimoto-Kusunose, Shoichi; Hirakawa, Ayaka; Tanaka, Asuka; Yoshizawa, Kazumi; Makino, Kosho; Takahashi, Hideyo; Higashi, Tatsuya. Drugs possessing aryloxypropanamine pharmacophore, duloxetine, dapoxetine and propranolol, increase allopregnanolone in rat brain: Possible involvement of allopregnanolone in their central nervous system effects. *Steroids*, 2023, 198, 109272. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109272
 - 20) Chiba, Arisa; Tanaka, Ryoko; Hotta, Mayuno; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemistry of N-Acyl-5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. *Molecules*, 28 (12) 4734. DOI: 10.3390/molecules28124734
 - 21) Li, Yan; Ohtake, Chinatsu; Hotta, Mayuno; Tabata, Hidetsugu ; Hirano, Kiriko; Iida, Motoo; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Stereochemical Analysis of Trifluoroacetamide Derivatives Based on Through-Space ¹H-¹⁹F Spin-Spin Couplings, *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88 (11) 7026-7037. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00311
 - 22) Tozawa, Kumi; Makino, Kosho; Tanaka, Yuki; Nakamura, Kayo; Inagaki, Akiko; Tabata, Hidetsugu ; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Conversion of Racemic Alkyl Aryl Sulfoxides into Pure Enantiomers Using a Recycle Photoreactor: Tandem Use of Chromatography on Chiral Support and Photoracemization on Solid Support. *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88, 11, 6955-6961. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00265
 - 23) Nakagawa, Yoshio ; Suzuki, Jin; Suzuki, Toshinari; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Ono, Yasushi; Sakamoto, Miho; Inomata, Akiko. Cytotoxic effects of psychoactive isobutyrylfentanyl and its halogenated derivatives on isolated rat hepatocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 2023, 43 (9) 1379-1392. DOI: 10.1002/jat.4472
 - 24) 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; 88: 129287.
 - 25) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane-κ⁴ N)zinc(II) methanol monosolvate.: *IUCrdata*. 2022 ;7(8): x220854.
 - 26) 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.
 - 27) Ichimaru Y, Sugiura K, Kato K, Kondo Y, Kurihara M, Jin W, Imai M, Kurosaki H, [1-(Anthracen-9-ylmeth-yl)-1,4,7,10-tetra-aza-cyclododeca-ne]chlorido-zinc(II) nitrate, *IUCrData*, 2024; 9: x240665.
 - 28) 荒井裕美子, 湯山円晴, 佐藤忠章, 栗原正明. QSAR によるフェンタニル系化合物のインシリコ活性予測: *国際医療福祉大学学会誌*, 2024; 29: 102-109.
 - 29) 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; 88: 129287.
- 30) Ichimaru Y, Kato K, Nakatani R, Isomura R, Sugiura K, Yamaguchi Y, Jin W, Mizutani H, Imai M, Kurihara M, Fujita M, Otsuka M, Kurosaki H.: Structural characterization of Zinc(II)/Cobalt(II) complexes of chiral *N*-(anthracen-9-yl)methyl-*N,N*-bis(2-picolyl)amine and evaluation of DNA photocleavage activity: Chem Pharm Bull., 2023; 71(7): 545-551.
- 31) Ichimaru Y, Kato K, Sugiura K, Isomura R, Fujioka H, Koike T, Fujii S, Kishida M, Kurihara M, Yamaguchi Y, Jin Q, Imai M, Kurosaki H.: Artificial helix supramolecule by doubly *p*-xylyl bridged bis(Zn^{II}-cyclen) (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane): Inorg Chem Commun., 2023; 153: 110782.
- 32) Ichimaru Y, Kato K, Sugiura K, Ogawa S, Jin W, Kurihara M, Yamaguchi Y, Imai M, Kurosaki H.: Aqua{μ-1,4-bis[(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)methyl]benzene}(nitrate-κ*O*)dicopper(II) tris(nitrate) trihydrate, IUCrData, 2023; 8: x230462.
- 33) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H.: (5-Fluoro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyri
- 34) midin-1-ido-κ*N*1)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane-κ*N*4)zinc(II) perchlorate, IUCrData. 2023; 9: x240431.
- 35) 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-picolyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. Chemistry. 2025; 7(2): 41.
- 36) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H.: Bis[5-(anthracen-9-ylmethyl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. IUCrData. 2025; 10(5): x250356.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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. 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)
- 2) 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)
- 3) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2024 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (東京、2024 年 9 月 22 日)
- 4) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2024 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (東京、2024 年 9 月 22 日)
- 5) 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)
- 6) 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.)
- 7) 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.)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) 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)
 - 11) 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).
 - 12) 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
 - 13) 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, 2025 年 5 月
 - 14) 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,
 - 15) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 中村佳代, 田畑英嗣, 富山健一, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 第 41 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2024 年 11 月
 - 16) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 日本法中毒学会第 43 年会, 2024 年 6 月
 - 17) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤幸, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 40 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2023 年 11 月
 - 18) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 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, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 42 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 2023 年 9 月
 - 19) 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 μ 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 2023 年 5 月
 - 20) 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 2023 年 3 月
 - 21) 菊川俊太郎、有田浩暢、金瀬薫、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依

- フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関 日本薬学会第 142 年会
- 22) 有田浩暢, 金瀬薫, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏英昭, 高橋 秀依, フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関, 日本薬学会第 141 年会, 2021 年 3 月
 - 23) 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) .
 - 24) 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-picoly)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 (2023/09) .
 - 25) Shun-suke M, Yosuke D, Masaaki K, Atsushi K, Toru S.: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウム (2023/11) .
 - 26) Shun-suke M, Mai K, Yosuke D, Masaaki K, Atsushi K, Toru S: 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) .
 - 27) 市丸嘉, 加藤紘一, 黒崎博雅, 栗原正明: アントラセンを導入した[12]aneN3 誘導体-亜鉛錯体の DNA 切断活性: 日本薬学会第 144 年会 (2024/03) .
 - 28) 森谷俊介, 大石真菜, 出水庸介, 栗原正明, 橘高敦史, 杉山 亨: DNA への結合を強めるカチオン性シトシン誘導体のペプチド核酸: 日本薬学会第 144 年会 (2024/03) .
 - 29) Design and synthesis of a new cytosine derivative for PNA monomer with improved stability and affinity: Moriya S, Matsumoto S, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: 第 61 回ペプチド討論会 (2024/10) .

3. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得:

- 1) 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

実用新案登録: 特になし

その他: 特になし

令和5～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 [3年間のまとめ]

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)

【研究概要】

[研究テーマ：細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究]

[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セロトニン化合物やLSD誘導体を中心とした催幻覚薬の流通拡大が問題となっている。これらの化合物では多くの類縁化合物が登場していることから、化学構造に依存する従来型の薬物検出法に加え、迅速かつ包括的な薬物検出法および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、セロトニン受容体発現細胞を利用して、セロトニン受容体作用薬やLSD誘導体の検出とその中枢作用を予測する手法の開発を試みた。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。

[結果] 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、セロトニン化合物およびLSD誘導体の5HT_{2A}受容体活性について解析した。据え置き型の大型蛍光検出器と持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を比較検討したところ、同一の結果となった。小型蛍光検出器による危険ドラッグ検出に利用可能なセロトニン受容体発現細胞の構築およびその培養法と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、セロトニン受容体作用薬やLSD誘導体により Head-twitch response (HTR)が誘発され、HTR 発現強度は5-HT_{2A}受容体活性強度と相関性が認められた。

[考察] 本研究では、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞による危険ドラッグの検出について検討した。その結果、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞はセロトニン受容体作用薬やLSD誘導体の検出に利用できることが明らかになった。本細胞での受容体活性強度と動物実験における中枢作用発現強度は相関性が認められ、細胞評価データが中枢作用の予測へ応用できることが示唆された。また、本細胞では作製した小型蛍光検出器による薬物検出も可能であった。小型蛍光検出器の実用化へ向けて、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。持ち運び可能な小型蛍光検出器は、CHO-5HT_{2A}受容体発現細胞を利用した薬物検出の実効性と利便性を高めるために有用である。

[結論] 本研究より危険ドラッグのターゲットとなる薬物受容体の発現細胞は、定量・定性的な危険ドラッグの受容体活性強度の予測に利用可能である。また、行動薬理学的実験との相関性を解析することで、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。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。さらに、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。

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。

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、幻覚薬としてセロトニン受容体作用薬の流通の拡大が問題となっている。欧州を中心として、新しい骨格を持つセロトニン受容体作用薬や LSD 誘導体が流通している。幻覚作用を有する新規のセロトニン関連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。

1) フェネチルアミン系化合物

フェネチルアミン系の危険ドラッグで、セロトニン受容体作用薬を示すとされる 2,5-Dimethoxy-4- chloroamphetamine (DOC)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行動薬理学的特性の発現に関する検討を行った。セロトニン受容体作用薬の薬理作用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、DOC と 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2CI) 、 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) および 3 種類の N-Methoxybenzyl-phenethylamines (NBOMes) : 25I-NBOMe、25B-NBOMe、25P-NBOMe について解析した。その結果、EC₅₀ 値は 2CI : 9.9X10⁻⁸、DOI : 2.0X10⁻⁹、DOC : 8.8X10⁻⁸、25I-NBOMe : 5.42X10⁻¹¹、25B-NBOMe : 3.30X10⁻¹³、25P-NBOMe : 7.1X10⁻¹⁰であった。3種類のNBOMesについては、2CI、DOI、DOC より強力であった。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 25I-NBOMe、25B-NBOMe、25P-NBOMe を添加したところ、蛍光発光を検出することが可能であった。小型蛍光検出器の実用化へ向けて、セロトニン系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、DOI および DOC は Head-twitch response (HTR)を誘発した。この HTR は、5-HT₂ 受容体拮抗薬 ketanserin の前処

置により有意に抑制されたことから、セロトニン 5-HT₂ 受容体、特に、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。

2) LSD 誘導体

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。2年度の研究では、LSD 誘導体(AL-LAD、LSZ、1P-LSD、ALD-52、1cP-LSD)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、AL-LAD、LSZ、1P-LSD、ALD-52、1cP-LSD について解析した。その結果、EC₅₀ 値は AL-LAD : 4.36X10⁻¹⁰、LSZ : 2.70X10⁻⁹、1P-LSD : 1.10X10⁻⁶、ALD-52 : 1.65X10⁻⁶、1cP-LSD : >1X10⁻⁵であった。5HT_{2A} 受容体活性化の強度は、AL-LAD > LSZ > 1P-LSD > ALD-52 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、AL-LAD、LSZ、1P-LSD、ALD-52 につ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 AL-LAD>LSZ>1P-LSD>ALD-52 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、行動薬理学の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。

3 年度の研究では、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、行動薬理学の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。

【総括】

(1) 本研究では、CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞を作出し、本細胞におけるセロトニン受容体作用薬および LSD 誘導体の蛍光値増加は、薬部検出の指標になることが判明した。CHO-5HT_{2A}-GCaMP 細胞は、セロトニン受容体作用薬および LSD 誘導体の活性予測に使用可能であると考えられる。危険ドラッグのターゲットとなる薬物受容体の発現細胞は、定量・定性的な危険ドラッグの受容体活性強度の予測に利用可能である。また、行動薬理学の実験との相関性を解析することで、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。

(2) セロトニン受容体作用薬および 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。本細胞はセロトニン受容体作用薬および 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) 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) 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.
- 3) 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
- 4) 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.epilepsyres.2025.107626. Epub 2025 Jul 21.
- 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-picolyl)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, 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.
- 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-HT_{2A/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. 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)
- 2) 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)
- 3) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2024 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (東京、2024 年 9 月 22 日)
 - 4) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2024 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (東京、2024 年 9 月 22 日)
 - 5) 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)
 - 6) 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.)
 - 7) 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.)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) 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)
 - 11) 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).
 - 12) 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
 - 13) 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, 2025 年 5 月
 - 14) 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,
 - 15) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 中村佳代, 田畑英嗣, 富山健一, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 第 41 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2024 年 11 月
 - 16) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 日本法中毒学会第 43 年会, 2024 年 6 月
 - 17) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤幸, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 40 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2023 年 11 月
 - 18) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 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, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 42 回鎮痛薬・オピ

- オイドペプチドシンポジウム, 2023 年 9 月
- 19) 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 μ 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 2023 年
5 月
- 20) 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 143 年会
2023 年 3 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、
富澤宰、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

令和5～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]

危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究

研究分担者 高橋秀依 (東京理科大学薬学部)

【研究概要】

[研究テーマ：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]

[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。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化合物のうち、フェンタニル、及びLSDの誘導体を化学合成し、分析データも含めてライブラリー化することをめざした。

[方法・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。軸不斉異性体の絶対配置を明らかにすべく、いくつかの手法を用いて検討し、最終的には単結晶を得てX線結晶構造解析を行った。これにより、作動活性を示す軸不斉異性体は*S*配置、拮抗活性を示す軸不斉異性体は*R*配置であることがわかった。さらに、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200種類を超えるフェンタニル誘導体を分析データ含めてライブラリー化することができた。これにより、まだ十分ではないが、活性を示すために重要な化学構造を明らかにすることもできた。また、8種類の置換基が異なるLSD誘導体を合成し、活性測定のために共同研究者に提供した。合成の過程でLSD誘導体の物理化学的性質が明らかになった。すなわち、酒石酸と安定な結晶をつくることができ、遮光が必要であること、インドール部位のN-アロイル化体はやや不安定であることがあげられる。

[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しているが、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。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大変危険であることから、将来にわたって十分に備える必要がある。

[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、微量分析のために活用していただくことができる。

緒言

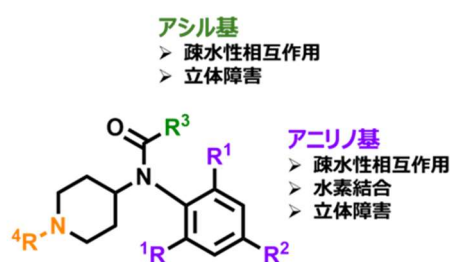
中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。

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、ライブラリー化を進めた。合成した化合物については、分析データを得た後、共同研究者に提供し、有害作用とその化学構造の関連性について検証していただいた。

1) フェンタニル誘導体の化学合成と分析データの取得 (1~3 年目)

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た。また、分析法については、NMR や質量分析 (MS)、IR についてデータを集め、化合物ライブラリーを構築した。一部の化合物については、共同研究者に活性測定をしていただいた。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。



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)

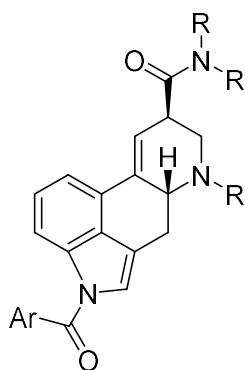
フェンタニル誘導体と活性の関連性

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の決定を試みた。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、計算化学に置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。

2) LSD 誘導体の化学合成と分析データの取得 (1~3 年目)

LSD の誘導体については、1 年目に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。また、2~3 年目にはインドー

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化合物の合成法を確立し、合計で 8 種の LSD 誘導体を合成した。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。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。



LSD 誘導体

さらに、活性については共同研究者に検討していただき、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。加えて、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。

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。

【総括】

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。LSD 誘導体は 8 種の化合物の合成ルートを確認した。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。このような化合物ライブラリーは世界に唯一の貴重なものである。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。

【研究業績】

1. 論文発表

- 1) Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Insight into the axial chirality in benzodiazepines. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, 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.
- 3) Takano, Ryota; Tanaka, Ryoko; Nakamura,

- Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemical properties of quazepam and its affinity for the GABA_A receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2024, 110, 129854.
- 4) Arita, Hironobu; Tanaka, Ryoko; Kikukawa, Shuntaro; Tomizawa, Tsukasa; Sakata, Haruka; Funada, Masahiko; Tomiyama, Kenichi; Hashimoto, Masaru; Tasaka, Tomohiko; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67, 10447-10463.
 - 5) Suga, Mayuko; Fukushima, Saki; Makino, Kosho; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Isomerization of E-Cinnamamides into Z-Cinnamamides Using a Recycling Photoreactor. *Journal of Organic Chemistry*, 2024, 89, 8836-8844.
 - 6) Kasai, Satoka; Ogawa, Natsuki; Takagi, Miho; Takahashi, Yukino; Makino, Kosho; Arita, Hironobu; Takahashi, Hideyo; Yoshizawa, Kazumi. Fentanyl analogs exert antinociceptive effects via sodium channel blockade in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2024, 47, 872-877.
 - 7) Takashima, Kaori; Aoyama, Takao; Komoda, Masayo; Saitoh, Akiyoshi; Takahashi, Hideyo; Nishikawa, Makiya; Shimada, Shuji; Suzuki, Tatsunori; Mano, Yasunari; Takasawa, Ryoko. Investigative research on the importance of collecting and examining drug information from a scientific and objective point of view *Rinsho Yakuri*, 2023, 54, 105-112.
 - 8) Nakamura, Mari; Hojo, Motoki; Kawai, Ayaka; Ikushima, Kiyomi; Nagasawa, Akemichi; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Suzuki, Toshinari; Suzuki, Jin; Inomata, Akiko. An application of the magnetometer detection system to Crl:CD1 (ICR) mice for head twitch response induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} agonists. *Fundamental Toxicological Sciences*, 2023, 10 (5) 189-197.
 - 9) Nishimoto-Kusunose, Shoichi; Hirakawa, Ayaka; Tanaka, Asuka; Yoshizawa, Kazumi; Makino, Kosho; Takahashi, Hideyo; Higashi, Tatsuya. Drugs possessing aryloxypropanamine pharmacophore, duloxetine, dapoxetine and propranolol, increase allopregnanolone in rat brain: Possible involvement of allopregnanolone in their central nervous system effects. *Steroids*, 2023, 198, 109272. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109272
 - 10) Chiba, Arisa; Tanaka, Ryoko; Hotta, Mayuno; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemistry of N-Acyl-5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. *Molecules*, 28 (12) 4734. DOI: 10.3390/molecules28124734
 - 11) Li, Yan; Ohtake, Chinatsu; Hotta, Mayuno; Tabata, Hidetsugu; Hirano, Kiriko; Iida, Motoo; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Stereochemical Analysis of Trifluoroacetamide Derivatives Based on Through-Space ¹H-¹⁹F Spin-Spin Couplings, *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88 (11) 7026-7037. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00311
 - 12) Tozawa, Kumi; Makino, Kosho; Tanaka, Yuki; Nakamura, Kayo; Inagaki, Akiko; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Conversion of Racemic Alkyl Aryl Sulfoxides into Pure Enantiomers Using a Recycle Photoreactor: Tandem Use of Chromatography on Chiral Support and Photoracemization on Solid Support. *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88,

- 11, 6955-6961. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00265
- 13) Nakagawa, Yoshio ; Suzuki, Jin; Suzuki, Toshinari; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Ono, Yasushi; Sakamoto, Miho; Inomata, Akiko. Cytotoxic effects of psychoactive isobutyrylfentanyl and its halogenated derivatives on isolated rat hepatocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 2023, 43 (9) 1379-1392. DOI: 10.1002/jat.4472
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, 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
- 3) 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,
- 4) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 中村佳代, 田畑英嗣, 富山健一, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 船田正彦, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 第 41 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2024 年 11 月
- 5) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤宰, 坂田遥佳, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル由来の新規オピオイド μ 受容体拮抗薬の創製, 日本法中毒学会第 43 年会, 2024 年 6 月
- 6) 有田浩暢, 田中諒子, 菊川俊太郎, 富澤宰, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 牧野宏章, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 40 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2023 年 11 月
- 7) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 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, 高橋秀依, 新規 μ オピオイド受容体拮抗薬の創製, 第 42 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム, 2023 年 9 月
- 8) 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 μ 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 2023 年 5 月
- 9) 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 143 年会 2023 年 3 月
- 10) 菊川俊太郎, 有田浩暢, 金瀬薫, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依 フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関 日本薬学会第 142 年会
- 11) 有田浩暢, 金瀬薫, 牧野宏章, 田畑英嗣, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関, 日本薬学会第 141 年会, 2021 年 3 月
3. 知的財産権の出願・登録状況
- 特許取得:
- 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

実用新案登録：特になし

その他：特になし

令和5～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]

危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析

研究分担者 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。しかし、ヒトに対する危険ドラッグの薬理作用および有害作用を評価する方法は十分に確立されていない。特に危険ドラッグは短期間に多数出現するため、ヒト神経系を反映した迅速な薬物スクリーニング法の開発が求められている。そこで本研究では、ヒト由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系を用い、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *in vitro* 評価系の構築を目的とした。

[方法] ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経および市販のヒトドパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) を用いて、覚醒剤 methamphetamine (METH) および危険ドラッグ合成カチノン類の神経細胞毒性を評価した。さらに iCell® DopaNeurons を用いて DAT 取込み阻害作用およびドパミン遊離作用を検討した。また、セロトニン神経系の評価として、ラット由来 raphe 領域初代培養を用い、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] METH および合成カチノンは、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経または iCell® DopaNeurons において濃度依存的な神経細胞毒性を示した。iCell® DopaNeurons では、METH および合成カチノンにより有意な DAT 取込み阻害作用が認められた。ドパミン遊離試験では、METH により有意なドパミン遊離が確認されたが、合成カチノンでは有意な増加は認められなかった。また、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。

[考察] ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた評価系は、危険ドラッグや覚醒剤などドパミン神経系を標的とする薬物の神経毒性および薬理作用を評価する *in vitro* 系として有用である可能性が示された。特に iCell® DopaNeurons において、METH によるドパミン遊離促進作用と合成カチノンによる DAT 阻害作用が確認されたことから、本細胞系は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な評価系となる可能性が示唆された。一方、セロトニン神経系については raphe 領域培養を用いた基礎評価を行い、SERT 阻害薬に対する応答が確認されたが、評価条件の最適化が今後の課題である。以上の結果から、本研究で構築した培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系作用を評価するスクリーニング系として有用であると考えられる。

[結論] 本研究では、ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用評価系の構築を目的として、神経細胞毒性およびモノアミン神経系機能を指標とした *in vitro* 評価法の検討を行った。その結果、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経において、覚醒剤 METH および合成カチノンは濃度依存的な神経細胞毒性を示すことが確認された。さらに、iCell® DopaNeurons を用いた評価により、これら薬物は DAT 取込み阻害作用を示し、METH ではドパミン遊離の増加が認められた。一方、合成カチノンではドパミン遊離は認められず、薬物作用様式の違いが確認された。また、ラット由来 raphe 領域培養を用いた評価により、セロトニン神経を含有する培養系が構築され、SERT 阻害薬によるセロトニン応答が確認された。以上の結果から、ヒト由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *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。

緒言

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。これらの物質の中樞神経作用や報酬効果については、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が、ヒトに対する薬理作用や有害作用を評価する方法は十分に確立されていない。特に新規物質が短期間に多数出現する現状では、動物実験のみで迅速に毒性や薬理作用を評価することは困難である。

そこで本研究では、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系を用い、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *in vitro* スクリーニング系の構築を目的とした。具体的には、ドパミン神経細胞を用いた神経細胞毒性評価系を確立するとともに、ドパミントランスポーター (DAT) 機能およびドパミン遊離を指標とした機能評価系を構築した。さらに、セロトニン神経系の評価としてラット由来 raphe 領域培養を用いた培養系を導入し、セロトニントランスポーター (SERT) 機能およびセロトニン遊離を指標とした評価系の有用性について検討した。

1) 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 (1年

目

本研究では、危険ドラッグの有害作用評価系の構築を目的として、ヒト iPS 細胞からドパミン神経細胞を誘導し、ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた毒性評価系の基礎的検討を行った。ヒト iPS 細胞株 (HPS2478) から神経前駆細胞を分化誘導し、SOX-1 陽性細胞を確認した後、ドパミン神経への分化誘導を行った。その結果、培養 15 日目にドパミン神経マーカーである tyrosine hydroxylase (TH) および神経マーカーである microtubule-associated protein 2 (MAP-2) の発現が確認され、ヒト iPS 細胞からドパミン神経細胞の誘導が可能であることが示された。さらに、市販のヒトドパミン神経細胞 (iCell® DopaNeurons) と比較しながら、METH および合成カチノン 3-CMC、dipentylone の神経細胞毒性について検討した。その結果、いずれの薬物においてもヒト iPS 由来ドパミン神経細胞に対して濃度依存的な細胞生存率の低下が認められた。また、予備的検討として DAT 阻害作用について評価したところ、選択的阻害剤 GBR-12909 による DAT 取込み阻害作用が確認された。以上の結果から、ヒト iPS 由来ドパミン神経細胞は依存性薬物による神経毒性評価に利用可能であり、危険ドラッグの有害作用を評価する *in vitro* 評価系として活用できる可能性が示された。

2) 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 (2年目)

本研究では、危険ドラッグの有害作用評価系の構築を目的として、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経細胞および市販のヒトドパミン神経細胞を用い、覚醒剤および合成カチノンの神経毒性とモノアミン輸送体機能への影響について検討した。ヒト iPS 細胞株 HPS2478 から神経前駆細胞を誘導し、培養 21 日目にドパミン神経マーカー TH および神経マーカー MAP-2 の発現を確認した。さらに、ヒト iPS 由来ドパミン神経細胞、iCell[®]ドパミン神経細胞およびマウス胎児由来初代培養神経細胞を用いて、METH および合成カチノン N-ethylheptedrone の神経毒性を比較した。その結果、両化合物はいずれの細胞系においても濃度依存的に細胞生存率を低下させ、神経毒性を示すことが確認された。DAT の取込み阻害作用を評価したところ、iCell[®]ドパミン神経細胞では DAT 選択的阻害剤 GBR-12909 および N-ethylheptedrone による有意な取込み阻害作用が認められた。一方、ヒト iPS 由来ドパミン神経細胞では GBR-12909 による阻害作用が確認されたが、他の薬物では明確な阻害作用は認められなかった。また、METH 刺激により iCell[®]ドパミン神経細胞から有意なドパミン遊離が認められた。以上の結果から、ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系機能を評価する *in vitro* 評価系として有用である可能性が示された。

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 (3年目)

本研究では、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* で評価することを目的として、iCell[®]DopaNeurons およびラット由来 raphe 領域神経培養 (Rat Neurons-raphe) を用いた評価系を検討した。免疫染色の結果、Rat Neurons-raphe ではセロトニン神経マ

ーカー tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) と MAP-2、Synapsin I の発現が認められ、両培養系において神経細胞の成熟と神経ネットワーク形成が示唆された。神経毒性評価では、METH は mM オーダー、合成カチノン α -PVP および MDPV は 250 μ M 以上で細胞生存率を低下させた。DAT 取込み阻害試験では、iCell[®]DopaNeurons において陽性対照 GBR-12909 に加え、METH、 α -PVP、MDPV が有意な阻害作用を示した。一方、モノアミン遊離試験では、METH は iCell[®]DopaNeurons から有意なドパミン遊離を誘導したが、 α -PVP および MDPV では有意な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、 α -PVP および MDPV が阻害型という既知の薬理作用様式と一致していた。さらに、Rat Neurons-raphe では fluoxetine により SERT 取込み阻害作用およびセロトニン濃度の有意な増加が確認された一方、METH では明確なセロトニン増加は認められなかった。以上より、本年度に構築したドパミン神経系およびセロトニン神経系の培養評価系は、危険ドラッグの神経毒性とモノアミン神経系作用を評価する *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。

【総括】

本研究では、ヒト由来ドパミン神経細胞を用いた危険ドラッグの有害作用評価系の構築を目的として、神経細胞毒性およびモノアミン神経系機能を指標とした *in vitro* 評価法の検討を行った。その結果、ヒト iPS 細胞由来ドパミン神経および市販のヒトドパミン神経細胞において、覚醒剤 METH および合成カチノンは濃度依存的な神経細胞毒性を示すことが確認された。さらに、iCell[®]DopaNeurons を用いた評価により、これら薬物は DAT 取込み阻害作用を示し、METH ではドパミン遊離の増加が認められた。一方、合成カチノンではドパミン遊離は認められず、薬物作用様式の違いが確認された。また、ラット由来 raphe 領域培養を用いた評価により、セロトニン神経を含有する培養系が構

築され、SERT 阻害薬によるセロトニン応答が確認された。以上の結果から、ヒト由来ドパミン神経細胞を中心とした培養神経細胞系は、危険ドラッグの神経毒性およびモノアミン神経系に対する薬理作用を評価する *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。

【研究業績】

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 isotonitazene の薬理学的特性の解析, 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 13-15 日.
- 2) 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).

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5～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)

総合研究報告書

分担研究報告書 [3年間のまとめ]

コンピュータシミュレーション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）

【研究概要】

[研究テーマ：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]

[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 誘導体の定量的構造活性相関 (QSAR) 解析を行った。

[方法] 化学的見地から LSD 誘導体の包括指定を想定した検討対象の選定を行い、文献調査、オープンデータベースの利用などによって、QSAR 解析に必要な化合物群の構造と活性値のデータセットを作成した。統合計算化学ソフトウェア MOE を利用し、QSAR 式の構築とその評価を行った後、得られたモデルを利用して、包括指定の対象となることが想定される LSD 誘導体の活性値を予測した。

[結果] (1年目) LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。(2年目) 1年目に想定した LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収集と QSAR 式の作成を試みた。良好な QSAR 式を得るために、LSD と同じく 5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤をトレーニングセットに加えたところ、 $R^2=0.857$ と良好な式が得られた。(3年目) 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 式作成を試みた。LSD 誘導体 25 種をトレーニングセットとする遺伝的アルゴリズムを利用した解析によって、 $R^2=0.804$ と良好な式が得られた。

[考察] (1年目) LSD は、麦角菌が産生するリゼルグ酸から合成された半合成アルカロイドである。LSD はリゼルグ酸の 8β-位カルボキシ基のジエチルアミド誘導体であり、その構造変換はバリエーションに富むことが容易に予想できる。また、1位のインドール窒素原子は化学修飾が容易で、生体内で代謝酵素による分解が見込まれるため、危険ドラッグ製造の標的部位となる可能性が高い。また、有機化学的に2位の修飾や、6位の異性体も危険ドラッグ候補であると考え、

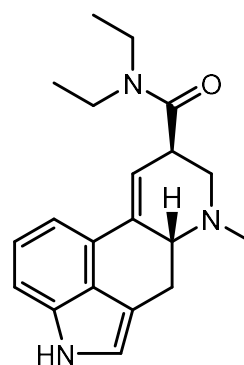
総合して包括指定の際に議論される LSD 誘導体を想定した。特に、活性の強弱に与える影響が大きい R¹ の範囲がより重要であると考えられる。(2 年目) LSD 誘導体の活性値は、既知の値が少なく QSAR 解析をすることは難しい。文献から得た LSD の R¹ 置換基誘導体 10 種を用いた予備検討では良好なモデルを得ることは難しかった。そこで、前述の LSD 誘導体 10 種に加えて、5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤の活性値を母集団に加えて QSAR 解析を行った。得られた QSAR 式を用いて、LSD 誘導体のうち、研究実施の時点で指定薬物に指定されていた 3 化合物 (LSZ、1cP-AI-LAD、MiPLA) の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を予測した。結果、いずれの化合物についても活性を高く見積もる傾向であった。しかし、値の大小関係は一致した。また、1cP-AI-LAD のように、活性代謝産物が薬理作用発現に寄与している可能性が高い化合物 (LSD の R⁴ 置換基誘導体) も含まれていたため、検討対象を限定する必要があると考えられた。(3 年目)。BindingDB を利用して作成した QSAR 式を用いて、LSD 誘導体 (R¹ の置換基 12 種、R² の置換基 16 種を組み合わせた計 192 種 ; LSD を含む) の活性値を予測したところ、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。得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ 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、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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。今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか活性値の実験値が得られていないため、今後、作成した QSAR 式の予測精度の評価を進める必要がある。

[結論] 本研究では LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とした。1 年目は LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。2 年目は LSD 誘導体とフェネチルアミン系幻覚剤を使用して、QSAR 式を作成したが、予測精度の向上が必要であった。3 年目はパブリック web-accessible database から得た LSD 誘導体の活性値をもとに QSAR 式を作成し、1 年目に想定した LSD 誘導体含む 192 化合物の活性値を予測した。総合して、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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。

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。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ものの、日本では包括指

定が実施されていない LSD 誘導体とした。

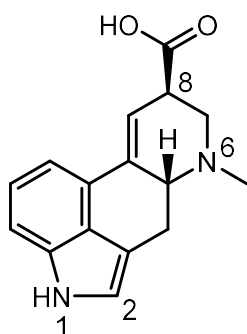


LSD の構造式

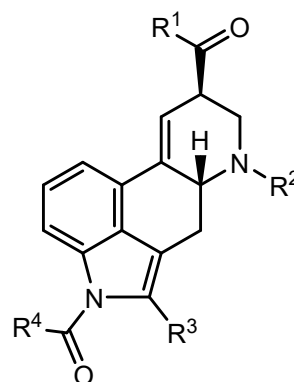
1) 包括指定が想定される LSD 誘導体の選定 (1年目)

本研究では、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ことを目的とした。

LSD は、麦角菌が産生するリゼルグ酸から合成された半合成アルカロイドである。LSD はリゼルグ酸の 8β-位カルボキシ基のジエチルアミド誘導体であり、その構造変換はバリエーションに富むことが容易に予想できる。また、1位のインドール窒素原子は化学修飾が容易で、生体内で代謝酵素による分解と活性化(プロドラッグ化)が見込まれるため、危険ドラッグ製造の標的部位となる可能性が高い。また、有機化学的に2位の修飾や、6位の異性体も危険ドラッグ候補であると考え、総合して包括指定の際に議論される LSD 誘導体を想定した。特に、R¹、R⁴のバリエーションによって範囲を指定することが重要であると考えられるが、活性の強弱に与える影響が大きい R¹ の範囲がより重要であると考えられる。R²および R³ はバリエーションが少ないが、R²は活性に与える影響を慎重に検討する必要があると考えられた。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ため、文献等より活性既知のデータの収集が重要である。



リゼルグ酸の構造式



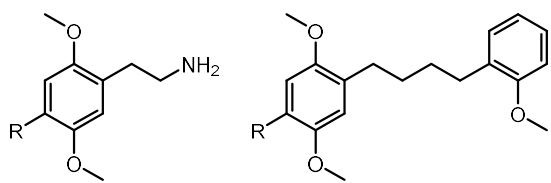
LSD 誘導体の構造式

2) LSD 誘導体の活性値を予測する QSAR 式の作成 (1年目)

本研究では、LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収集とともに、危険ドラッグ包括指定の妥当性について検証することを目的とした。LSD 誘導体の活性は、セロトニン受容体 (5-HT_{2A}) への親和性で評価することにした。

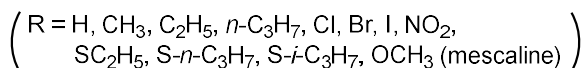
QSAR モデル構築には統合計算化学システム MOE を用いた。MOE に搭載されている AutoQSAR プログラムを利用し、QSAR 式を構築した。使用した記述子は、MOE に搭載されている VSA 記述子から自動的に選択されたものである。QSAR 式作成には部分最小二乗法 (PLS) による回帰分析を用いた。

LSD 誘導体の活性値は、既知の値が少なく QSAR 解析をすることは難しい。文献から得た LSD の R¹ 置換基誘導体 10 種を用いた予備検討の結果、決定係数 (R²) の値などから判断して、良好なモデルを得ることは難しかった。そこで、前述の LSD 誘導体 10 種に加えて、5-HT_{2A} 受容体に強い親和性を持つフェネチルアミン系幻覚剤の活性値を母集団に加えて QSAR 解析を行った。



2C type

NBOMe type



フェネチルアミン系幻覚剤の構造式

得られた QSAR 式を下に示した。

Calc. = + 1.617801

+ 0.006813 * PEOE_VSA+0

+ 0.023524 * PEOE_VSA+1

+ 0.096160 * PEOE_VSA+3

+ 0.014882 * PEOE_VSA-0

+ 0.009175 * PEOE_VSA-1

- 0.430880 * PEOE_VSA-6

- 0.049980 * SlogP_VSA2

- 0.046509 * SlogP_VSA7

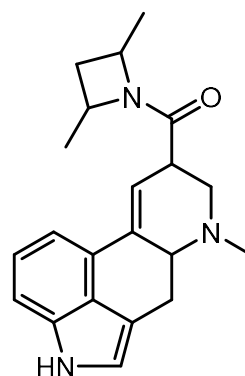
- 0.009024 * SlogP_VSA8

(Eq. 1)

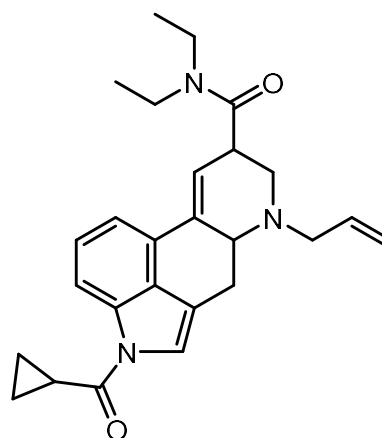
R² = 0.857

n = 34; LSD 誘導体は 10 種

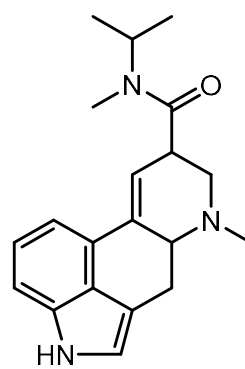
得られた Eq. 1 を用いて、LSD 誘導体のうち、研究実施の時点で指定薬物に指定されていた 3 化合物 (LSZ、1cP-AI-LAD、MiPLA) の 5-HT_{2A} 受容体に対する親和性を予測した。結果、いずれの化合物についても活性を高く見積もる傾向であった。しかし、値の大小関係は一致した。また、1cP-AI-LAD のように、活性代謝産物が薬理作用発現に寄与している可能性が高い化合物 (LSD の R⁴ 置換基誘導体) も含まれていたため、検討対象を限定する必要があると考えられた。



LSZ



1cP-AI-LAD



MiPLA

フェネチルアミン系幻覚剤の構造式

3) LSD 誘導体の活性値を予測する QSAR 式の作成 (3 年目)

本研究では、前年に引き続き、LSD 誘導体に関して、包括指定を想定し、科学的データの収

集とともに、危険ドラッグ包括指定の妥当性について検証することを目的とした。

前年度の成果から、文献から得た LSD の R¹ 置換基誘導体 10 種のみでは良好な QSAR 式を得ることができない感触が得られていた。そこで、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。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た。QSAR モデル構築には MOE を用いた。MOE に搭載されている QSAR_Evolution プログラムを利用し、遺伝的アルゴリズムを利用して QSAR 式を構築した。使用した記述子は、MOE に標準搭載されている 2 次元記述子から自動的に選択されたものである。

得られた QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{Calc.} &= +9.26566 \\ &+ 9.21285 * Q_VSA_FNEG \\ &- 0.01796 * Q_VSA_POL \\ &+ 0.43839 * b_maxllen \\ &- 0.23179 * vsa_acc \quad (\text{Eq. 2}) \\ R^2 &= 0.804 \\ n &= 25 \end{aligned}$$

得られた Eq. 2 を用いて、LSD 誘導体 (R¹ の置換基 12 種、R² の置換基 16 種を組み合わせた計 192 種 ; LSD を含む) の活性値を予測した。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、特に活性が高い傾向が認められた。得られた予測値の半数以上は、麻薬に指定される LSD や LSZ 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、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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。

Eq. 2 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必要である。今回想定した LSD 誘導体については、一部のみしか活性値の実験値が得られていないため、今後、作成した QSAR 式の予測精度の評価を進める必要がある。

【総括】

本研究では LSD 誘導体の包括指定を行うことを想定し、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とした。1 年目は LSD の合成経路や、原料となる天然由来化合物の構造などを総合的に判断し、包括指定が想定される LSD 誘導体の基本構造を決定した。2 年目は LSD 誘導体とフェネチルアミン系幻覚剤を使用して、QSAR 式を作成したが、予測精度の向上が必要であった。3 年目はパブリック web-accessible database から得た LSD 誘導体の活性値をもとに QSAR 式を作成し、1 年目に想定した LSD 誘導体含む 192 化合物の活性値を予測した。総合して、今後、実際に予測対象化合物を合成するなどして、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。

【研究業績】

1. 論文発表
- 2) 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; 88: 129287.
- 3) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetra-

- aza-cyclo-tetra-decane- κ^4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: IUCrdata. 2022 ;7(8): x220854.
- 4) 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.
 - 5) Ichimaru Y, Sugiura K, Kato K, Kondo Y, Kurihara M, Jin W, Imai M, Kurosaki H, [1-(Anthracen-9-ylmeth-yl)-1,4,7,10-tetra-aza-cyclododeca-ne]chlorido-zinc(II) nitrate, IUCrData, 2024; 9: x240665.
 - 6) 荒井裕美子, 湯山円晴, 佐藤忠章, 栗原正明. QSAR によるフェンタニル系化合物のインシリコ活性予測: 国際医療福祉大学学会誌, 2024; 29: 102-109.
 - 7) 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; 88: 129287.
 - 8) Ichimaru Y, Kato K, Nakatani R, Isomura R, Sugiura K, Yamaguchi Y, Jin W, Mizutani H, Imai M, Kurihara M, Fujita M, Otsuka M, Kurosaki H.: Structural characterization of Zinc(II)/Cobalt(II) complexes of chiral N-(anthracen-9-yl)methyl-N,N-bis(2-picolyl)amine and evaluation of DNA photocleavage activity: Chem Pharm Bull., 2023; 71(7): 545-551.
 - 9) Ichimaru Y, Kato K, Sugiura K, Isomura R, Fujioka H, Koike T, Fujii S, Kishida M, Kurihara M, Yamaguchi Y, Jin Q, Imai M, Kurosaki H.: Artificial helix supramolecule by doubly p-xylyl bridged bis(Zn^{II}-cyclen) (cyclen = 1,4,7,10-tetraazacyclododecane): Inorg Chem Commun., 2023; 153: 110782.
 - 10) Ichimaru Y, Kato K, Sugiura K, Ogawa S, Jin W, Kurihara M, Yamaguchi Y, Imai M, Kurosaki H: Aqua{ μ -1,4-bis[(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1-yl)methyl]benzene}(nitrate- κO)dicopper(II) tris(nitrate) trihydrate, IUCrData, 2023; 8: x230462.
 - 11) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: (5-Fluoro-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydro-pyri
 - 12) midin-1-ido- $\kappa N1$)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane- $\kappa 4N$)zinc(II) perchlorate, IUCrData. 2023; 9: x240431.
 - 13) 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-picolyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. Chemistry. 2025; 7(2): 41.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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) 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, 加藤絃一, 小池透, 黒崎博雅, 栗原正明: 日本薬学会第 143

- 年会 (2023/03) .
- 2) 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 (2023/09) .
 - 3) Shun-suke M, Yosuke D, Masaaki K, Atsushi K, Toru S.: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第 50 回国際核酸化学シンポジウム (2023/11) .
 - 4) Shun-suke M, Mai K, Yosuke D, Masaaki K, Atsushi K, Toru S: 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) .
 - 5) 市丸嘉, 加藤紘一, 黒崎博雅, 栗原正明: アントラセンを導入した[12]aneN3 誘導体-亜鉛錯体の DNA 切断活性: 日本薬学会第 144 年会 (2024/03) .
 - 6) 森谷俊介, 大石真菜, 出水庸介, 栗原正明, 橘高敦史, 杉山 亨: DNA への結合を強めるカチオン性シトシン誘導体のペプチド核酸: 日本薬学会第 144 年会 (2024/03) .
 - 7) Design and synthesis of a new cytosine derivative for PNA monomer with improved stability and affinity: Moriya S, Matsumoto S, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: 第 61 回ペプチド討論会 (2024/10) .

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
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.eplepsyres.	218	107626	2025
Tanaka, Ryoko; Takano, Ryota; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Insight into the axial chirality in benzodiazepines.	Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi	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]	IUCrData.	10(5)	:x250356.	2025

	tetra-chlorido-zincate.				
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
Takano, Ryota; Tanaka, Ryoko; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Stereochemical properties of quazepam and its affinity for the GABA _A receptor.	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,	110	129854	2024
Arita, Hironobu; Tanaka, Ryoko; Kikukawa, Shuntaro; Tomizawa, Tsukasa; Sakata, Haruka; Funada, Masahiko; Tomiyama, Kenichi; Hashimoto, Masaru ; Tasaka, Tomohiko; Tabata, Hidetsugu ; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Takahashi, Hideyo.	Fentanyl-Type Antagonist of the μ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation.	Journal of Medicinal Chemistry	of 67	10447-10463	2024
Suga, Mayuko; Fukushima, Saki; Makino, Kosho; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu ; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo.	Isomerization of E-Cinnamamides into Z-Cinnamamides Using a Recycling Photoreactor.	Journal of Organic Chemistry	of 89	8836-8844	2024

Kasai, Satoka; Ogawa, Natsuki; Takagi, Miho; Takahashi, Yukino; Makino, Kosho; Arita, Hironobu; Takahashi, Hideyo; Yoshizawa, Kazumi.	Fentanyl analogs exert antinociceptive effects via sodium channel blockade in mice.	Biological & Pharmaceutical Bulletin	47	872-877	2024
Ichimaru Y., Sugiura K., Kato K., Kondo Y., Kurihara M., Jin W., Imai M., Kurosaki H.	[1-(Anthracen-9-ylmeth-yl)-1,4,7,10-tetra-aza-cyclododeca-ne]chlorido-zinc(II) nitrate	IUCrData	9	x240665	2024
荒井裕美子, 湯山円晴, 佐藤忠章, 栗原正明,	QSAR によるフェンタニル系化合物のインシリコ活性予測	国際医療福祉大学学会誌	29	102-109	2024
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.	医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス	54	36-42	2023
Nakamura, Mari; Hojo, Motoki; Kawai, Ayaka; Ikushima, Kiyomi; Nagasawa, Akemichi; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Suzuki, Toshinari; Suzuki, Jin; Inomata, Akiko.	An application of the magnetometer detection system to Cr1:CD1 (ICR) mice for head twitch response induced by hallucinogenic 5-HT2A agonists.	Fundamental Toxicological Sciences	10	189-197	2023
Chiba, Arisa; Tanaka, Ryoko; Hotta, Mayuno; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Stereochemistry of N-Acyl-5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. Molecules,	Molecules	28	4734	2023
Nakagawa, Yoshio ; Suzuki, Jin; Suzuki, Toshinari; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Ono, Yasushi; Sakamoto, Miho; Inomata, Akiko.	Cytotoxic effects of psychoactive isobutyrylfentanyl and its halogenated derivatives on isolated rat hepatocytes.	Journal of Applied Toxicology	43	1379-1392	2023

Funaki, Kaoru; Tabata, Hidetsugu; Nakazato, Yusuke; Takahashi, Yuka; Tasaka, Tomohiko; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki; Oshitari, Tetsuta	Atropodiastereoselective 5N-acylation of 1,5-benzodiazepin-2-ones with (S)-2-phenylpropanoyl and (S)-2-phenylbutanoyl Chlorides.	Journal of Organic Chemistry	87	15289-15300.	2022
Tanaka, Ryoko; Nabae, Ayana; Yamane, Koki; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Atropisomeric properties of N-alkyl/aryl 5H-dibenz[b,f]azepines.	Chemical & Pharmaceutical Bulletin	70	573-579	2022
Tanaka, Ryoko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Axial chirality and affinity at the GABAA receptor of triazolobenzodiazepines.	Bioorganic & Medicinal Chemistry	64	116758	2022
Tanaka, Ryoko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Atropisomeric properties of 9-methyl-1,4-benzodiazepin-2-ones.	Synthesis	53	4682-4688	2022
Takuya Namba, Mayuno Hotta, Hidetsugu Tabata, Kosho Makino, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Hideyo Takahashi.	Atropisomeric Properties of N-acyl/N-sulfonyl 5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones.	Journal of Organic Chemistry	86	7563-7578	2021
Kanase, Yuki; Makino, Kosho; Takashi Yoshinaga; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo.	Conformational properties and M1 antimuscarinic activity of 4-substituted pirenzepine/telenzepine analogues.	Heterocycles	101	273-283	2020
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;88:1292-87.	2023
Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.	Bis(nitrato- κ O)(1,4,8,11-tetra-aza-cyclo-tetra-decane- κ 4 N)zinc(II) methanol monosolvate.	IUCrdata	2022	Aug 31;7(Pt 8):x220854.	2022

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	2022
---	---	----------------------	------	---------	------