

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)

指定薬物の指定に係る試験法の妥当性評価に資する研究

課題番号：25KC1002

令和7年度 総括研究報告書

令和8(2026)年3月

研究代表者：鈴木 勉

目次

I.	令和7年度 総括研究報告書	
	指定薬物の指定に係る試験法の妥当性評価に資する研究	----- 1
	鈴木 勉 (湘南医療大学 薬学部)	
II.	令和7年度 分担研究報告書	
	研究-1 : 幻覚発現物質のマウスを用いた新規試験法の確立	----- 11
	鈴木 勉 (湘南医療大学 薬学部)	
	研究-2 : 危険ドラッグ誘発幻覚作用の定量と発現機序に関する研究	----- 24
	船田正彦 (湘南医療大学 薬学部)	
	研究-3 : 幻覚作用を有する薬物の合成	----- 34
	栗原正明 (湘南医療大学 薬学部)	
	研究-4 : 複合行動指標に基づく乱用予測の妥当性評価 :	
	フェニルピペラジン誘導体を用いた検証	----- 38
	森 友久 (星薬科大学 薬学部)	
	研究-5 : 幻覚発現薬による行動パターン解析 : 再現性と用量反応性	----- 46
	北中純一 (兵庫医科大学 薬学部)	
	研究-6 : 幻覚発現薬によって活性化する脳領域の同定	----- 51
	増川太輝 (横浜市立大学 医学部)	
III.	令和7年度 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 58

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：25KC1002)

総括研究報告書

指定薬物の指定に係る試験法の妥当性検証に資する研究

研究代表者 鈴木 勉

(湘南医療大学 薬学部)

【研究要旨】

本研究では、指定薬物の指定に資する試験法の妥当性評価として、段階的かつ多面的な評価体系の構築を進めている。まず、幻覚様作用の有無を迅速かつ高精度に客観的に判定する指標として、マウスの首振り反応 (Head Twitch Response: HTR) に着目した。高速度カメラ解析により DOI 誘発 HTR の最適測定条件を確立し、HTR 発現に 5-HT_{2A} 受容体が重要であることを確認することで、本指標が幻覚様作用および関連する感覚・行動変化の薬理機序と整合する可能性を示した。さらに、幻覚様作用に関連する嫌悪効果、情動異常などの行動指標、MDMA 弁別試験、定量的行動観察等を組み合わせ、薬理特性の詳細な評価を進めている。加えて、5-HT 系、 κ オピオイド受容体作用薬、NMDA 受容体拮抗薬投与後の脳活動解析も行い、行動変化との関連性を検証中である。これにより、各指標を用いた迅速かつ精度の高い評価法の基盤は整備されつつあるものの、最終的な妥当性確認にはさらなる検証と指標間の統合が必要である。今後は、マウスを用いた新規評価手法の導入や既存手法の改良を通じて評価体系をさらに発展させ、各指標を組み合わせた統合的評価体系を確立することで、指定薬物の評価に資する科学的根拠を提供することを目指す。

研究代表者：鈴木 勉
湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：船田 正彦
湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：栗原 正明
湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：森 友久
星薬科大学 薬学部 教授

分担研究者：北中 純一
兵庫医科大学 薬学部 教授

分担研究者：増川 太輝
横浜市立大学 医学部 講師

A. 研究目的

指定薬物は薬物による中枢興奮や抑制作用を実験動物の自発運動を含む一般行動観察、脳内アミン量の変化、受容体結合実験などの結果から指定が行われているが、幻覚様作用の客観的評価は依然として困難である。これまで、幻覚発現薬の評価には、マウスによる head-twitching response (HTR) が主に用いられているが、その判別が困難である等から評価法の改良や新たな評価法の開発が求められている。市場に次々と出回る幻覚発現薬物を速やかに評価して、規制に繋げるためには、精度が高く、簡便で迅速な評価法の開発や各評価法の適正を明らかにすることが望まれる。そこで本研究では、幻覚発現薬の指定に資する評価法の妥当性や評価法の改

良・機械化を検討する。さらに、行動薬理的指標に加え、脳活動解析や薬物弁別試験等を組み合わせることで、多面的かつ高精度な統合的評価体系の構築を目指す。

B. 各研究の目的、方法、結果

[研究-1：幻覚発現物質のマウスを用いた新規試験法の確立]

鈴木 勉
湘南医療大学 薬学部

本研究では、 κ -オピオイド受容体作動薬 U50,488H および 5-HT_{2A/2C} 受容体作動薬 DOI を使用しマウスを用いた条件づけ場所嗜好性試験を実施した。さらに、幻覚発現薬では情動異常を引き起こす可能性が考えられたため、マウスガラス玉覆い隠し試験を実施した。すべての行動薬理実験には、ICR 系雄性マウスを使用した。動物実験は、湘南医療大学動物実験委員会の承認を得て行った。条件づけ場所嗜好性試験およびガラス玉覆い隠し試験を実施した。条件づけ場所嗜好試験の結果、U50,488H 投与群で嫌悪効果が認められた。また、DOI 投与群においても嫌悪効果が認められた。ガラス玉覆い隠し試験の結果、U50,488H および DOI 投与群においてガラス玉を隠した数の変化が認められた。条件づけ場所嗜好性試験およびガラス玉覆い隠し試験を用いた評価法の確立については、本年度論文化 (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025) に至った。

[研究-2：危険ドラッグ誘発幻覚作用の定量と発現機序に関する研究]

船田正彦

湘南医療大学 薬学部

幻覚作用を示す危険ドラッグの法規制のためには、幻覚作用を適切に評価するためのシステム構築が急務である。これまでの研究では、幻覚作用を示すセロトニン受容体作用薬において、マウスの首振り反応 Head Twitch Response (HTR)の出現が確認されており、幻覚作用が強い薬物と HTR の回数の関係を探ることで、幻覚作用の発現予測ができることが示唆されている。セロトニン受容体作用を示す危険ドラッグは多数存在することから、ハイスループットで幻覚作用を予測する手法の確立が望まれる。本研究では、幻覚を示すとされる危険ドラッグによって誘発されるマウスの首振り反応 Head Twitch Response (HTR)に着目して、HTR を定量化できる自動測定装置の開発を試みた。

HTR を定量化する目的で、磁石の動きを検知することができる磁力測定装置として、マグネットメーターを作製した。実験には、ICR系マウスを使用した。マウスの頭蓋表面に強力な磁力を有するマグネットをデンタルセメントで留置して、装置内での HTR の動きで感知される電気信号を測定した。装置上部より、ビデオ撮影を行い、行動変化とマグネットメーターで検出される電気信号の相関性を検証し、HTR 測定精度を検討した。

催幻覚薬として、5-HT₂ 作用薬である 4-Iodo-2,5-dimethoxy- α -methylbenzeneethanamine (DOI)を投与し、HTR の発現について解析し

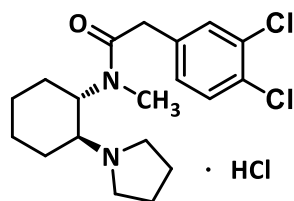
た。DOI 投与により用量依存的な HTR の発現が確認された。HTR 発現回数において、マグネットメーターでの検出 HTR 回数（電気信号）とビデオ解析の回数（目視）に正の相関性($r^2=0.9936$)が認められた。また、DOI による HTR は選択的セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬の (R)-(+)- α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperinemethanol (MDL 100907)により抑制された。一方、DOI (1 mg/kg)投与により、前頭前野 (Prefrontal Cortex)において、有意な c-Fos 発現量の増加が確認された。

[研究-3：幻覚作用を有する薬物の合成]

栗原正明

湘南医療大学 薬学部

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。評価法の検討には、使用する化合物の供給が必要不可欠である。本研究では幻覚作用を有すると考えられる κ オピオイド受容体に作用する化合物の合成を行うことを目的とする。合成した化合物は幻覚作用を評価する試験法の開発に供する。7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、トータル収率約 20%で (\pm)-U50,488H を合成することができた。合成した (\pm)-U50,488H は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に供した。また、光学分割に取り組み、20%ee で (-)-U50,488H を得た。



(-)-U50,488H

[研究-4：複合行動指標に基づく乱用予測の妥当性評価：フェニルピペラジン誘導体を用いた検証]

森 友久

星薬科大学 薬学部

本分担研究課題では、様々なタイプの幻覚誘発薬によって引き起こされる行動変化を評価しうる系の構築を目指すため、本年度は、構造変換が容易な phenylpiperadine 誘導体に着目し、解析法について検討することとした。TFMPP、3-CPP および phenylpiperadine による MDMA の弁別刺激効果に対する般化試験、さらにこれらの自発運動に及ぼす影響を検討した。その結果、phenylpiperadine および 3-CPP は MDMA 様の弁別刺激効果を示したものの、TFMPP は般化しかなかった。一方、自発運動の測定において、TFMPP は運動亢進を示したものの、phenylpiperadine および 3-CPP は自発運動に影響を及ぼさなかった。

[研究-5：幻覚発現薬による行動パターン解析：再現性と用量反応性]

北中純一

兵庫科大学 薬学部

グルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬のデキストロメトルファン（幻覚発現薬の一つ）を投

与されたマウスで認められる異常行動は、首振り、前肢洗顔行動、伏臥位、後肢引っ掻き行動であった。そのうち再現性・用量反応性が認められる異常行動は伏臥位であった。この成績は、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体作動薬 1-(4-iodo-2,5-di-methoxyphenyl)propan-2-amine 塩酸塩 (DOI)やκオピオイド受容体作動薬 U-50,488H を投与されたマウスでの結果と同様であった。DOI をマウスに一日一回、一週間の連続投与し、11 日間休薬後、DOI を刺繍投与すると、伏臥位の発現が増強傾向を示した。伏臥位は、一般的な睡眠姿勢とは明らかに異なり、簡便に観察できるうえ、再現性と用量反応性が認められる異常行動であり、幻覚発現薬をマウスに投与した場合の危険度を客観的に評価できる系となり得る。

[研究-6：幻覚発現薬によって活性化する脳領域の同定]

増川太輝

横浜市立大学 医学部

近年、いわゆる危険ドラッグや指定薬物の中には、幻覚作用を有する薬物が多数含まれている。これらの薬物には、セロトニン神経系に作用するサイケデリック系薬物に加え、NMDA 受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、κオピオイド受容体作動薬など、多様な薬理作用を有するものが含まれることが知られている。一方で、指定薬物の多くはわずかな化学構造の変化によって既存の規制から逃れる可能性があり、新規化合物に対して迅速かつ客観的に評価を行うことが可能な試験系の確立が求められている。その

ためには、薬物によって誘発される行動変化と脳内神経活動との関連性を明らかにし、評価指標としての妥当性を検証することが重要である。これまで幻覚発現薬の評価には、head-twitch response や自発運動量変化、薬物弁別試験などの行動薬理学的手法が用いられてきたが⁴⁾、これらの指標がどの脳領域の神経活動と対応するのかについては十分に整理されていない。本研究では、幻覚発現薬投与によって誘導される神経活動マーカー c-Fos の発現変化に着目し、行動薬理学的評価と脳内活性化領域との関連性を解析することを目的とした。本年度は、NMDA 受容体拮抗薬である ketamine をモデル薬物として用い、ホスホジエステラーゼ 10 阻害薬による薬理学的修飾を含めて検討した。

C. 考察

1. 幻覚発現物質のマウスを用いた新規試験法の確立

κ オピオイド受容体作動薬は、条件づけ場所嗜好性試験において一般的に嫌悪効果を示す。ガラス玉覆い隠し試験において κ オピオイド受容体作動薬 U50,488H の急性投与において情動異常を検出できた。この情動異常は、U50,488H による幻覚発現に起因することが考えられた。さらに、3 日間の投与による条件づけ終了 24 時間後の day 4 にも U50,488H 投与群で情動異常を検出できた。この情動異常は、複数回の U50,488H 投与による嫌悪効果を伴う幻覚発現が情動に影響を及ぼしたと考えられた。5-HT₂ 受容体作動薬

DOI の急性投与において情動異常を検出できた。この情動異常は、U50,488H と同様に幻覚発現に起因するものと考えられた。さらに、day 4 の DOI 投与群でも情動異常が検出できた。この情動異常は、複数回の DOI 投与に伴う幻覚発現が情動に影響を及ぼしたと考えられた。幻覚作用に起因すると考えられる情動異常は、DOI では持続していることが明らかとなった。情動面での影響は、U50,488H に比べ DOI の方がより強力であると考えられた。さらに、市販薬乱用もされている NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファン投与群で情動異常を検出することができた。本試験を用いることで、幻覚発現薬の幻覚発現に伴う情動異常が評価可能であると考えられる。行動薬理学的な新規評価法の改良を引き続き試みる。5-HT 受容体、 κ オピオイド受容体及び NMDA 受容体拮抗薬を使用して、幻覚発現の機序解明を試みることで新規評価法の特徴付けと妥当性を検討する。

2. 危険ドラッグ誘発幻覚作用の定量と発現機序に関する研究

研究で作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を定量的に解析することが可能になった。セロトニン系化合物については、マウスを用いた HTR アッセイを、ヒトにおける幻覚作用を予測するための前臨床モデルとして用いることが可能であると考えられる。また、セロトニン受容体作用薬によるマウスの首振り反応の発現には、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体が重要な役割を

果たしていることが示唆された。特に、前頭前野におけるセロトニン 5-HT_{2A} 受容体が重要な役割を果たしていると想定された。本解析手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

3. 幻覚作用を有する薬物の合成

U50,488 はキラルな分子で、(-)体と(+)体とでは、(-)体の方が KOR に対する親和性が高いとされている。安定した光学純度で供給できる方法を確立することが重要なので、光学純度の向上に取り組むことを考えたい。

4. 複合行動指標に基づく乱用予測の妥当性

評価：フェニルピペラジン誘導体を用いた検証

これまでに我々は、幻覚発現物質の乱用可能性を評価するため、カチノン系およびトリプタミン骨格を有する化合物について、精神刺激薬様の摂取感覚および自発運動を指標とすることで乱用予測が可能であることを示してきた。本研究では、フェニルピペラジン骨格を有する化合物においても同様の評価系が適用可能であるかを検証し、評価法の妥当性を検討した。その結果、フェニルピペラジンの4位に種々のハロゲンまたはメチル基を導入した化合物の多くにおいて、MDMA に類似した摂取感覚が誘発されることを確認した。一方で、自発運動に対する影響については、置換基の導入により立体的な大きさに関わらず行動そのもの

が大きく変化することが示され、指標としての解釈に注意を要することが明らかとなった。今後は、3位への置換基導入による影響についても検討を進めるとともに、より高い精度で乱用可能性を予測できる複合行動指標の組み合わせを検討していく予定である。

5. 幻覚発現薬による行動パターン解析：再現性と用量反応性

DOI、U-50,488H、デキストロメトルファンの単回投与によって、伏臥位発現はいずれも用量反応性および再現性が認められた。幻覚発現薬の標的となる受容体の種類に寄らず、同一の行動指標が再現性良く確認された。伏臥位を引き起こす DOI 連続投与は、その後の DOI 投与後の運動量変化や mood（不安や抑うつ）に影響を与えなかったが、発現強度が強くなる傾向を示した。このことは、概して幻覚発現薬が作用して伏臥位を引き起こすメカニズムが、ヒトにおいて DOI 誘発幻覚作用を表現すると考えられるマウスの代表的行動ととらえてよいと思われるので、今後幻覚発現薬危険度をより明確に予測できる行動観察体制を考えてゆきたい。

6. 幻覚発現薬によって活性化する脳領域の同定

本研究では、NMDA 受容体拮抗薬である ketamine 投与により外側中隔核、側坐核、前頭前皮質および背側内梨状核において c-Fos 発現が増加することを明らかにした。これら

の結果は、ketamine が複数の神経回路を介して脳内神経活動を変化させることを示唆する。一方、これまで我々が検討してきたセロトニン 2A 受容体作動薬 DOI や κ オピオイド受容体作動薬 U50,488H による神経活動変化と比較すると、活性化される脳領域には共通点が存在する一方で、それぞれの薬物特有のパターンが認められる可能性がある。例えば、側坐核は複数の幻覚発現薬に共通して活性化される領域として考えられる一方、前頭前皮質、視覚皮質や聴覚皮質などの活動変化は薬物の作用機序によって異なることが示唆される。このことは、幻覚発現薬の薬理作用が単一の神経回路ではなく、複数の神経系の相互作用によって形成されている可能性を示している。現在、指定薬物の評価には行動薬理学的指標が主に用いられているが、薬物の種類によって行動変化の現れ方が異なるため、評価の解釈が必ずしも容易ではない。したがって、行動評価に加えて脳内神経活動の変化を客観的に評価する手法を組み合わせることが、指定薬物の迅速な評価系の確立に重要であると考えられる。本研究で得られた結果は、幻覚発現薬ごとに特徴的な脳領域の活性化パターンが存在する可能性を示しており、これらの神経活動をリアルタイムで測定することができれば、新規薬物の薬理学的特性を迅速に推定することが可能になると考えられる。今後は、薬物の作用機序ごとに重要な脳領域を抽出し、in vivo カルシウムイメージングなどの神経活動計測技術を用いて神経回路の活動変化を評価することにより、指定薬物の作用特性を迅速に分

類できる評価系の構築を目指す必要がある。

D. 結論

本研究では指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に取り組み、以下の結論が導かれた。幻覚作用の客観的評価が困難な要因として、定量化・数値化が難しいことが考えられる。本研究では、幻覚発現薬によりガラス玉覆い隠し試験において情動異常を認めることができた。この情動異常は幻覚発現を定量化・数値化している可能性が考えられた。これまでの研究成果も踏まえつつ、今後は、5-HT 受容体、 κ オピオイド受容体及び NMDA 受容体拮抗薬を使用して、幻覚発現の機序解明を試みることで新規評価法の特徴付けと妥当性を検討する。また、危険ドラッグにより誘発される幻覚作用の測定法として作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を定量的に解析することが可能になった。したがって、本装置を利用して、危険ドラッグが示すマウスの首振り反応を指標に、幻覚作用の発現強度を推測できることが期待される。本手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。次に、(-)-U50,488 を合成するために、7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、*trans*-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine に (+)-di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid (tart)を光学分割剤として(1*R*,2*R*)-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine を取り除き、U50,488H を合成した。結果、鏡像体過剰率約 20%で(-)-U50,488H を合成する

ことができた。安定した光学純度で供給できる方法を確立することが重要なので、引き続き、光学純度の向上に取り組む。さらに、これまでの検討において、MDMA 様弁別刺激効果に基づく蓋然性評価は、自発運動促進効果による評価と比較して有用であることが示されている。自発運動を指標とする評価では、運動活性化作用を示さない薬物が多数存在するため、偽陰性が生じる可能性が懸念されてきた。本研究においてフェニルピペラジン誘導体を対象に検討した結果でも、同様の傾向が確認された。今後は、自発運動測定の簡便性および汎用性を考慮しつつ、MDMA 以外の摂取感覚や行動指標を取り入れるとともに、行動の三次元解析などの手法も導入することで、より信頼性の高い乱用蓋然性評価法の組み合わせについて検討していく必要があると考えられる。簡便な体制に基づく行動観察によって、再現性の良い幻覚発現薬の評価指標が強く望まれている。その観点から、睡眠とも一線を画する伏臥位を評価指標とすることは他の異常行動と明確に区別することが出来て実施しやすい。また、投与頻度の上昇が伏臥位発現強度の上昇を引き起こすことは、伏臥位が DOI によって誘発される主たる幻覚様作用であることを想起させ、人間での幻覚効果とその相関を想定させる。したがって、本研究では、マウスを用いた伏臥位測定を実施することで、異常行動の強度変化を定量化して、その危険度を推測することが可能となることを示唆した。幻覚発現薬ごとに特徴的な脳領域の活性化パターンが存在する可能性を示しており、これらの神経活

動をリアルタイムで測定することができれば、新規薬物の薬理学的特性を迅速に推定することが可能になると考えられる。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグの中枢作用および毒性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) 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.
- 2) 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.
- 3) 加藤英明, 曾川甲子郎, 細谷龍一郎, 清水典史, 浅野哲, 加賀谷肇, 鈴木勉: 医療用麻薬に関わる医療事故およびヒヤリ・ハット事例調査. *神奈川県公衆衛生学雑誌* 2025, 71, 49-51.
- 4) 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.
- 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 栗原 正明:創薬を志向した分子の設計と機能化. *薬学雑誌*, 2026, 146(3), 149-155.
 - 8) Mori T, Shibasaki M, Fukuma E, Uzawa N, Suzuki T. Emesis and constipation induced by methadone and the active metabolite of tramadol (M1) in animals, *J Appl Toxicol.*, (2026) 46, 551-559.
 - 9) Makabe H, Narita M, Nagumo Y, Fujiwara M, Hamada Y, Takise J, Yoshizawa T, Sano S, Iizuka S, Asaba E, Suda Y, Mori T, Saitoh T, Nagase H, Tawfik VL, Yagishita S, Hamada A, Yonemori, Takayama S, Yoshida M, Yoshizawa R, Suzuki KGN, Kasai RS, Kuzumaki N, Satomi E, Narita M, Pain signaling via sensory neurons drives breast cancer progression through neuropeptide release and κ -opioid counter-regulation. *Pharmacol Res.* (2026), 225,108-113.
 - 10) Matsuda K., Kitanaka N., Hall F.S., Hamana T., Nakai M., Yuze S., Tomita K., Igarashi K., Sato T., Uhl G.R. & Kitanaka J. Pretreatment with LY2090314, a potent glycogen synthase kinase-3 inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotyped behavior but not hyperlocomotion in mice. *Behav Pharmacol* (2025) 36(8), 579-587
 - 11) Hamana T., Kitanaka N., Hall F.S., Amagata K., Matsuda K., Morita C., Nakai M., Niki R., Yuze S., Tomita K., Igarashi K., Sato T., Uhl G.R. & Kitanaka J.: Wortmannin, a potent phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotypy and hyperlocomotion in mice. *Behav Pharmacol* (2026) 37, 97-106.
 - 12) Goshima Y, Nakamura H, Koga M, Koyama J, Kimura Y, Vasishth MN, Snyder EY, Asai M, Sakai K, Masukawa D: Distribution of the 1-DOPA Receptor Gpr143/0A1-Gene in mice Creates a Unique Mixed Psychosis-Like Phenotype. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2026
- ## 2. 学会発表
- 1) 加藤英明、曾川甲子郎、細谷龍一郎、清水典史、浅野 哲、鈴木 勉: フェンタニルから考えるオピオイド危機と医療安全ー国内外の課題と対策. 日本薬学会第 146 年会 2026.3 (大阪府大阪市)
 - 2) 加藤英明、鈴木 勉: 全国における飲酒状況と肝機能の年次推移に関するオープンデータ解析. 第 45 回アルコール医学生物学研究会学術集会 2026.2 (宮城県仙台市)
 - 3) 加藤英明、曾川甲子郎、鈴木 勉: オピオイド製剤が関わる医療事故およびヒヤリ・ハット事例調査. 神奈川県薬剤師会学術フォーラム in 湘南医療大学 2025.11 (神奈川県横浜市)
 - 4) 加藤英明、曾川甲子郎、鈴木 勉: 医療麻薬が関わる医療事故およびヒヤリ・ハット事例調査. 神奈川県公衆衛生学会 2025.11 (神奈川県横浜市)

- 5) 北中純一、北中順恵、仲井聖典、濱名貴大、藤井舞、松田健太郎、津嶋祐一郎、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭. 実験的モルヒネ主作用および副作用への選択的GSK3 阻害薬の効果. 第 18 回日本緩和医療薬学会 2025.6.20-22 (千葉)
- 6) 三好愛梨奈、北中順恵、松尾萌絵、三好絢貴子、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. マウスにおける幻覚剤 DOI 単回投与によって引き起こされる異常行動に対する大防風湯の効果. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- 7) 三好絢貴子、北中順恵、松尾萌絵、三好愛梨奈、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、濱名貴大、仲井聖典、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. マウスにおけるモルヒネ単回投与による Straub の挙尾反応及び鎮痛作用に対する PI3K 阻害薬 pictilisib の効果. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- 8) 松尾萌絵、北中順恵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、松田健太郎、小林千紗、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、中尾周平、北中純一. プロテインホスファターゼ 2A 阻害薬 LB-100 による覚せい剤誘発常同行動の抑制. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- 9) 村上風沙、北中順恵、松尾萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、上田紫暉、服巻里佳、山本ひとみ、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. デキストロメトルファンを単回投与することにより誘発される異常行動の特徴について. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- 10) 北中順恵、松田萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、上田紫暉、服巻里佳、山本ひとみ、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. 幻覚剤 DOI を連続投与したマウスでは、退薬症状としての伏臥位が強く発現する傾向にある. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- 11) 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、松田萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、佐藤友昭. マウスにおける銀ナノ粒子前処置によるメタンフェタミン誘導過運動の選択的抑制. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- 12) 富田和男、戸澤紗圭、五十嵐健人、桑原義和、北中純一、北中順恵、田中康一、栗政明弘、佐藤友昭. 大柴胡湯はミトコンドリア機能を回復させ、歯周病菌由来 LPS による炎症を抑制する. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)

G. 知的財産の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし

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)

指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

分担研究課題：幻覚発現物質のマウスを用いた 新規試験法の確立

研究分担者：鈴木 勉 湘南医療大学 薬学部

研究協力者：加藤英明 湘南医療大学 薬学部

【研究要旨】

幻覚作用を発現する薬物を速やかに評価して、適時に規制して行くためには、精度が高く、簡便で迅速な評価法の開発が望まれる。また、幻覚作用の客観的評価として、定量化・数値化する必要がある。本研究では、幻覚発現薬として κ オピオイド受容体作動薬 U50,488H および 5-HT_{2A/2C} 受容体作動薬 DOI を使用し、マウスを用いた条件づけ場所嫌悪性試験を実施した。さらに、幻覚発現薬により情動異常を引き起こす可能性が考えられるため、マウスガラス玉覆い隠し試験を実施した。ガラス玉覆い隠し試験において κ オピオイド受容体作動薬および 5-HT_{2A/2C} 受容体作動薬による情動異常を検出することができた。これらの評価手法を用いることで、幻覚発現薬の幻覚発現に伴う情動異常を評価に用いることが可能と考えられる。本内容は、*Neuropsychopharmacology Reports* 誌に発表した。

A. 研究目的

指定薬物は中枢神経系に作用して、興奮若しくは、抑制又は幻覚作用を発現する薬物に分類される。これらを指定薬物として指定するにあたり、薬物による中枢興奮作用や抑制作用については自発運動量、脳内アミン量の変化、受容体結合実験などの結果から指定が行われているが、幻覚作用の評価は非常に困難である。これまでに幻覚作用を発現するこ

とが知られている 5-HT_{2A} 受容体作動薬などは、マウスにおいて首振り反応 Head Twitch Response (HTR) を誘発することが明らかにされている。また、薬物を摂取した時の感覚効果を評価する薬物弁別法では幻覚作用様の感覚効果を発現することが知られている 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) の弁別刺激効果に対して 5-HT_{2A} 受容体作動薬の 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) が

般化することから類似した幻覚作用様の感覚効果を示す可能性が明らかにされている。さらに、 κ オピオイド受容体作動薬であるサルビンリン A (salvinorin A) は幻覚作用を発現することから指定薬物として規制されている。 κ オピオイド受容体作動薬は、条件づけ場所嗜好性試験において一般的に嫌悪効果を示す。次々と乱用目的に合成され、市場に出回る幻覚作用を発現する薬物を速やかに評価して、適時に規制して行くためには、精度が高く、簡便で迅速な評価法の開発や幻覚発現薬と各評価法の妥当性を明らかにすることが望まれる。幻覚発現薬では情動異常を引き起こす可能性が考えられたため、本研究では、 κ オピオイド受容体作動薬 U50,488H、5-HT_{2A/2C} 受容体作動薬 DOI を使用し、マウスを用いた条件づけ場所嫌悪性試験 (conditioned place aversion: CPA) およびガラス玉覆い隠し試験を実施した。

B. 研究方法

使用動物：すべての行動薬理実験には、ICR 系雄性マウス (Jcl、25-30 g、日本クレア) を使用した。動物実験は、湘南医療大学動物実験委員会の承認を得て行った。

使用薬物：研究分担者が合成した κ オピオイド受容体拮抗薬である (±)-U50,488H (trans-(±)-3,4-Dichloro-N-methyl-N-[2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexyl]benzeneacetamide hydrochloride)) および 5-HT_{2A/2C} 受容体作動薬である 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) を使用した。いずれの薬物も生理食塩液 (大塚製薬) に溶解して使用した。(Fig. 1)

1. 条件づけ場所嗜好性試験

条件づけ場所嫌悪性試験 (CPA) は、白黒の 2-コンパートメント CPP (conditioned place preference) 装置を用いて実施した。装置は白色 (凹凸床) 区画および黒色 (平滑床) 区画から構成され、各区画の滞在時間を赤外線センサーにより測定した。プレ試験では、薬物未投与下で 15 分間各区画間を自由に探索させ、各区画の滞在時間を測定した後、群分けを行った。条件づけは 3 日間、1 日 2 回実施し、午前に生理食塩水 (10 mL/kg)、午後に薬物を投与し、それぞれ異なる区画へ 30 分間閉じ込めた。試験は day 4、7 および 14 に実施し、薬物非投与下で 15 分間各区画間を自由に探索させ、各区画での滞在時間を測定した。CPA スコアは、薬物条件づけ区画と対照区画の滞在時間差からプレ試験時の値を差し引いて算出し、正値を報酬効果、負値を嫌悪効果の指標とした。(Fig. 2)

2. ガラス玉覆い隠し試験

ガラス玉覆い隠し試験は、ラット用飼育ケージ (27 × 44 × 19 cm、幅×全長×高さ) を用いて、約 5 cm の深さで床敷きを敷き詰めた。ガラス玉が床敷きに埋もれないように上から押し固めた床敷き上に 25 個のガラス玉を均等に配し、マウスを 30 分間自由に探索させた。薬物投与後ケージにマウスを入れ 15 および 30 分後、真上から観察した時、2/3 以上床敷きが覆いかぶさっているガラス玉の数 (number of buried marbles) を観察した。ガラス玉覆い隠し試験は、薬物の急性投与後および day 4、7 および 14 の試験試行後に実施した。

(Fig. 2)

2. 統計解析

すべてのデータは、In stat 3 for Windows (GraphPad) により解析した。行動薬理学的データは、平均値±標準誤差 (mean±S.E.M.) として表記し、統計学的有意差の評価は、Dunnettの多重比較検定を用いた。

C. 研究結果

1. 条件づけ場所嗜好性試験

U50,488H (0.3、1、および 3 mg/kg, s.c.) を用いた条件づけ後の day 4、7 および 14 における結果を Fig. 3A–C に示した。U50,488H 1 mg/kg 投与群では、day 4 (1 mg/kg ; $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$) および day 7 (1 mg/kg ; $p < 0.05$) において、生理食塩水対照群と比較して有意な CPA スコアを示したが、day 14 では認められなかった。DOI (1 および 3 mg/kg, s.c.) を用いた条件づけ後の day 4、7 および 14 における結果を Fig. 4A–C に示した。DOI 3 mg/kg 投与群では、Day 4 (3 mg/kg ; $p < 0.01$) において、生理食塩水対照群と比較して有意な CPA スコアを示したが、day 7 および 14 では認められなかった。

2. ガラス玉覆い隠し試験

U50,488H (0.3、1、および 3 mg/kg, s.c.) 急性投与直後 15 分および 30 分における影響を Fig. 5A に示した。U50,488H のすべての用量投与群において、生理食塩水対照群と比較して、15 分後 (0.3、1、および 3 mg/kg ; $p < 0.01$) および 30 分後 (0.3 mg/kg ; $p < 0.05$ 、1 および 3 mg/kg ; $p < 0.01$) にガラス玉覆い隠し数の有

意な減少が認められた。DOI (0.3、1、および 3 mg/kg, s.c.) 急性投与直後 15 および 30 分における影響を Fig. 5B に示した。DOI の各用量投与群において、生理食塩水対照群と比較して、15 分後 (0.3 mg/kg ; $p < 0.05$ 、1 mg/kg ; $p < 0.01$) および 30 分後 (1 mg/kg ; $p < 0.01$ 、3 mg/kg ; $p < 0.01$) にガラス玉覆い隠し数の有意な減少が認められた。U50,488H (0.3、1、および 3 mg/kg, s.c.) 条件づけ群における、day 4、7、および 14 の CPA 試験 1 時間後の結果を Fig. 6A–C に示した。Day 4 において、U50,488H 1 mg/kg 条件づけ群では、30 分後のみ (1 mg/kg ; $p < 0.05$)、生理食塩水対照群と比較してガラス玉覆い隠し数の有意な増加が認められた。DOI (1 および 3 mg/kg, s.c.) 条件づけ群における、day 4、7、および 14 の CPA 試験 1 時間後の結果を Fig. 7A–C に示した。Day 4 において、DOI 条件づけ群では、15 分後 (3 mg/kg ; $p < 0.05$) および 30 分後 (1 および 3 mg/kg ; $p < 0.05$) に、生理食塩水対照群と比較してガラス玉覆い隠し数の有意な増加が認められた。さらに Day 7 においても、DOI 条件づけ群では 15 分後 (3 mg/kg ; $p < 0.05$) に有意な増加が認められた。

D. 考察

κ オピオイド受容体作動薬であり、ヒトにおける乱用も報告されているサルビノリン A (salvinorin A) は、幻覚作用を有することから指定薬物として規制されている¹⁾。 κ オピオイド受容体作動薬は、条件づけ場所嫌悪性試験において一般的に嫌悪効果を示すことが知られている^{2,3)}。本研究においても、 κ オピオイ

ド受容体作動薬 U50,488H の反復投与により CPA が認められ、嫌悪効果を有することが確認された。さらに、その嫌悪効果は条件づけ終了後も一定期間持続していたことから、U50,488H による情動面への影響が比較的長く維持される可能性が示唆された。また、代表的な 5-HT_{2A/2C} 受容体作動薬である DOI においても CPA が認められた。DOI は幻覚発現作用を有する薬物として知られており、本研究で認められた嫌悪効果についても、5-HT_{2A/2C} 受容体活性化に伴う情動・認知機能変化が関与している可能性が考えられた。特に DOI では、条件づけ後数日間にわたり嫌悪効果が認められたことから、情動面への影響は U50,488H と比較してより強く、持続的である可能性が考えられた。一般に、ヒトにおいて快感的あるいは幻覚的に認識される作用であっても、実験動物では嫌悪行動として観察される場合がある。本研究で認められた CPA は、幻覚発現関連薬物による不快感情や異常知覚に伴う情動変化を反映している可能性が考えられた。そのため、CPA は幻覚発現関連薬物の情動影響を評価する上で有用な行動指標となる可能性が示唆された。さらに本研究では、 κ オピオイド受容体作動薬 U50,488H (0.3–3 mg/kg) の急性投与により、ガラス玉覆い隠し行動の変化が認められ、情動面あるいは認知面への影響が検出された。この変化は、U50,488H の κ オピオイド受容体活性化に伴う幻覚様作用や嫌悪効果と関連している可能性が考えられた。さらに、3 日間の条件づけ終了 24 時間後である day 4 においても、U50,488H 1 mg/kg 投与群で同様の変

化が認められた。このことから、複数回投与に伴う嫌悪記憶あるいは幻覚様作用に関連した情動変化が持続している可能性が示唆された。一方で、高用量群では変化が減弱する傾向も認められ、過去の報告における鎮静作用の関与とも一致する可能性が考えられた。また、DOI (0.3–3 mg/kg) の急性投与においても、同様にガラス玉覆い隠し行動の変化が認められた。本研究で認められた変化についても、5-HT_{2A/2C} 受容体活性化に伴う情動・認知機能への影響が関与している可能性が考えられた。さらに、3 日間の条件づけ終了 24 時間後の day 4 における DOI 1 および 3 mg/kg 投与群、ならびに Day 7 の DOI 3 mg/kg 投与群においても同様の変化が認められた。これらの結果から、DOI による情動面への影響は最終投与後数日間持続する可能性が示唆された。特に DOI においては、U50,488H と比較してより長期間変化が認められたことから、5-HT_{2A/2C} 受容体系を介した情動・認知変化は、より強く持続する可能性が考えられた。本研究で用いたガラス玉覆い隠し試験は、一般に不安様行動や強迫様行動を評価するための行動薬理試験として知られている。しかしながら、本研究では、幻覚発現関連薬物投与後に、単純な抗不安作用のみでは説明困難な行動変化が認められた。これらの変化は、幻覚様作用そのものを直接反映しているわけではないものの、幻覚発現に伴う情動的あるいは認知的変化を間接的に反映している可能性が考えられた。また、本研究グループでは、幻覚様作用の客観的評価法として HTR 解析系の構築も進めており、DOI 誘発 HTR に 5-HT_{2A} 受容

体が重要であることを確認している。HTR は幻覚様作用との関連性が高い指標として広く用いられているが、本研究で用いたガラス玉覆い隠し試験では、HTR とは異なる側面、すなわち幻覚発現に伴う嫌悪効果や情動異常を評価できる可能性が考えられた。そのため、本試験は HTR を補完する行動評価法として有用である可能性が示唆された。さらに、条件づけ後にも行動変化が認められたことから、本試験系は急性薬理作用のみならず、薬物投与経験に伴う情動変化や嫌悪記憶の形成についても評価できる可能性が考えられる。一方で、本試験は幻覚作用を直接定量化するものではなく、情動・認知変化を反映した二次的指標である可能性も考えられる。そのため、HTR、薬物弁別試験、定量的行動観察、脳活動解析など、他の評価系と組み合わせた統合的解析が重要であると考えられた。

E. 結論

CPA およびガラス玉覆い隠し試験を用いた行動変化の評価は、幻覚発現関連薬物による嫌悪効果や情動異常を簡便かつ迅速に評価できる可能性があり、指定薬物評価における補助的評価法の一つとして有用であることが示唆された。一方で、その妥当性については、さらなる薬理的検証および他指標との比較検討が必要であると考えられた。本内容は、*Neuropsychopharmacology Reports* 誌にて発表⁴⁾した。

F. 参考文献

1) Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes

NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of salvinorin A and *salvia divinorum*: clinical and forensic aspects. *Pharmaceuticals* 14(2), 116, 2021.

- 2) Jay PM, Benjamin BL, Shuang L, John EP.: Charles Chavkin Prior activation of kappa opioid receptors by U50,488 mimics repeated forced swim stress to potentiate cocaine place preference conditioning. *Neuropsychopharmacology* 31(4), 787-794, 2006.
- 3) Ehrich JM, Messinger DI, Knakal CR, Kuhar JR, Schattauer SS, Bruchas MR, Zweifel LS, Kieffer BL, Phillips PE, Chavkin C.: Kappa opioid receptor-induced aversion requires p38 MAPK activation in VTA dopamine neurons. *J Neurosci.* 35(37), 12917-12931, 2015.
- 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.* 45(4): e70075, 2025.

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) 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.
- 2) 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.

- 3) 加藤英明, 曾川甲子郎, 細谷龍一郎, 清水典史, 浅野哲, 加賀谷肇, 鈴木勉: 医療用麻薬が関わる医療事故およびヒヤリ・ハット事例調査. 神奈川県公衆衛生学雑誌 2025, 71, 49-51.
- 4) Mori T, Shibasaki M, Fukuma E, Uzawa N, Suzuki T. Emesis and constipation induced by methadone and the active metabolite of tramadol (M1) in animals, J Appl Toxicol., (2026) 46, 551-559.

2. 学会発表

- 1) 加藤英明, 曾川甲子郎, 細谷龍一郎, 清水典史, 浅野 哲, 鈴木 勉: フェンタニルから考えるオピオイド危機と医療安全—国内外の課題と対策. 日本薬学会第 146 年会 2026.3 (大阪府大阪市)
- 2) 加藤英明, 鈴木 勉: 全国における飲酒状況と肝機能の年次推移に関するオープンデータ解析. 第 45 回アルコール医学生物学研究会学術集会 2026.2 (宮城県仙台市)
- 3) 加藤英明, 曾川甲子郎, 鈴木 勉: オピオイド製剤が関わる医療事故およびヒヤリ・ハット事例調査. 神奈川県薬剤師会学術フォーラム in 湘南医療大学 2025.11 (神奈川県横浜市)
- 4) 加藤英明, 曾川甲子郎, 鈴木 勉: 医療麻薬が関わる医療事故およびヒヤリ・ハット

事例調査. 神奈川県公衆衛生学会 2025.11 (神奈川県横浜市)

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

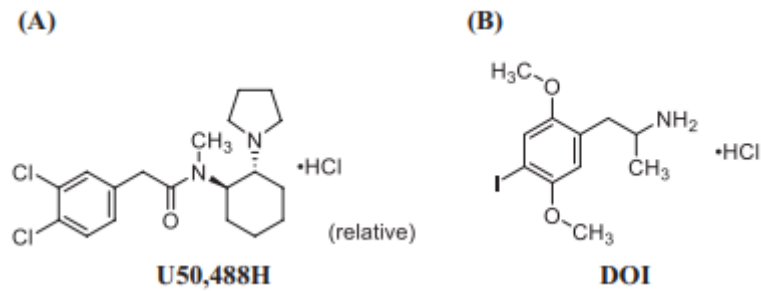
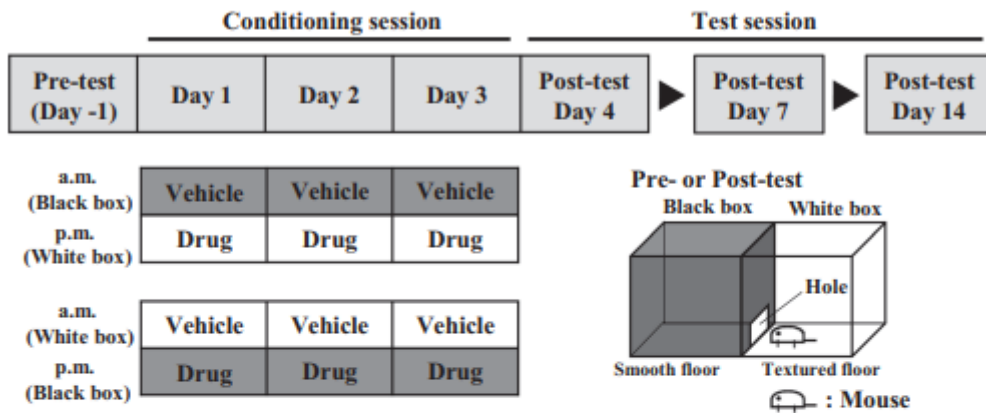


Fig. 1 Chemical structures of U50,488H and DOI. We synthesized the κ -opioid receptor agonist U50,488H (A) and the 5-HT_{2A/2C} receptor agonist DOI (B) and administered them to mice, respectively. (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

(A) CPA test



(B) Marble-burying test

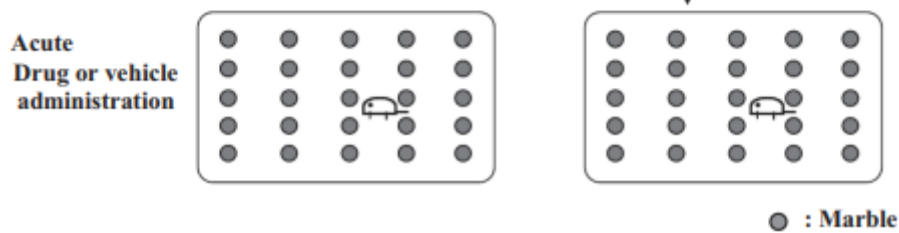


Fig. 2 Schedule of conditioned place aversion (CPA) and marble-burying tests. In the present study, the CPA and marble-burying tests were performed with U50,488H and DOI to establish a method for evaluating substances with hallucinogenic effects. U50,488H and DOI were administered acutely or once daily for 3 days. CPA tests were performed on Days 4, 7, and 14 (A). The marble-burying test was performed after a single administration, and also on Days 4, 7, and 14 after the CPA test (B). (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

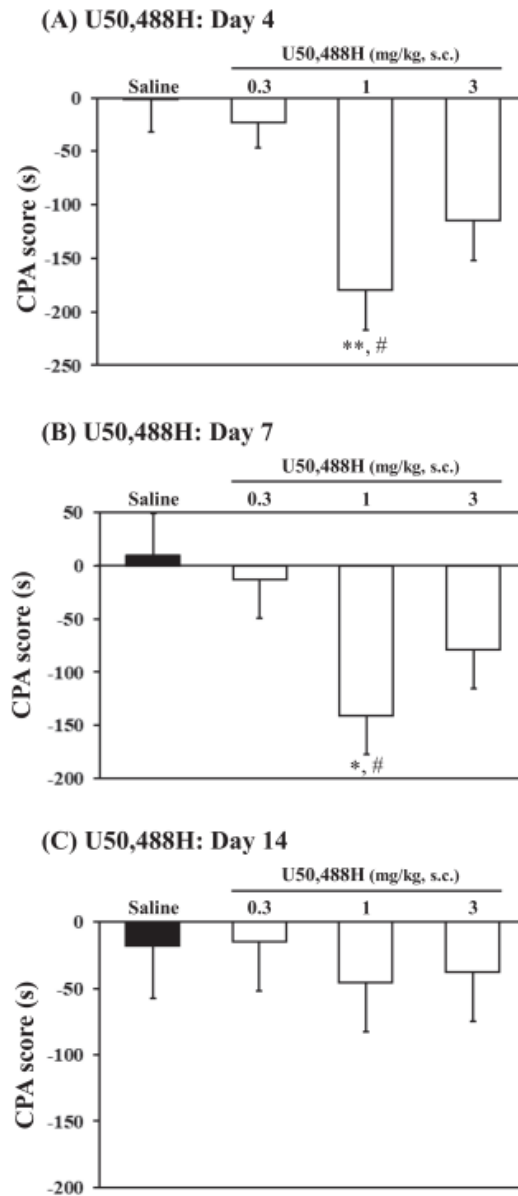


Fig. 3 U50,488H-induced place aversion in mice. Conditioned place aversion (CPA) tests were performed by administering U50,488H (0.3, 1, 3 mg/kg, s.c.) or saline to mice twice daily for 3 days, in the morning and afternoon. CPA scores for the test sessions were measured for 900 s each on Days 4, 7, and 14. CPA scores (s) for the time spent in each black or white box were calculated from the difference between the postconditioning and preconditioning test scores. Each column represents the mean scores with S.E.M. of eight to ten animals. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, versus saline control (Dunnett's multiple comparison test; daily analysis). # $p < 0.05$ versus saline control (Dunnett's multiple comparison test; multiple-day analysis). (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

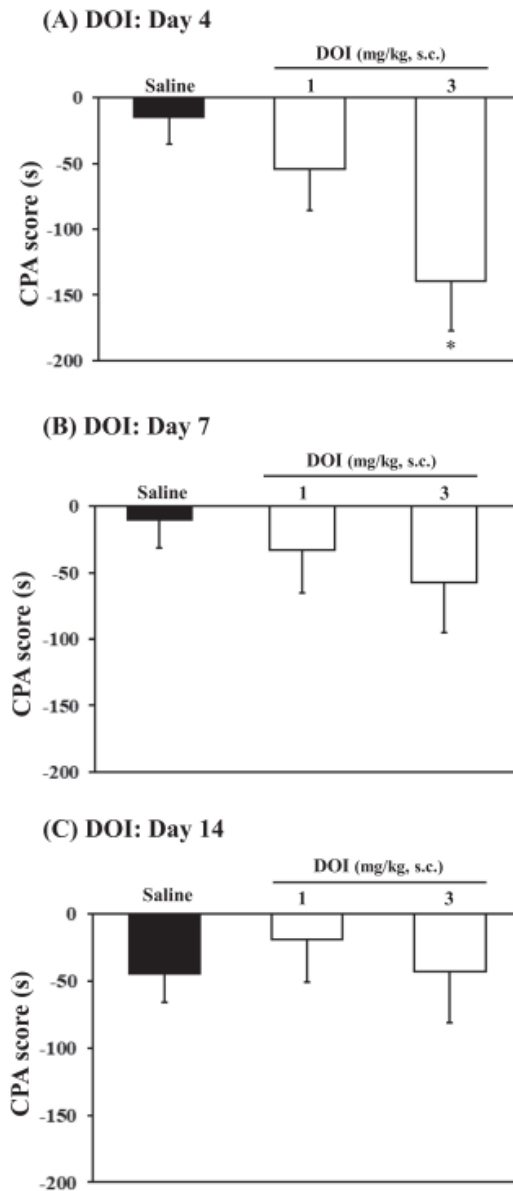
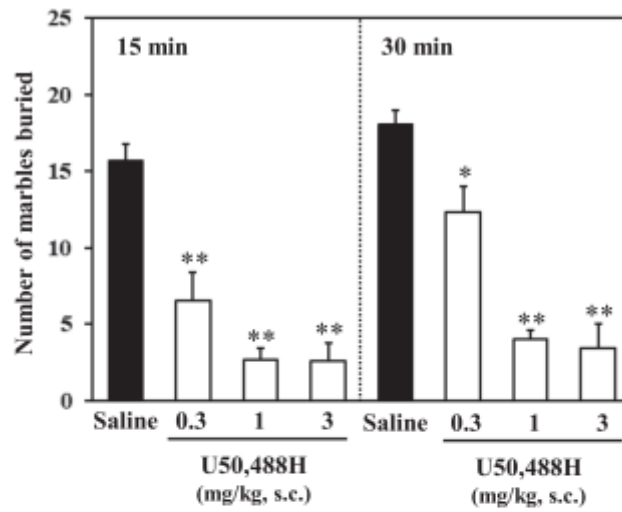


Fig. 4 DOI-induced place aversion in mice. Conditioned placeaversion (CPA) tests were performed by administering DOI (1 and 3 mg/kg, s.c.) or saline to mice twice daily for 3 days, in the morning and afternoon. CPA scores for the test sessions were measured for 900 s each on Days 4, 7, and 14. CPA scores (s) for the time spent in each black or white box were calculated from the difference between the postconditioning and preconditioning test scores. Each column represents the mean scores with S.E.M. of ten to twelve animals. * $p < 0.05$, versus saline control (Dunnett's multiple comparison test; daily analysis). (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

(A) U50,488H: Acute



(B) DOI: Acute

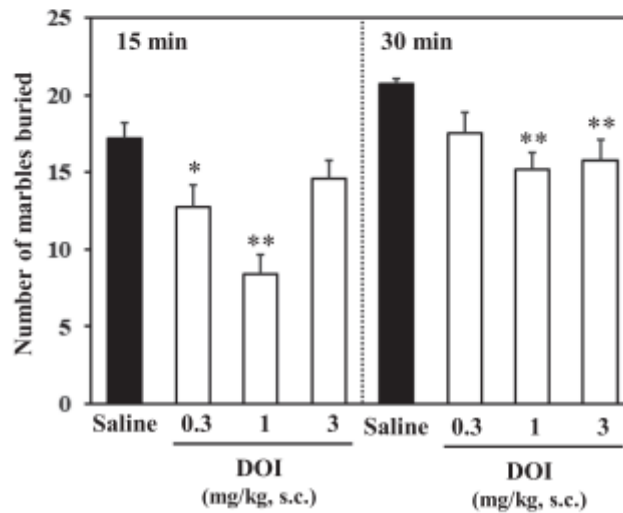


Fig. 5 Marble-burying behavior after acute administration of U50,488H and DOI. Acute administration of U-50488 H (0.3, 1, and 3 mg/kg, s.c.) (A) and DOI (0.3, 1, and 3 mg/kg, s.c.) (B) was evaluated by marble-burying test in mice. The number of marbles buried 15 and 30 min after administration of U-50488H and DOI were counted. Twenty-five marbles were placed in the field. Each column represents the mean counts with S.E.M. of nine (A) and 14 to 16 (B) animals. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, versus saline control (Dunnett's multiple comparison test; daily analysis). (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

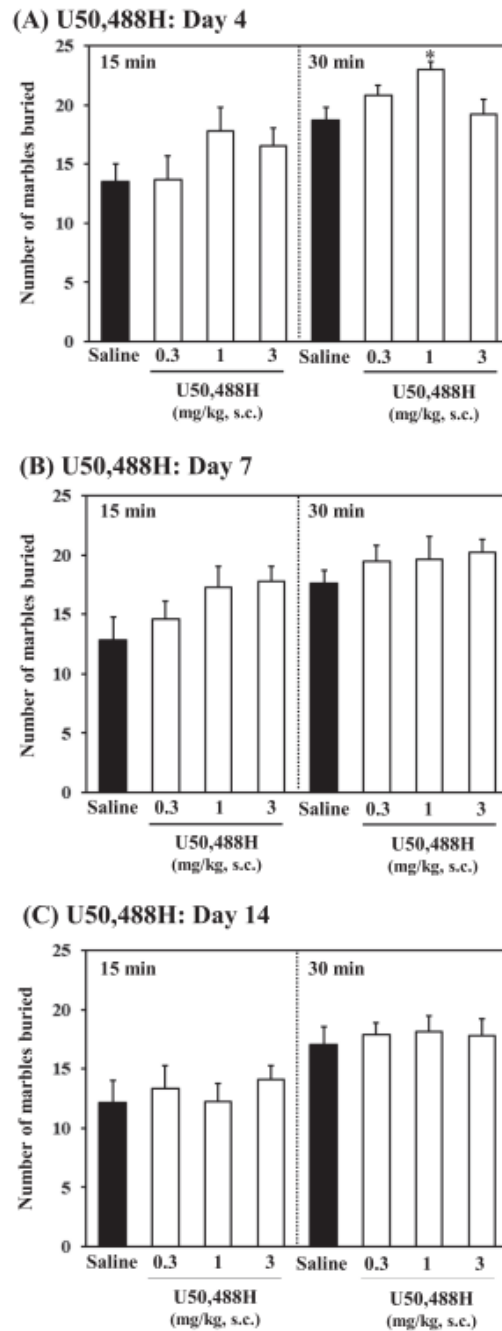


Fig. 6 Marble-burying behavior in U50,488H- conditioned mice. Marble-burying tests were performed 1 h after the CPA post-conditioning test in the U-50488H (0.3, 1, and 3 mg/kg, s.c.) or saline-conditioning groups in mice on Days 4 (A), 7 (B), and 14 (C). The number of buried marbles at 15 and 30 min were counted. Twenty-five marbles were placed in the field. Each column represents the mean counts with S.E.M. of eight to ten animals. * $p < 0.05$, versus saline control (Dunnett's multiple comparison test; daily analysis). (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

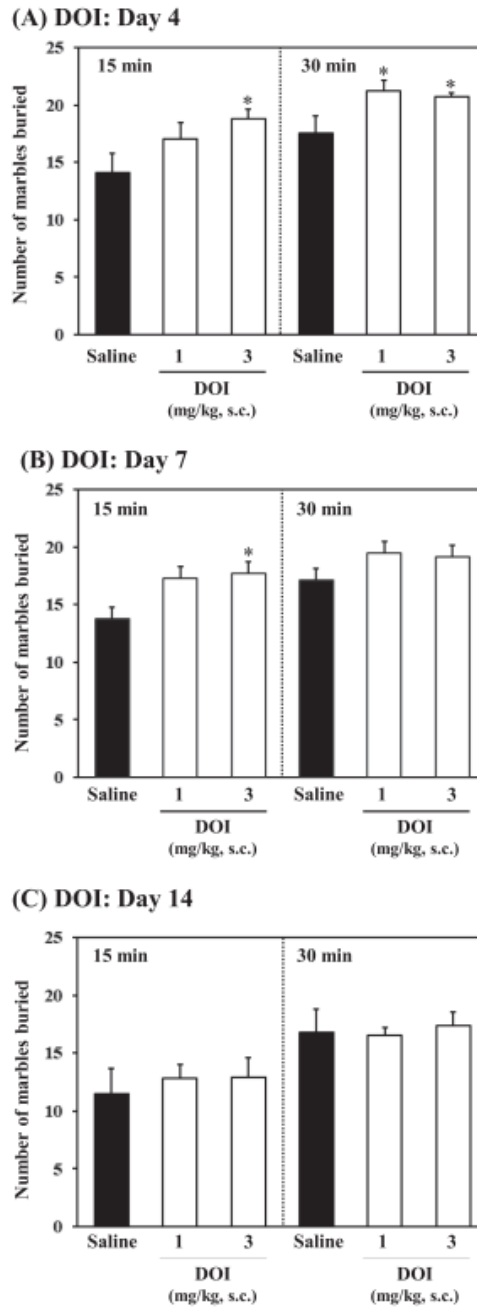


Fig. 7 Marble-burying behavior in DOI-conditioned mice. Marble-burying tests were performed 1 h after the CPA test session in the DOI (1 and 3 mg/kg, s.c.) or saline- conditioning groups in mice on Days 4 (A), 7 (B), and 14 (C). The number of buried marbles at 15 and 30 min were counted. Twenty-five marbles were placed in the field. Each column represents the mean counts with S.E.M. of 10 and 12 animals. * $p < 0.05$, versus saline control (Dunnett's multiple comparison test; daily analysis). (*Neuropsychopharmacology Reports* 45: e70075, 2025)

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)
指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

危険ドラッグ誘発幻覚作用の定量と発現機序に関する研究

分担研究者：船田正彦 湘南医療大学 薬学部

研究協力者：池上大悟 湘南医療大学 薬学部

【研究要旨】

未規制の乱用薬物である危険ドラッグには、幻覚作用を示す薬物が存在する。幻覚作用の評価方法は確立しておらず、法規制のためには正確に幻覚作用の評価を行うシステム構築が急務である。これまでの研究では、幻覚作用を示すセロトニン受容体作用薬において、マウスの首振り反応 Head Twitch Response (HTR)の出現が確認されており、幻覚作用が強い薬物と HTR の回数との関係を調べることで、幻覚作用の発現予測ができることが示唆されている。セロトニン受容体作用を示す危険ドラッグは多数存在することから、ハイスループットで幻覚作用を予測する手法の確立が望まれる。我々は、これまでに HTR を自動測定可能な装置（マグネットメーター）を開発した。

本研究では、マグネットメーターを利用して、催幻覚薬によって誘発されるマウスの HTR の定量精度を検証した。マグネットメーターは、ポリウレタン銅線により、直径 16cm のコイルを作製した。実験には、ICR 系マウスを使用した。マウスの頭蓋表面に強力な磁力を有するマグネットをデンタルセメントで留置して、装置内での HTR の動きで感知される電気信号を測定した。装置上部より、ビデオ撮影を行い、行動変化とマグネットメーターで検出される電気信号の相関性を検証し、HTR 測定精度を検討した。催幻覚薬として 5-HT₂ 作用薬である 4-Iodo-2,5-dimethoxy- α -methylbenzeneethanamine (DOI)を投与し、HTR の発現について解析した。また、幻覚作用の発現と脳内神経活性の関係を検討するために、脳内 c-Fos 発現量の解析を行った。DOI 投与により用量依存的な HTR の発現が確認された。HTR 発現回数において、マグネットメーターでの検出 HTR 回数（電気信号）とビデオ解析の回数（目視）に正の相関性($r^2=0.9936$)が認められた。また、DOI による HTR は選択的セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬の(R)-(+)- α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperinemethanol (MDL100907)により完全に抑制された。一方、DOI (1 mg/kg)投与により、前頭前野 (Prefrontal Cortex)において、有意な c-Fos 発

現量の増加が確認された。

以上の結果から、本研究で作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を定量的に解析することが可能になった。また、セロトニン受容体作用薬によるマウスの首振り反応の発現には、前頭前野におけるセロトニン 5-HT_{2A} 受容体が重要な役割を果たしていることが示唆された。本解析手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

A. 研究目的

危険ドラッグとして合成カンナビノイド、カチノン系化合物、オピオイド化合物および催幻覚物質などが流通し、事件事故、健康被害が発生しており、世界的な問題となっている¹⁾。

催幻覚物質として、インドールアミン系とフェニルアルキルアミン系という 2 つの化学構造を有する化合物群が知られている。フェニルアルキルアミン系幻覚剤として、Iodo-2,5-dimethoxy- α -methylbenzeneethanamine (DOI)、1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-amino-propane (DOM) などが流通している²⁾。こうした化合物群は、ラットやマウスの動物実験において、特徴的な首振り反応 Head Twitch Response (HTR)を示すことが報告されており、幻覚作用を反映する行動モデルとして注目されている^{3,4)}。

幻覚作用を示す危険ドラッグの法規制のためには、幻覚作用を適切に評価するためのシステム構築が急務である。これまでの研究では、幻覚作用を示すセロトニン受容体作用薬において、マウスの首振り反応 Head Twitch Response (HTR)の出現が確認されており、幻覚作用が強い薬物と HTR の回数の関係を探ることで、幻覚作用の発現予測ができることが示

唆されている^{3,4)}。セロトニン受容体作用を示す危険ドラッグは多数存在することから、ハイスループットで幻覚作用を予測する手法の確立が望まれる。

本研究では、幻覚を示すとされる危険ドラッグによって誘発されるマウスの首振り反応 Head Twitch Response (HTR)に着目して、HTR を定量化できる自動測定装置の精度を検証した。また、幻覚作用の発現と脳内神経活性の関係を検討するために、脳内 c-Fos 発現量の解析を行った。

B. 研究方法

使用動物：すべての行動薬理実験には、ICR 系雄性マウス (Jcl、25 - 30g、日本クレア) を使用した。

使用薬物：セロトニン 5-HT₂ 作用薬である 4-Iodo-2,5-dimethoxy- α -methylbenzeneethanamine (DOI, Sigma-Aldrich) および選択的セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である (R)-(+)- α -(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperinemethanol (MDL100907, Tocris) を使用した。

1. マグネットメーター

マグネットメーターは、ポリウレタン銅線

(絶縁部含めて 0.26mm 径銅線) を使用して、直径 16cm のコイルを作製し、直径 15cm の円筒ビーカーに装着した。装置内の磁石の動きにより誘発される電気信号を PowerLab 26T (AD INSTRUMENTS、U.S.A.)により検出し、LabChart(LCS100/8、(AD INSTRUMENTS、U.S.A.)を使用して解析した(Fig. 1)。

2. マウス首振り反応の検出

マウスの頭蓋表面にネオジウム磁石 (4mm X 4mm X 2mm, 375mg) をデンタルセメントで留置した。1 週間の回復を待って、マウスをマグネットメーター内に入れ、装置内でのマウス首振り反応(HTR)の動きで感知される磁力変化を測定した。

ビデオ解析：ビデオカメラ (Handycam, Sony, 4K FDR-AX60)にて行動変化を録画し、首振り反応の出現を解析した。

幻覚を誘発する薬物として、DOI を使用した。装置上部より、ビデオ撮影を行い、行動変化と磁力変化の相関性を確認しながら、HTR に特異的な信号を選択した。同様に、5-HT_{2A}拮抗薬の MDL 100907 (MDL) 前処置の影響を検討し、セロトニン受容体の役割を解析した。

3. qPCR (リアルタイム PCR)

試料の調製および RNA 抽出：脳サンプル (PFC: Prefrontal Cortex, 前頭前野) からの全 RNA 抽出は、Aurum Total RNA Mini Kit (BIO-RAD 社, U.S.A.)を用いて、製造元のプロトコルに従い抽出した。抽出した RNA の濃度および純度は、NanoDrop 分光光度計 (Thermo Fisher Scientific 社, U.S.A.) を用い、260/280 nm およ

び 260/230 nm の吸光度比を測定することで評価した。精製後の RNA は、実験に使用するまで -80°C で保存した。

プライマーの設計: c-Fos (mouse) 遺伝子および内部標準遺伝子 (GAPDH) のプライマーは、Primer-BLAST (NCBI) を用いて設計した。リアルタイム PCR (qPCR) : qPCR 反応は、iTaq Universal SYBR Green One-Step Kit (BIO-RAD 社, USA)と CFX Opus 96 リアルタイム PCR システム(BIO-RAD 社, USA)を用いて実施した。反応液の総容量は 20 μ L とし、2 \times SYBR Green reaction mix 10 μ L、iScript 逆転写酵素 0.25 μ L フォワードおよびリバースプライマー各 0.8 μ L (終濃度 0.4 μ M)、希釈したサンプル 2 μ L、および滅菌蒸留水 6.15 μ L を混合した。熱サイクル条件は、初期熱変性 (95°C、30 秒) の後、変性 (95°C、5 秒) およびアニーリング・伸長 (60°C、30 秒) を 40 サイクル繰り返した。

4. 統計解析

全てのデータは、Prism 7 for Mac OS X により解析した。行動薬理学的データおよび電気信号の解析データは一元配置分散分析(one-way ANOVA)を行い、ポストホックテストとして Dunnett's multiple comparison test により比較した。qPCR の解析では、 $\Delta\Delta$ Ct 法(Comparative Ct Method) により、内部標準遺伝子として GAPDH を用い、標的遺伝子の相対的な発現量を算出した。データは、Prism 7 for Mac OS X を用いて、一元配置分散分析(one-way ANOVA)を行い、ポストホックテストとして Dunnett's multiple comparison test により比較した。

C. 研究結果

1. マグネットメーターの検出精度

マウスの頭蓋表面にネオジウム磁石を留置したマウスに DOI を投与し、装置内へ入れると、一定の振幅の中に鋭いスパイク信号が確認された(Fig. 2A)。鋭いスパイク信号が確認された部分では、マウスは頭部を高速で振る行動が発現していた。そこで、ビデオによる行動変化と電気信号として得られる波形から、HTR に関連する電気信号のみを抽出する条件設定として、適切なフィルター処置条件を検討した(Fig. 2B)。その結果、行動変化から得られる電気信号の波形について、40-200Hz のフィルター処理を行うことで、HTR の特異的なシグナルとして分離できることが明らかになった(Fig. 2C)。また、HTR 発現回数において、マグネットメーターでの検出 HTR 回数（電気信号）とビデオ解析の回数（目視）に正の相関性 ($r^2=0.9936$) が認められた(Fig. 2D)。

2. マウス首振り反応の検出

マグネットメーターの使用（40-200Hz のフィルター処理）で、DOI 投与により、用量依存的な HTR の発現が確認された(Fig. 3A)。DOI (1 mg/kg) の効果は、選択的セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である MDL100907 の前処置により用量依存的に抑制された(Fig. 3B)。

3. 脳内 c-Fos 発現

DOI (1 mg/kg) 投与により、前頭前野 (PFC: Prefrontal Cortex) において、有意な c-Fos 発現量の増加 (3.8±0.3 倍) が確認された。

D. 考察

本研究では、幻覚を示すとされる危険ドラッグによって誘発されるマウスの首振り反応 Head Twitch Response (HTR) に着目して、HTR を定量化できる自動測定装置の開発を試みた。HTR を定量化する目的で、磁石の動きを検知することができる磁力測定装置として、マグネットメーターを作製した。

マグネットメーターとして、ポリウレタン銅線のコイルを作製し、直径 15cm の円筒ビーカーに装着した。マウスの頭蓋表面にネオジウム磁石を留置したマウスに DOI を投与し、装置内へ入れると、一定の振幅の中に鋭いスパイク信号が確認された。鋭いスパイク信号が確認される部分では、マウスは頭部を高速で振る行動が発現していた。ビデオによる行動変化と電気信号として得られる波形を比較検討することにより、40-200Hz のフィルター処理を行うことで、HTR の特異的なシグナルとして分離できることが明らかになった。幻覚を誘発する薬物として、セロトニン 5-HT₂ 作用薬である DOI 投与後、ビデオによる行動変化と電気信号として得られる波形から、HTR の特異的なシグナルを分離することが可能であった。また、ビデオによる解析データを利用して、目視による HTR 測定回数との相関性を確認した。その結果、目視による測定回数とマグネットメーターの測定回数に高い正の相関性 ($r^2=0.9936$) が認められた。また、この設定条件では、DOI 投与により用量依存的な HTR の発現が確認された。以上の結果から、本研究で作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を定

量的に解析することが可能になった。

一方、DOIによるHTRは、5-HT_{2A}受容体拮抗薬により、完全に抑制された。ヒトにおける幻覚作用とHTRの関連性から、HTRは、5-HT_{2A}受容体作用薬による幻覚作用を反映する行動指標の一つとして注目されている^{5,6,7,8)}。本結果およびセロトニン5HT_{2A}受容体作用薬TCB-2¹⁰⁾においてHTR発現が確認されていることから、HTR発現にセロトニン5-HT_{2A}受容体が関与することが明らかになった。

DOI投与によりHTRが発現した条件下で、脳内神経活動の「機能的マーカー」とされる即時型早期遺伝子 (Immediate Early Gene: IEG) : c-Fosの発現を解析した。その結果、前頭前野において有意な増加が確認された。前頭前野は、セロトニン作用薬が示す幻覚作用と関連性が指摘されており、さらに、5-HT_{2A}受容体が高密度で分布していることが報告されている¹¹⁾。今後は、5-HT_{2A}受容体を介する幻覚発現における前頭前野の役割を検討していく予定である。

一方、セロトニン系化合物以外の催幻覚薬ではHTRの発現が認められないため、HTRの幻覚作用のモデルとしての価値は限定的と考察されている⁹⁾。セロトニン系化合物については、マウスを用いたHTRアッセイを、ヒトにおける幻覚作用を予測するための前臨床モデルとして用いることが可能であると考えられる。

本装置を利用して、危険ドラッグが示すマウスの首振り反応を指標に、幻覚作用の発現強度を推測できることが期待される。本手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

E. 結論

本研究で作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を量的に解析することが可能になった。本装置を利用して、危険ドラッグが示すマウスの首振り反応を指標に、幻覚作用の発現強度を推測できることが期待される。本手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

F. 参考文献

- 1) United Nations Office on Drugs and Crime, Early Warning Advisory on NPS, 2022. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467>
- 2) Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* 2004; 101:131–181. [PubMed: 14761703]
- 3) Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology.* 2011; 61:364–381. [PubMed: 21256140]
- 4) Canal CE, Morgan D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal.* 2012 Jul-Aug;4(7-8):556-76. doi: 10.1002/dta.1333. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22517680; PMCID: PMC3722587.
- 5) González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealton SC, Gingrich JA.

- Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007 Feb 1;53(3):439-52. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.008. PMID: 17270739.
- 6) Halberstadt AL, Geyer MA. Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Jun;227(4):727-39. doi: 10.1007/s00213-013-3006-z. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23407781; PMCID: PMC3866102.
- 7) Halberstadt AL, Geyer MA. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response. *Neuropharmacology*. 2014 Feb;77:200-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.08.025. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24012658; PMCID: PMC3866097.
- 8) Halberstadt AL, Chatha M, Klein AK, Wallach J, Brandt SD. Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. *Neuropharmacology*. 2020 May 1;167:107933. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107933. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31917152; PMCID: PMC9191653.
- 9) Canal CE, Morgan D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal*. 2012 Jul-Aug;4(7-8):556-76. doi: 10.1002/dta.1333. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22517680; PMCID: PMC3722587.
- 10) McLean TH, Parrish JC, Braden MR, Marona-Lewicka D, Gallardo-Godoy A, Nichols DE. 1-Aminomethylbenzocycloalkanes: conformationally restricted hallucinogenic phenethylamine analogues as functionally selective 5-HT2A receptor agonists. *J Med Chem*. 2006 Sep 21;49(19):5794-803. doi: 10.1021/jm060656o. PMID: 16970404.
- 11) González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealton SC, Gingrich JA. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*. 2007 Feb 1;53(3):439-52. doi: 10.1016/j.neuron.2007.01.008. PMID: 17270739.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 類縁体及び 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), 408-416, 2025

2. 学会発表

- 1) 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
- 3) 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

- 4) 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. 第 18 回日本緩和医療薬学会年会. 2025 年 6 月 21 日. 千葉
- 5) 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. 第 60 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会. 2025 年 10 月. -東京

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

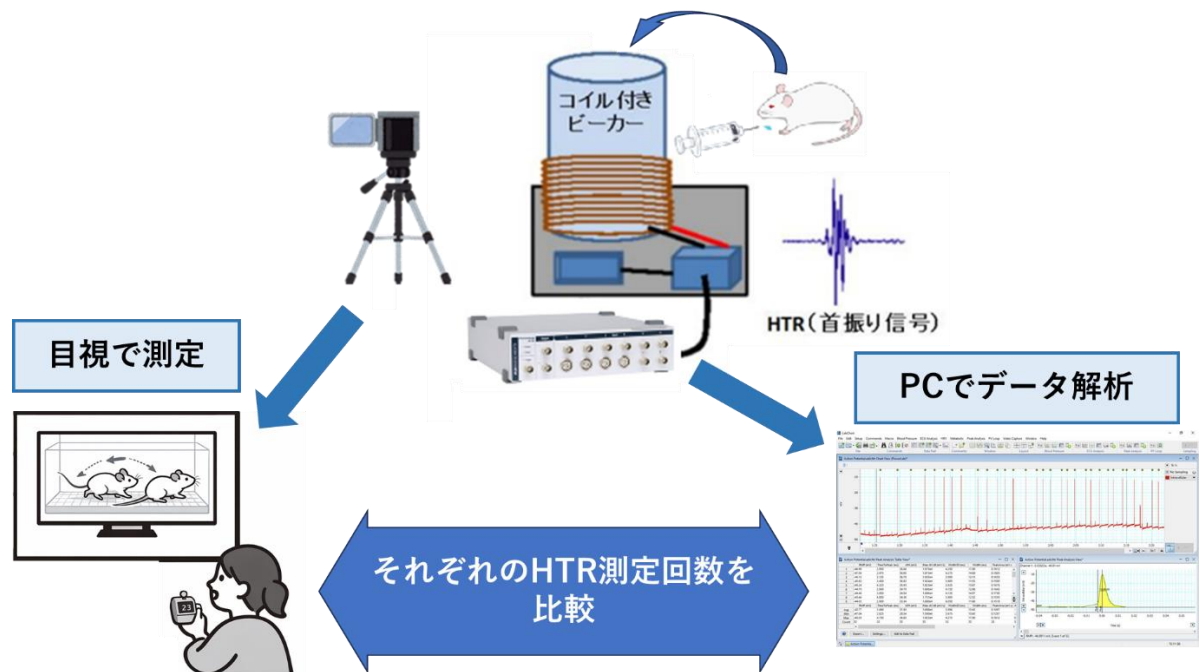
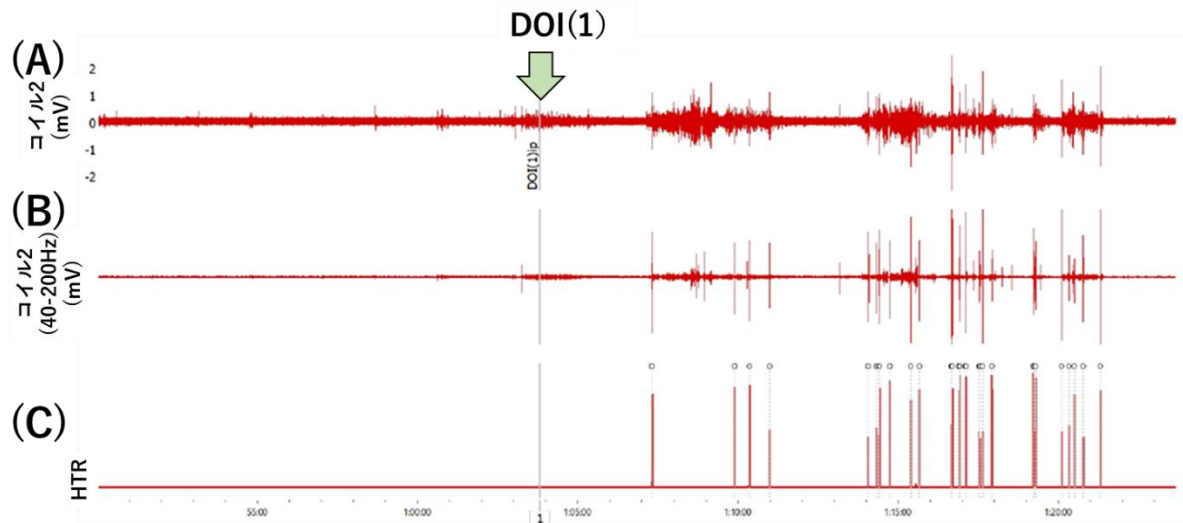


Fig. 1. マグネットメーター

銅線コイルを巻いた円筒状の磁力測定装置を作製した。ポリウレタン銅線（絶縁部含めて 0.26mm 径銅線）を使用して、直径 16cm のコイルを作製し、直径 15cm の円筒ビーカーに装着した。麻酔下、頭蓋部へネオジウム磁石(4mm X 4mm X 2mm, 375mg) をデンタルセメントにて固定し 1 週間の回復を待って、行動変化を測定した。



○ HTR

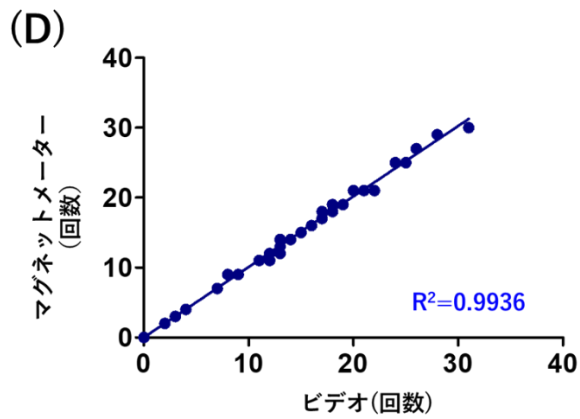


Fig. 2. マウス首振り反応の解析

(A) マウスの行動変化により、磁力変化が検出された

(B) ビデオ解析とフィルター処理により、特異的な定量的測定が可能になった。

◎40-200Hz のフィルター処理＝特異的なシグナルとして、波形の特徴を確認

(C) ○印：首振り反応(HTR)

(D) マグネットメーターと目視による HTR 発現回数の解析。

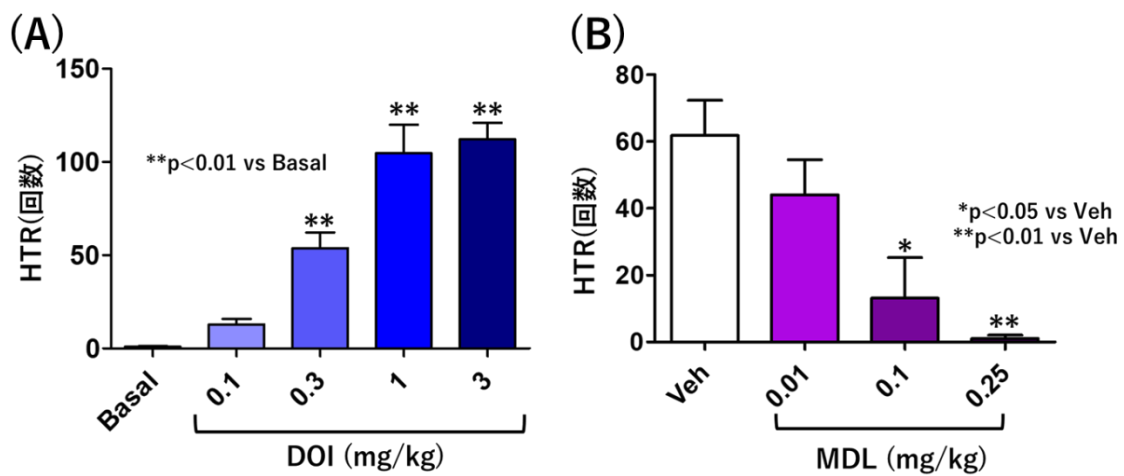


Fig. 3. セロトニン作用薬による首振り反応
 DOI (1 mg/kg)による首振り反応(HTR) に対するセロトニン 5HT_{2A} 受容体拮抗薬
 MDL100907 の影響.

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)
指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

幻覚作用を有する薬物の合成

分担研究者：栗原正明 湘南医療大学 薬学部
協力研究者：市丸 嘉 湘南医療大学 薬学部

【研究要旨】

[緒言] 幻覚作用を有すると考えられるオピオイドκ受容体に作用する化合物の合成を行うことを目的とする。合成した化合物は幻覚作用を評価する試験法の開発に供する。

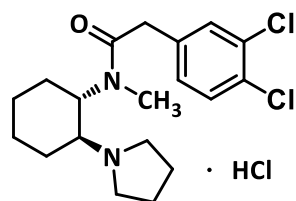
[結果] オピオイドκ受容体に作用する化合物(-)-U50,488Hの合成を行った。

[考察] 7-oxabicyclo[4.1.0]heptaneを出発原料として、鏡像体過剰率約20%で(-)-U50,488Hを合成することができた。次に光学純度の向上に取り組む。

A. 研究目的

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。評価法の検討には、使用する化合物の供給が必要不可欠である。本研究では幻覚作用を有すると考えられるオピオイドκ受容体(KOR)に作用する化合物の合成を行うことを目的とする。

合成した化合物は幻覚作用を評価する試験法の開発に供する。



(-)-U50,488H

Fig. 1

B. 研究方法

参考文献 1-3)に従って(-)-U50,488Hの合成を行った (Fig. 4)。出発原料として 7-oxabicyclo[4.1.0]heptaneを用いた。

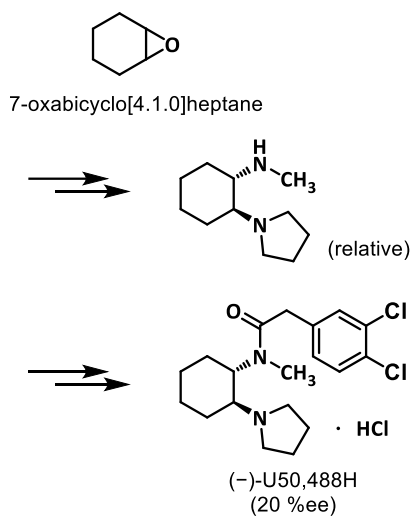


Fig. 2

C. 研究結果

合成した(±)-U50,488 は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に供した。

(-)-U50,488 を合成するために、7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、*trans*-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine に(+)-*di-p*-toluoyl-*D*-tartaric acid (tart)を光学分割剤として(1*R*,2*R*)-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine を取り除き、U50,488H を合成した。結果、鏡像体過剰率約 20%で(-)-U50,488H を合成することができた (Fig. 2)。

X線構造解析により、光学分割によって取り除いた固体の構造を決定し、(1*R*,2*R*)-*N*-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)cyclohexan-1-amine であることを確認した (Fig. 3)。

D. 考察

U50,488 はキラルな分子で、(-)体と(+)体とでは、(-)体の方が KOR に対する親和性が高いとされている 4)。安定した光学純度で供給でき

る方法を確立することが重要なので、光学純度の向上に取り組むことを考えたい。

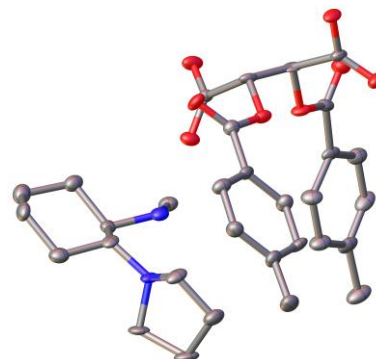


Fig. 3

E. 結論

7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、合成した(±)-U50,488 を、評価を行う各分担研究者に供した。また、合成中間体に対して、(+)-*di-p*-toluoyl-*D*-tartaric acid を光学分割剤として利用し、鏡像体過剰率約 20%で(-)-U50,488H を合成した。

今後も、KOR の他、5HT_{2A/2C} や NMDA 受容体に作用して幻覚作用を有すると考えられる化合物の合成を行う。

F. 参考文献

- 1) J. González-Sabín, et al., *Chem. Eur. J.*, 2004, 10, 5788–5794.
- 2) P.L. Chesis and M.J. Welch, *Appl. Radiat. Isot.*, 1990, 41, 267–273.
- 3) R.C. Colin, et al. *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 831–836.
- 4) R.B. Rothman, et al. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, 167, 345–353.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 7) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kuroski H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoly)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry*. 2025; 7(2): 41.
- 8) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kuroski H: Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-aza-cyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData*. 2025; 10(5): x250356.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 栗原 正明
創薬を志向した分子の設計と機能化
薬学雑誌, 2026, 146(3), 149-155

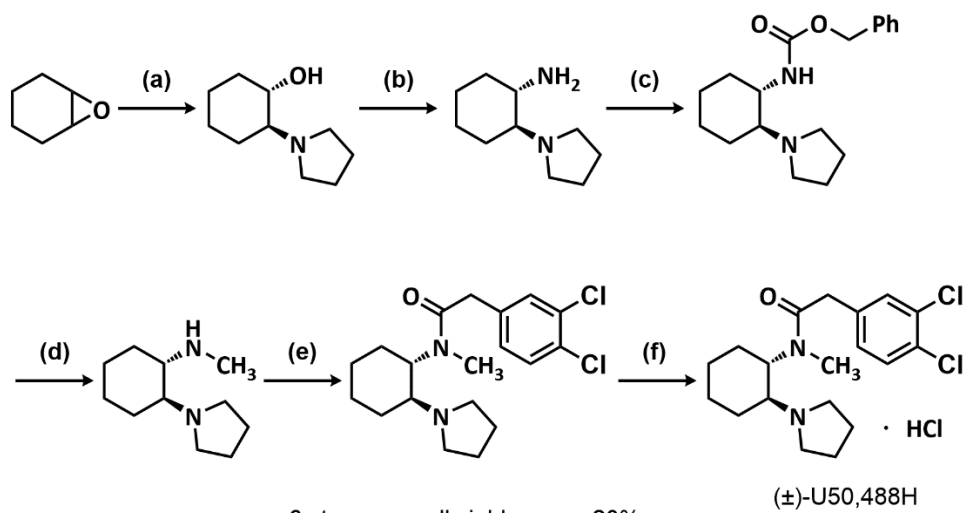
2. 学会発表

特になし

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



- (a) Pyrrolidine, C₂H₅OH, reflux, 16 h, 75–85%
 (b) CH₃SO₂Cl, triethylamine (TEA), aq NH₃, 0oC to r.t., 16 h, quant
 (c) Cbz-Cl, TEA, 0oC to r.t., 5 h, 60–75%
 (d) LiAlH₄, THF, r.t., 16 h, quant
 (e) 1,1'-Carbonyldiimidazole, THF, r.t., 4 h, 40–50%
 (f) HCl, ethanol, r.t., 5 min, quant

Fig. 4

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)
指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

複合行動指標に基づく乱用予測の妥当性評価：
フェニルピペラジン誘導体を用いた検証

分担研究者：森 友久 星薬科大学 薬学部

【研究要旨】

近年、いわゆる「危険ドラッグ」による薬物乱用は、合成カチノン系および合成カンナビノイド系化合物に対する包括的規制の施行により一定の沈静化がみられている。一方で、市販薬の過量摂取（オーバードーズ）による健康被害の増加や、大麻による検挙者数が覚醒剤を上回る状況が報告されており、薬物乱用の動向には大きな変化が生じている。このような背景から、新規精神活性物質（New Psychoactive Substances: NPS）による乱用リスクの評価は依然として重要な課題である。フェニルピペラジン系化合物は、その構造的特徴から誘導体化が容易であり、過去には m-CPP や TFMPP がパーティードラッグとして流通した経緯を有する。このことから、フェニルピペラジン骨格を基盤とした新規誘導体が乱用薬物として出現する可能性が懸念されている。本研究では、フェニルピペラジン誘導体の 4 位にハロゲン基またはメチル基を導入した化合物を対象とし、行動薬理学的作用を齧歯類モデルにおいて評価した。具体的には、自発運動量測定および MDMA を訓練薬物とした薬物弁別試験を実施し、置換基の立体的性質と行動作用との関連について検討した。その結果、1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP) において顕著な自発運動亢進が認められた。一方で、1-(4-bromophenyl)piperazine (4-BPP) を除く多くの化合物において MDMA の弁別刺激効果に対する部分的または完全な般化が認められた。なお、置換基の立体的サイズと行動作用との間には明確な相関は認められなかった。これらの結果は、フェニルピペラジン骨格自体が MDMA 様の弁別刺激効果を惹起しうる基本構造である可能性を示唆している。また、MDMA 様の摂取感覚と自発運動亢進作用との間には必ずしも相関が認められないことが明らかとなり、従来用いられてきた行動指標のみでは乱用可能性の評価が十分ではない可能性が示唆された。今後は、自発運動測定の簡便性および汎用性を踏まえつつ、行動パターン解析や多次元の行動指標を組み合わせることで、より信頼性の高い乱用予測評価法の確立を目指す必要がある。

A. 研究目的

Methamphetamine や MDMA などの乱用薬物の多くは、当初医療目的で開発された化合物であり、これらの基本骨格に対する化学修飾によって薬理作用の増強や副作用の軽減を目的とした多くの誘導体が検討されてきた。一方、デザイナードラッグは既存の規制薬物の薬理作用を保持しながら法規制を回避する目的で構造修飾が施された化合物であり、その安全性や毒性に関する検証が十分になされていない。このような新規精神活性物質の乱用は、精神状態の変化、中毒症状、救急搬送、さらには死亡例を含む深刻な健康被害を引き起こす可能性がある。そのため、新規化合物の乱用可能性を早期に評価することは、公衆衛生上極めて重要である。現在報告されている新規精神活性物質は、その化学構造に基づき主に以下の 6 つのクラスに分類されている（合成カチノン、ピペラジン、フェネチルアミン、トリプタミン、アルキルインドール（合成カンナビノイド）、アリールシクロヘキシルアミン（Schifano et al., 2015））。我々はこれまで、methamphetamine と構造的に類似する methcathinone について研究を行い、methamphetamine 様の摂取感覚を示す一方で、自発運動量の増加が認められないことを報告している。また、4-fluoro-octedrone において特徴的な異常行動（pivoting）が観察され、芳香環 4 位へのハロゲン置換が運動機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。このように、既存の行動薬理的評価指標では十分に捉えられない作用特性を有するデザイナードラッグが存在する可能性がある。そ

のため、新規精神活性物質の乱用可能性を評価するためには、行動学的および薬理的指標を組み合わせた評価体系の構築が必要である。フェニルピペラジン系化合物は比較的合成が容易であり、2000 年代初頭にはパーティードラッグとして広く流通した（DEA, 2002）。これらの化合物は主としてセロトニン作動性神経系に作用し、3-CPP や TFMPP の行動作用には 5-HT_{2C} 受容体の関与が示唆されている（Kennett et al., 1997; Cunningham et al., 1986）。さらに、5-HT_{2A} および 5-HT_{2C} 受容体は運動活性に対して拮抗的に作用することが報告されており、受容体サブタイプ間の相互作用が行動表現型に影響を与える可能性が示されている（Halberstadt et al., 2011）。これまでに、3-CPP や TFMPP は齧歯類において用量依存的な運動抑制作用を示すことが報告されている（Baumann et al., 2005）。また、薬物弁別試験において TFMPP は MDMA 訓練動物に対して部分般化を示すことが知られている（Cunningham et al., 1986; Partyka et al., 2019）。しかしながら、フェニルピペラジン誘導体における置換基の違いと行動作用との関連については十分に検討されていない。そこで本研究では、フェニルピペラジン骨格の芳香環 4 位にハロゲン基またはメチル基を導入した誘導体を用い、自発運動量測定試験および MDMA を訓練薬物とした薬物弁別試験を実施した。これにより、置換基の立体的特性と行動薬理作用との構造活性相関を解析し、フェニルピペラジン系化合物の乱用可能性について検討することを目的とした。

B. 実験方法

1. 自発運動量の測定

自発運動量の測定には、MED-04 型自発運動量解析システム（株式会社ニューロサイエンス、東京）を用いた。実験には ICR 系雄性マウスを使用した。測定に先立ち、新規環境への馴化を目的として、測定用ケージに床敷を敷いた状態で 1 時間の馴化を行った。馴化終了後、以下のフェニルピペラジン系化合物を皮下投与した。

1-phenylpiperazine (PP)

1-(4-fluorophenyl)piperazine (4-FPP)

1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP)

1-(4-bromophenyl)piperazine (4-BPP)

1-(p-tolyl)piperazine (4-TPP)

各化合物は 3.0–30 mg/kg の用量範囲で皮下投与 (s.c.) した。投与後 180 分間にわたり自発運動量を測定し、15 分ごとに行動量を記録した。

2. 薬物弁別試験

(1) 実験動物および飼育条件

薬物弁別試験には Fischer 344 系雄性ラット（オリエンタル酵母工業株式会社、東京）を使用した。動物は恒温恒湿室（23±1°C、湿度 55±5%）において飼育し、12 時間明暗サイクル（8:00 点灯、20:00 消灯）下で飼育した。弁別試験に使用するラットについては、体重が約 230 g に維持されるよう摂餌制限を行った。飲水（水道水）は自由摂取とした。

(2) 弁別装置

実験にはオペラントボックス（Model GT-8810、小原医科産業株式会社、東京）を使用した。ボックス内には左右に 2 つのレバーを設置し、その中央に強化子供給皿を配置した。強化子として精密錠剤型飼料（20 mg）を使用した。

(3) 弁別訓練

弁別訓練に先立ち、すべてのラットにレバー押し訓練を実施した。訓練では左右いずれかのレバーを提示し、LLRLLRR（L：左レバー、R：右レバー）の順序で提示した。まず Fixed Ratio (FR) 1 強化スケジュールで訓練を開始し、1 セッションを 15 分とした。

1 セッションにおけるレバー押し回数が 40 回に達した時点が FR1 の習得基準とし、FR2、FR4、FR6、FR8 を経て最終的に FR10 まで段階的に増加させた。FR10 において安定した反応率が得られた後、MDMA と vehicle（生理食塩液）との弁別訓練を開始した。弁別訓練ではセッション開始 30 分前に薬物または vehicle を皮下投与した。投与順序は DDVV...（D：薬物、V：vehicle）の順序で実施した。レバーの割り当ては、嗜好性による偏りを避けるためカウンターバランス法を用いた。弁別獲得の指標として First Food Pellet (FFP) を測定し、最初の強化子を得るまでの反応回数を評価した。5 日間連続して FFP ≤12（正反応率 83%以上）を満たした場合を弁別獲得と判定した。

(4) 般化試験

般化試験は弁別獲得後に実施した。弁別訓

練を継続しながら 3 日間連続して FFP \leq 12 を満たした時点でテストセッションを実施した。テストセッションでは、左右いずれかのレバーを合計 10 回押した時点でセッションを終了した。また、15 分以内に 10 回の反応が得られない場合は反応崩壊と判定しセッションを終了した。

3. 統計解析

測定値は平均値 \pm 標準誤差 (mean \pm S.E.M.) として表示した。弁別試験では、総レバー押し回数に対する薬物側レバー押し反応率 (%) を算出した。評価基準は以下の通りとした。

80%以上：完全般化

50–79%：部分般化

50%未満：般化なし

反応率 (response rate) は、10 回のレバー押し反応に要した時間から 1 分あたりの反応数として算出した。自発運動量データは Two-way ANOVA により解析し、Bonferroni 検定を用いて post-hoc 解析を行った。

C. 結果

1. フェニルピペラジン誘導体による自発運動量への影響

4-CPP は 10 mg/kg をピークとする有意な自発運動亢進を示した (Fig. 1 C)。一方、4-TP (Fig. 1 E) P および 4-FPP (Fig. 1 B) では運動量の低下が認められた。一方、PP (Fig. 1 A)、4-FPP (Fig. 1 B) および 4-BPP (Fig. 1 D) では有意な自発運動量の変化は

認められなかった。行動観察では、PP 投与群において歩行障害および上下方向の首振り様運動が観察された。4-FPP 高用量群では、動作途中で不自然な姿勢のまま停止する行動が散発的に観察された。個体を 15 分間観察したところ、平均約 30 秒間持続する硬直様行動が約 10 回確認されたが、触診による筋硬直は認められなかった。

2. MDMA 弁別刺激に対する般化

MDMA と生理食塩液の弁別を獲得したラットに対し、PP およびその誘導体の般化試験を実施した。PP、TFMPP、4-FPP、4-CPP、および 4-TPP は、MDMA の弁別刺激に対して完全般化 (80%以上) を示した。一方、4-BPP では般化は認められなかった (50%未満) (Fig. 2A-E)。

D. 考察

新規精神活性物質の乱用拡大に対して公衆衛生を維持するためには、これら化合物の毒性および乱用可能性に関する科学的エビデンスの蓄積が不可欠である。MDMA、amphetamine、methamphetamine などのフェネチルアミン系薬物は、セロトニンおよびドパミン作動性神経系を活性化し、顕著な運動亢進作用を示すことが知られている。しかしながら、我々のこれまでの研究により、methcathinone は methamphetamine 様の摂取感覚を示す一方で、自発運動量の増加を伴わないことが明らかとなっている。このことは、従来の精神刺激薬に基づく行動評価体系では説明できない作用特性を有するデザイナ

ードラッグが存在する可能性を示唆している。本研究では、芳香環 4 位に異なる置換基を有するフェニルピペラジン誘導体について行動薬理的評価を行った。その結果、多くの化合物において MDMA 様の弁別刺激効果が認められたことから、フェニルピペラジン骨格自体が MDMA 様摂取感覚を惹起する基本構造である可能性が示唆された。一方で、1-(4-chlorophenyl)piperazine を除く多くの化合物では自発運動量の増加が認められず、置換基の立体的サイズと行動作用との間にも明確な構造活性相関は認められなかった。この結果は、MDMA 様の弁別刺激効果と自発運動促進作用が必ずしも相関しないことを示しており、乱用可能性の評価において単一の行動指標に依存することの限界を示唆している。さらに、本研究および過去の研究結果を踏まえると、MDMA 様の摂取感覚を有する化合物であっても、運動活性化作用を伴わない場合が存在することが明らかとなった。このことから、薬物弁別試験および自発運動測定のみを指標とした乱用予測では不十分である可能性がある。一方、自発運動測定は実験手技が簡便であり、再現性および汎用性の高い評価法であることから、精神刺激薬様作用の評価において依然として有用な指標であると考えられる。

E. 結論

今後は、行動パターンの定量解析や三次元行動解析などの新たな手法を導入するとともに、methamphetamine 様弁別刺激効果の評価を組み合わせることで、多面的な行動指標

に基づく乱用予測評価体系の構築が必要であると考えられる。

F. 参考文献

Drug Enforcement Administration. Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Benzylpiperazine and Trifluoromethylphenylpiperazine Into Schedule I. Federal Register (2002) 67:59161.

Schifano F, Orsolini L, Papanti GD, Corkery JM. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. World Psychiatry (2015) 14:15–26.

Warrick BJ, Wilson J, Hedge M, Freeman S, Leonard K, Aaron C. Lethal serotonin syndrome after methyldone and butylone ingestion. J Med Toxicol (2012) 8:65–68.

Kennett GA, Wood MD, Bright F, Trail B, Riley G, Holland V, Avenell KY, Stean T, Upton N, Bromidge S, Forbes IT, Brown AM, Middlemiss DN, Blackburn TP. In vitro and in vivo profile of SB 242084, a potent, selective and orally active 5-HT_{2C} receptor antagonist. Br J Pharmacol (1997) 121:441–446.

Cunningham KA, Callahan PM, Appel JB, Yocca FD. Discriminative stimulus properties of the serotonergic agonist 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP). Psychopharmacology (1986) 88:67–73.

Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. Neuropharmacology (2011) 61:364–381.

Baumann MH, Clark RD, Woolverton WL, Wee S, Blough BE, Rothman RB. In vivo effects of amphetamine analogs reveal evidence for serotonergic inhibition of mesolimbic dopamine transmission in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* (2005) 315:91–105.

Partyka J, Dybala M, Wąsik A. BZP and TFMPP—Legal highs or illicit drugs? *Forensic Toxicol* (2019) 37:12–22.

G. 研究発表

1. 特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

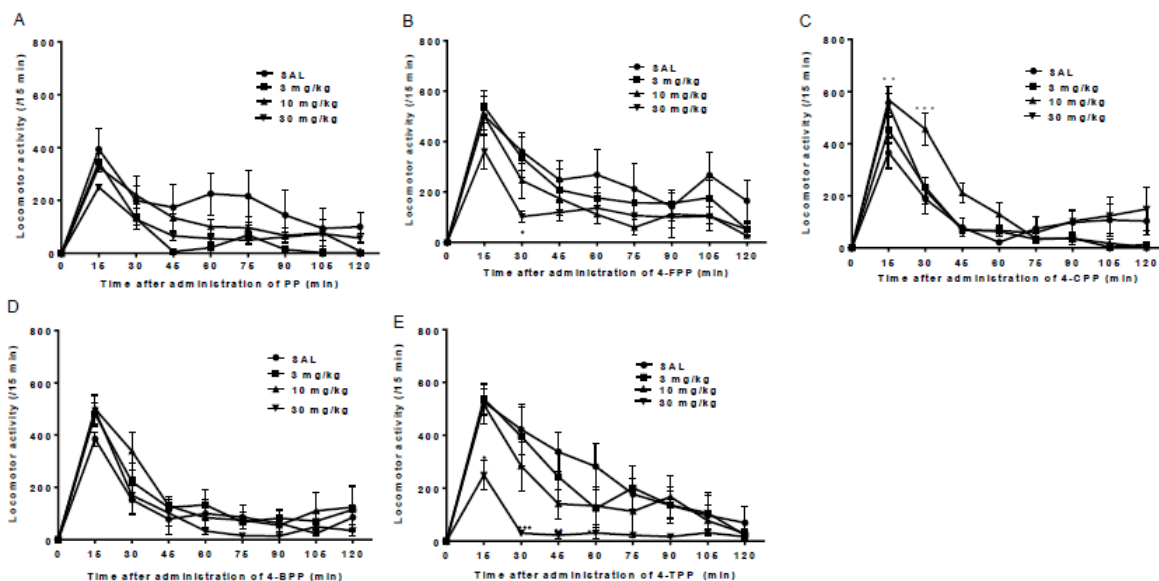


Figure 1 . Effects of phenylpiperazine derivatives on locomotor activity in ICR mice.

Locomotor activity was recorded for 120 min following subcutaneous administration of the following compounds: 1-phenylpiperazine (PP, 3.0–30 mg/kg) (A), 1-(4-fluorophenyl)piperazine (4-FPP, 0.3–30 mg/kg) (B), 1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP, 1.25–25 mg/kg) (C), 1-(4-bromophenyl)piperazine (4-BPP, 3.0–30 mg/kg) (D), 1-(m-tolyl)piperazine (4-TPP, 3.0–30 mg/kg) (E), as described in the Materials and Methods section. Each point represents the mean locomotor counts \pm S.E.M. (n = 6). Statistical analysis was performed using two-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. saline (SAL).

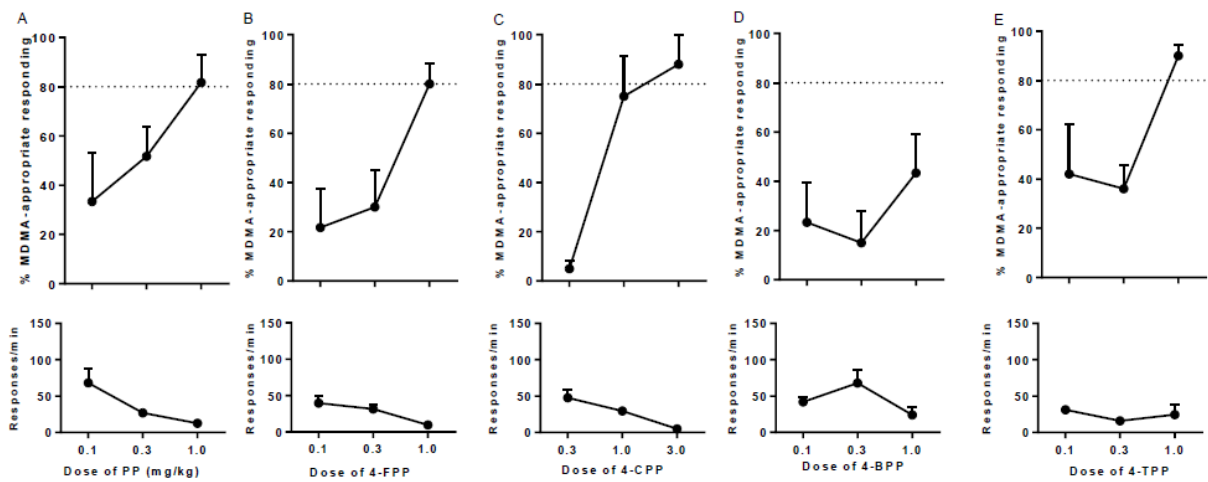


Figure 2. Substitution tests with phenylpiperazine derivatives for the discriminative stimulus effects of MDMA in rats.

Substitution tests were conducted using the following compounds: 1-phenylpiperazine (PP, 0.1–1.0 mg/kg, s.c.) (A), 1-(4-fluorophenyl)piperazine (4-FPP, 0.3–3.0 mg/kg, s.c.) (B), 1-(4-chlorophenyl)piperazine (4-CPP, 0.1–1.0 mg/kg, s.c.) (C), 1-(4-bromophenyl)piperazine (4-BPP, 0.1–1.0 mg/kg, s.c.) (D), 1-(p-tolyl)piperazine (4-TPP, 0.1–1.0 mg/kg, s.c.) (E). Rats had been trained to discriminate 2.0 mg/kg MDMA from saline. Each point represents the mean percentage of MDMA-appropriate responding (upper panels) and the mean response rate (lower panels) \pm S.E.M. (n = 5–8).

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)
指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

幻覚発現薬による行動パターン解析：再現性と用量反応性

分担研究者：北中純一 兵庫医科大学 薬学部

【研究要旨】

グルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファン（幻覚発現薬の一つ）を投与されたマウスで認められる異常行動は、首振り、前肢洗顔行動、伏臥位、後肢引っ掻き行動であった。そのうち再現性・用量反応性が認められる異常行動は伏臥位であった。この成績は、セロトニン 5-HT2A 受容体作動薬 1-(4-iodo-2,5- di-methoxyphenyl)propan-2-amine 塩酸塩 (DOI)や κ オピオイド受容体作動薬 U-50,488H を投与されたマウスでの結果と同様であった。伏臥位に着目した場合 DOI をマウスに一日一回、一週間の連続投与し、11 日間休薬後、DOI を刺繍投与すると、伏臥位の発現が増強傾向を示した。伏臥位は、一般的な睡眠姿勢とは明らかに異なり、簡便に観察できるうえ、再現性と用量反応性が認められる行動であり、幻覚発現薬をマウスに投与した場合の危険度を客観的に評価できる系となり得る。

A. 研究目的

幻覚発現薬を一度投与した場合、5-HT2A 受容体作動薬、1-(4-iodo-2,5- di-methoxyphenyl)propan-2-amine 塩酸塩 (DOI) や κ オピオイド受容体作動薬 U-50,488H は、それぞれ特有の異常行動を発現、あるいは同一の異常行動を呈することがある (1)。その中で首振り行動は、古くから幻覚発現薬をマウスに投与したときの行動として報告されてきた (2)。その中で、「伏臥位」は用量反応性と再現性において両薬物で等しく認めら

れる異常行動であり、幻覚作用の評価に有望な異常行動といえる。

単一の受容体たんぱく質に幻覚発現薬が結合することで異常行動が発現すると仮定すると、投与する幻覚剤の用量や頻度に依存して、行動の変化、特に異常行動は増悪することが想定される。その異常は、連続投与後の休薬期間によって発現強度が大きくなることが予想される。

本研究では、グルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファンを一度投与した場合のマウスの異常行動を詳細に検討

し、DOIやU-50,488H投与の場合と比較した。また、連続投与後に11日間の休薬期間を設けて、改めてDOI単回投与すると、退薬症状が認められるか、あるいは発現強度に変化があるかを検討して、幻覚発現薬DOIの生体作用を追求した。

B. 研究方法

ICR系雄性マウス（日本エスエルシー㈱；実験時11-13週齢）に対して、生理食塩水に希釈したデキストロメトルファン（0, 1, 3, 10, 30, 50 mg/kg）を一回投与し、直ちに観察用アクリルボックス（30×30×35 cm高；床面に約25 g分の木くず）に戻した。行動観察および運動量の自動測定（Supermex®センサ、室町機械製）を行った。行動観察は、投与薬物が知らされていない熟練した2名の観察者によって行われた。DOIによる特異的な行動の観察項目は、伏臥位（Prone position）のほか、簡便に観察データが取得できる前肢洗顔行動（Preening）、後肢引っ掻き行動（scratching）、首振り（Head-twitching）とし、5分刻みで記録した。

（観察のポイント）

Prone position（腹臥位）：うつぶせの体位で前肢を前に出し、腹ばいになった体勢のこと

後肢引っ掻き行動（scratching）：単独で発現した場合後肢引っ掻き行動と判断する。一方、後肢引っ掻き行動に合わせて、前肢洗顔行動や、躯体や尾を舐めるなどの行動が入れ替わり連続して発現するときは、毛繕い（Grooming）と判断した。

次に、DOIを連続投与した場合の伏臥位の

発現程度について、マウスに対して一日一回1.0 mg/kg DOIを7日間腹腔内投与し、その後11日間の休薬期間を設けた。最後に1.0 mg/kg DOIを投与して直ちに1時間目視観察を行ったのち、高架式十字迷路試験や尾懸垂試験を実施した。

（倫理面への配慮）兵庫医科大学動物実験委員会の承認を得た（承認課題第24-005A, 24-006A, 24-024A）。「動物実験に関する日本薬理学会指針」ならびに「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」（日本学術会議、2006年6月1日）および兵庫医科大学動物実験規程を遵守した。動物逃避防止を徹底し実験動物に苦痛を与えないよう最大限配慮を行い、人道的エンドポイントを十分配慮のうえ安全対策を講じて、承認を受けた実験室でのみ実施した。

C. 研究結果

デキストロメトルファンの単回投与によって、特異な行動観察記録のうち、伏臥位および後肢引っ掻き行動については用量反応性が認められた（図1）。一方で、前肢旋回行動や首振りに用量反応性は無かった（図2）。幻覚発現薬が結合する受容体がそれぞれ異なる3種類の幻覚発現薬DOI, U-50,488H, デキストロメトルファンで認められる異常行動を比較したものが表1である。伏臥位が3種類の幻覚発現薬に共通の異常行動であることを示している。

DOIの連続投与において、連続投与期間の最終日にDOI投与後に伏臥位の発現程度が増加傾向を占めた（図3）。しかし高架式十字

迷路テストや尾懸垂テストでは行動変化は認められなかった (data not shown)。

特異的な行動の観察項目についてそのほかの口周りの行動、立ち上がりについては、DOI 連続投与はその後の DOI 作用に影響しなかった。

D. 考察

簡便な体制に基づく行動観察によって、再現性の良い幻覚発現薬の評価指標が強く望まれている。その観点から、睡眠姿勢とも一線を画する伏臥位を評価指標とすることは他の異常行動と明確に区別することが出来て実施しやすい。また、投与頻度の上昇が伏臥位発現強度の上昇を引き起こすことは、伏臥位が DOI によって誘発される主たる幻覚様作用であることを想起させ、人間での幻覚効果とその相関を想定させる。したがって、本研究結果は、マウスを用いた伏臥位測定を実施することで、異常行動の強度変化を定量化して、その危険度を推測することが可能となることを示唆する。

E. 結論

DOI、U-50,488H、デキストロメトルファン
の単回投与によって、伏臥位発現はいずれも用量反応性および再現性が認められた。幻覚発現薬の標的となる受容体の種類に寄らず、同一の行動指標が再現性良く確認された。その伏臥位を引き起こす DOI 連続投与は、その後の DOI 投与後の運動量変化や mood (不安や抑うつ) に影響を与えなかったが、発現強

度が強くなる傾向を示した。このことは、概して幻覚発現薬が作用して伏臥位を引き起こすメカニズムが、ヒトにおいて DOI 誘発幻覚作用を表現すると考えられるマウスの代表的行動ととらえてよいと思われるので、今後幻覚発現薬危険度をより明確に予測できる行動観察体制を考えてゆきたい。

F. 参考文献

- (1) Halberstadt A.L. & Geyer M.A. Effect of hallucinogens on unconditioned behavior. *Curr Top Behav. Neurosci.* **36**, 159-199 (2018).
- (2) Canal C.E. & Morgan D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal.* **4(7-8)**, 556-76 (2012)

研究発表

論文発表

- (1) Matsuda K., Kitanaka N., Hall F.S., Hamana T., Nakai M., Yuze S., Tomita K., Igarashi K., Sato T., Uhl G.R. & Kitanaka J. Pretreatment with LY2090314, a potent glycogen synthase kinase-3 inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotyped behavior but not hyperlocomotion in mice. *Behav. Pharmacol.* **36(8)**579-587 (2025)
- (2) Hamana T., Kitanaka N., Hall F.S., Amagata K., Matsuda K., Morita C., Nakai M., Niki R., Yuze S., Tomita K., Igarashi K., Sato T., Uhl G.R. & Kitanaka J.: Wortmannin, a potent

phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotypy and hyperlocomotion in mice. *Behav. Pharmacol.* **37**, 97-106 (2026)

学会発表

1. 北中純一、北中順恵、仲井聖典、濱名貴大、藤井舞、松田健太郎、津嶋祐一郎、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭. 実験的モルヒネ主作用および副作用への選択的GSK3 阻害薬の効果. 第 18 回日本緩和医療薬学会 2025.6.20-22 (千葉)
2. 三好愛梨奈、北中順恵、松尾萌絵、三好絢貴子、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. マウスにおける幻覚剤 DOI 単回投与によって引き起こされる異常行動に対する大防風湯の効果. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
3. 三好絢貴子、北中順恵、松尾萌絵、三好愛梨奈、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、濱名貴大、仲井聖典、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. マウスにおけるモルヒネ単回投与による Straub の挙尾反応及び鎮痛作用に対する PI3K 阻害薬 pictilisib の効果. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
4. 松尾萌絵、北中順恵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、松田健太郎、小林千紗、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、中尾周平、北中純一. プロテインホスファターゼ 2A 阻害薬 LB-100 による覚せい剤誘発常同行動の抑制. 第 99 回日本薬理学会年会

2026.3.16-18 (仙台)

5. 村上風沙、北中順恵、松尾萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、上田紫暉、服巻里佳、山本ひとみ、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. デキストロメトルファンを単回投与することにより誘発される異常行動の特徴について. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
6. 北中順恵、松田萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、上田紫暉、服巻里佳、山本ひとみ、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. 幻覚剤 DOI を連続投与したマウスでは、退薬症状としての伏臥位が強く発現する傾向にある. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
7. 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、松田萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、佐藤友昭. マウスにおける銀ナノ粒子前処置によるメタンフェタミン誘導過運動の選択的抑制. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- (1) 富田和男、戸澤紗圭、五十嵐健人、桑原義和、北中純一、北中順恵、田中康一、栗政明弘、佐藤友昭. 大柴胡湯はミトコンドリア機能を回復させ、歯周病菌由来 LPS による炎症を抑制する. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)

知的財産権の出願・登録情報

特になし

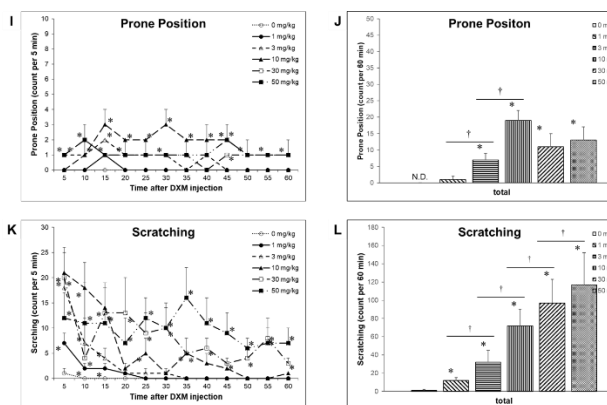


Fig. 1 デキストロメトルファンを単回投与したとき、用量反応性が認められる行動

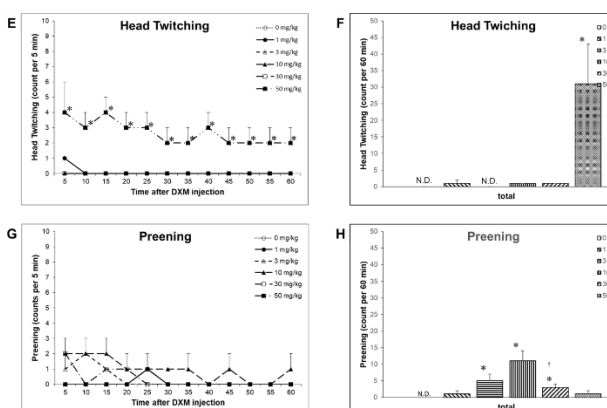


Fig. 2 デキストロメトルファンを単回投与したとき、用量反応性が認められなかった行動

表1 3種類の幻覚発現薬に共通する、あるいは特異的な行動

Variations in drug-induced abnormal behavior			
	U-50,488H	DOI	DXM
Locomotion	±	+	±
Rearing	+	Not Tested	±
Jumping	+	±	±
Freezing	+	N.D.	±
Head Twitching	±	+	+
Preening	N.D.	+	+
Prone Position	+	+	+
Scratching	N.D.	+	+

N.D.=Not detected.

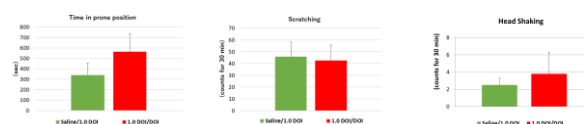


Fig. 3. DOI 連続投与による代表的な異常行動（左から伏臥位、後肢引っ掻き行動、首振り）の発現

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)

指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

幻覚発現薬によって活性化する脳領域の同定

分担研究者：増川太輝 横浜市立大学 医学部

【研究要旨】

指定薬物の中には幻覚作用を有する薬物が多く、セロトニン神経系に作用する薬物をはじめ、NMDA 受容体拮抗薬、カンナビノイド、 κ -オピオイド受容体作動薬などがある。しかしわずかな構造変化によって指定から逃れる可能性があるため、迅速に指定薬物の指定をすることが可能な評価系とその高い妥当性が必要である。本研究では、幻覚発現薬がどのような脳領域を活性化させるのかを行動薬理的評価と照らし合わせ、その関連性を明らかにし、評価方法の妥当性を高めることを目的とした。

Ketamine はNMDA 受容体拮抗薬作用を有する幻覚発現薬である。以前の報告では、ketamine による自発運動量がホスホジエステラーゼ10阻害薬であるPF-2545920の前投与により抑制されるが、ketamine による弁別刺激効果は PF-2545920 によって影響を受けないことが示されている。幻覚発現薬と活性化脳領域の関連性を明らかにするため、ketamine 投与による神経活性化マーカーの c-Fos 発現変化を比較・検討した。結果、ketamine の投与は外側中隔核、側坐核、前頭前皮質、および背側内梨状核の神経を活性化させた。またホスホジエステラーゼ10阻害薬であるPF-2545920の前投与は、側坐核における神経の活性化を増強し、前頭前皮質および背側内梨状核における神経の活性化を抑制した。これらの結果は、ketamineは幻覚作用を含め、特有の薬理学特性を有することを示す。

A. 研究目的

近年、いわゆる危険ドラッグや指定薬物の中には、幻覚作用を有する薬物が多数含まれている。これらの薬物には、セロトニン神経系に作用するサイケデリック系薬物に加え、NMDA 受容体拮抗薬、カンナビノイド受容体作動薬、 κ オピオイド受容体作動薬など、多様な薬理作用を有するものが含まれることが知られている^{1,2)}。一方で、指定薬物の多くはわずかな化学構造の変化によって既存の規制から逃れる可能性があり、新規化合物に対して迅速かつ客観

的に評価を行うことが可能な試験系の確立が求められている。そのためには、薬物によって誘発される行動変化と脳内神経活動との関連性を明らかにし、評価指標としての妥当性を検証することが重要である³⁾。

これまで幻覚発現薬の評価には、head-twitch response や自発運動量変化、薬物弁別試験などの行動薬理学的手法が用いられてきたが⁴⁾、これらの指標がどの脳領域の神経活動と対応するのかについては十分に整理されていない。本研究では、幻覚発現薬投与によって誘導される神経

活動マーカー c-Fos の発現変化に着目し、行動薬理学的評価と脳内活性化領域との関連性を解析することを目的とした。本年度は、NMDA 受容体拮抗薬である ketamine をモデル薬物として用い、ホスホジエステラーゼ10阻害薬による薬理学的修飾を含めて検討した。

B. 研究方法

1. 実験動物

実験には、8 週齢の C57BL/6J マウス (体重 20-28 g) を用いた。

動物実験は、横浜市立大学動物実験委員会の承認を得て行った (承認番号 F-A-23-039)。

2. 免疫染色

Ketamine (10 mg/kg) または saline を腹腔内投与し、1 時間後に、イソフルラン (3%) の吸入麻酔下で、4% パラホルムアルデヒドを用いて灌流固定を行った。PDE10 阻害薬である PF-2545920 (2 mg/kg) は ketamine 投与の 15 分前に投与した。側坐核を含む 50 μ m の切片をビブラトームを用いて作成した。抗 c-Fos 抗体 (1:1000, Cell Signaling) を用いて、一次抗体反応後、Alexa Fluoro 488 goat anti-rabbit IgG plus 抗体により可視化した。また DAPI を用いて核を可視化した。蛍光シグナルは、AX 顕微鏡 (Leica) により観察した。各脳領域における c-Fos 陽性細胞数を計測し、定量化した。

3. 統計解析

全てのデータは、平均値±標準誤差により示し、Prism 10 により解析した。データは三元または二元配置分散分析 (two-way ANOVA) を行い、ポストホックテストとして、uncorrected Fisher's LSD test により比較した。

C. 研究結果

Ketamine は複数の脳領域を活性化し、脳領域特異的な PDE10 阻害薬感受性を示す

森教授の実験結果により、すでに ketamine

による運動量促進作用が PF-2545920 の前処置により抑制される一方、弁別刺激効果は抑制されないことを報告している。Ketamine 投与による脳内神経活動の変化を明らかにするため、神経活動マーカーである c-Fos の発現を解析した。Ketamine 投与は複数の脳領域において c-Fos 発現を増加させる傾向を示した。この結果は従来の報告と一致する^{5,6)}。

まず、外側中隔核 (LSN) および側坐核 (NAc) における c-Fos 発現を解析した (図 1)。LSN においては、ketamine 投与による c-Fos 発現の増加は有意ではなかった。また、PF-2545920 の単独投与による明らかな変化は認められず、PF-2545920 前投与による ketamine 誘発 c-Fos 発現の変化も認められなかった。一方、NAc においては ketamine 単独投与による c-Fos 発現の増加は明確ではなかったが、PF-2545920 を前投与した場合には ketamine による c-Fos 発現の増加が認められた。

次に、前頭前皮質 (PFC) における c-Fos 発現を解析した (図 2)。Ketamine 投与により PFC における c-Fos 発現は有意に増加した。一方、PF-2545920 前投与群では ketamine による c-Fos 発現の増加は抑制される傾向が認められた。

さらに、背側内梨状核 (DEn) における c-Fos 発現を解析した (図 3)。DEn においても ketamine 投与により c-Fos 発現の増加傾向が認められたが、PF-2545920 前投与によりその増加は抑制される傾向を示した。

以上の結果より、ketamine は複数の脳領域において神経活動を変化させること、また PDE10 は脳領域によって ketamine 誘発神経活動を異なる方向に調節する可能性が示唆された。

D. 考察

本研究では、NMDA 受容体拮抗薬である ketamine 投与により外側中隔核、側坐核、前頭前皮質および背側内梨状核において c-Fos 発現が増加することを明らかにした。これらの結果は、ketamine が複数の神経回路を介して脳内神経活動を変化させることを示唆する。一方、

これまで我々が検討してきたセロトニン 2A 受容体作動薬 DOI や κ オピオイド受容体作動薬 U50 による神経活動変化と比較すると、活性化される脳領域には共通点が存在する一方で、それぞれの薬物特有のパターンが認められる可能性がある^{4,5,6)}。例えば、側坐核は複数の幻覚発現薬に共通して活性化される領域として考えられる一方、前頭前皮質、視覚皮質や聴覚皮質などの活動変化は薬物の作用機序によって異なることが示唆される。このことは、幻覚発現薬の薬理作用が単一の神経回路ではなく、複数の神経系の相互作用によって形成されている可能性を示している。

現在、指定薬物の評価には行動薬理学的指標が主に用いられているが、薬物の種類によって行動変化の現れ方が異なるため、評価の解釈が必ずしも容易ではない。したがって、行動評価に加えて脳内神経活動の変化を客観的に評価する手法を組み合わせることが、指定薬物の迅速な評価系の確立に重要であると考えられる。本研究で得られた結果は、幻覚発現薬ごとに特徴的な脳領域の活性化パターンが存在する可能性を示しており、これらの神経活動をリアルタイムで測定することができれば、新規薬物の薬理学的特性を迅速に推定することが可能になると考えられる。今後は、薬物の作用機序ごとに重要な脳領域を抽出し、*in vivo* カルシウムイメージングなどの神経活動計測技術を用いて神経回路の活動変化を評価することにより、指定薬物の作用特性を迅速に分類できる評価系の構築を目指す必要がある。

E. 結論

幻覚発現薬は複数の脳領域を活性化させるが、その活性化パターンは薬物の薬理作用により異なる可能性が示された。行動薬理学的試験と神経活動解析を組み合わせることにより、指定薬物の作用特性をより妥当性高く評価できる可能性がある。さらに、*in vivo* カルシウムイメージングなどの神経活動計測技術は新たな評価法となる可能性がある。

F. 参考文献

- 1) Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* 2004; 101:131–181.
- 2) Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016; 68:264–355.
- 3) Vollenweider FX, Komater M. The neurobiology of psychedelic drugs. *Nat Rev Neurosci.* 2010; 11:642–651.
- 4) Halberstadt AL, Geyer MA. Effects of the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I) and superpotent N-benzyl derivatives on the head twitch response. *Neuropharmacology.* 2014; 77:200-207.
- 5) Nakao S, Miyamoto E, Masuzawa M, Kambara T, Shingu K. Ketamine-induced c-Fos expression in the mouse posterior cingulate and retrosplenial cortices is mediated not only via NMDA receptors but also via sigma receptors. *Brain Res.* 2002; 926(1-2):191-196.
- 6) Moghaddam B, Krystal JH. Capturing the angel in angel dust: twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists. *Schizophr Bull.* 2012; 38(5): 942-949.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Goshima Y, Nakamura H, Koga M, Koyama J, Kimura Y, Vasisht MN, Snyder EY, Asai M, Sakai K, Masukawa D (Corresponding author). Distribution of the 1-DOPA Receptor Gpr143/OA1-Gene in mice Creates a Unique Mixed Psychosis-Like Phenotype. *Neuropsychopharmacol Rep.*, 2026; 46(1):e70080. doi: 10.1002/npr2.70080.

2. 学会発表

- 1) 増川太輝、柴田智博、吉田 光一、増田 拓、程 晨、圓谷 研人、徳留 健. 脳内心房性ナトリウム利尿ペプチドシグナルは心筋梗塞後の心臓リモデリングを改善する. 第99回日本薬理学会年会 (2026年3月17日)
- 2) 増川太輝、徳留健. 迷走神経節-迷走神経背側運動核間神経回路は圧受容器反射を微調整する. 第29回心血管内分泌代謝学会 (2025年9月28日、ポスター発表賞)

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

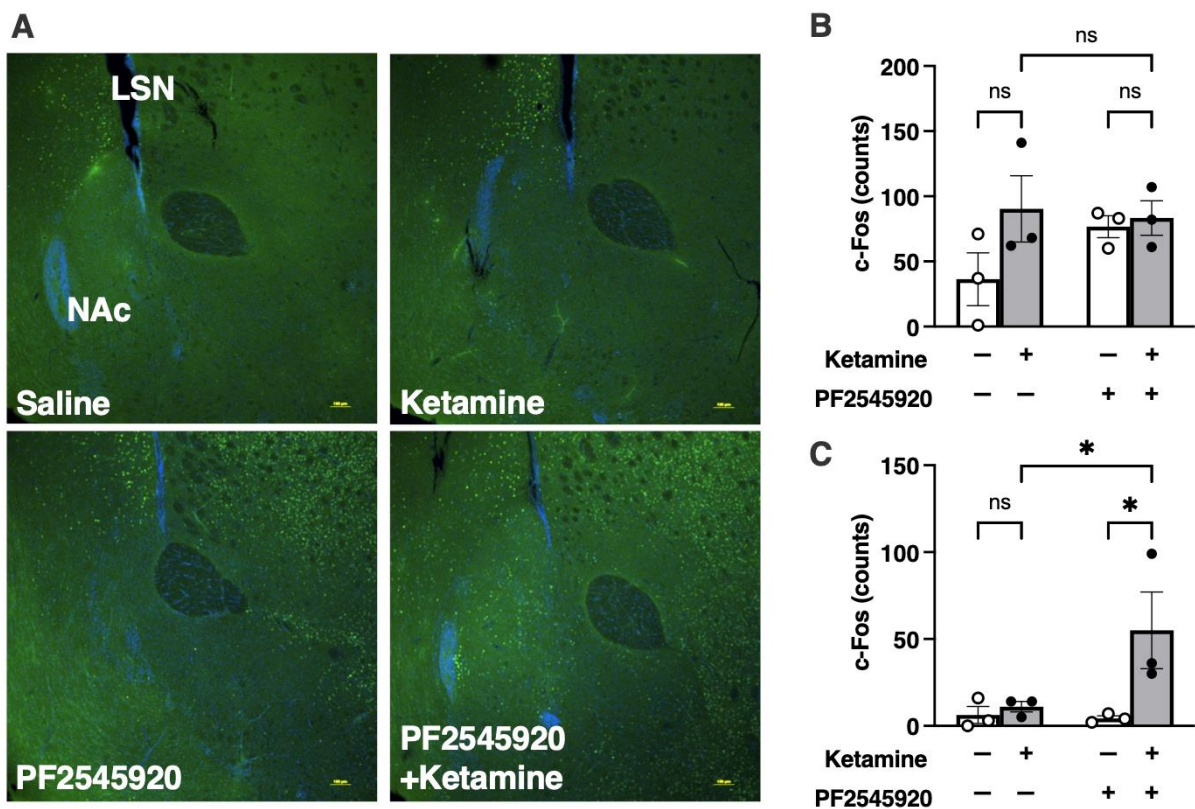


Fig. 1. Ketamine および PF-2545920 が外側中隔核および側坐核における c-Fos 発現に及ぼす影響 (A) 生理食塩水(Saline)、ketamine、PF-2545920、または PF-2545920 前投与後の ketamine 投与による外側中隔核 (LSN) および側坐核 (NAc) における c-Fos 免疫染色像の典型例。c-Fos 陽性細胞を緑色、DAPI を青色で示す。スケールバー：100 μ m。(B) 外側中隔核 (LSN) および (C) 側坐核 (NAc) における c-Fos 陽性細胞数の定量 (各群 n=3)。データは平均 \pm SEM で示す。統計解析は二元配置分散分析後の多重比較により行った。*P < 0.05、ns：有意差なし。

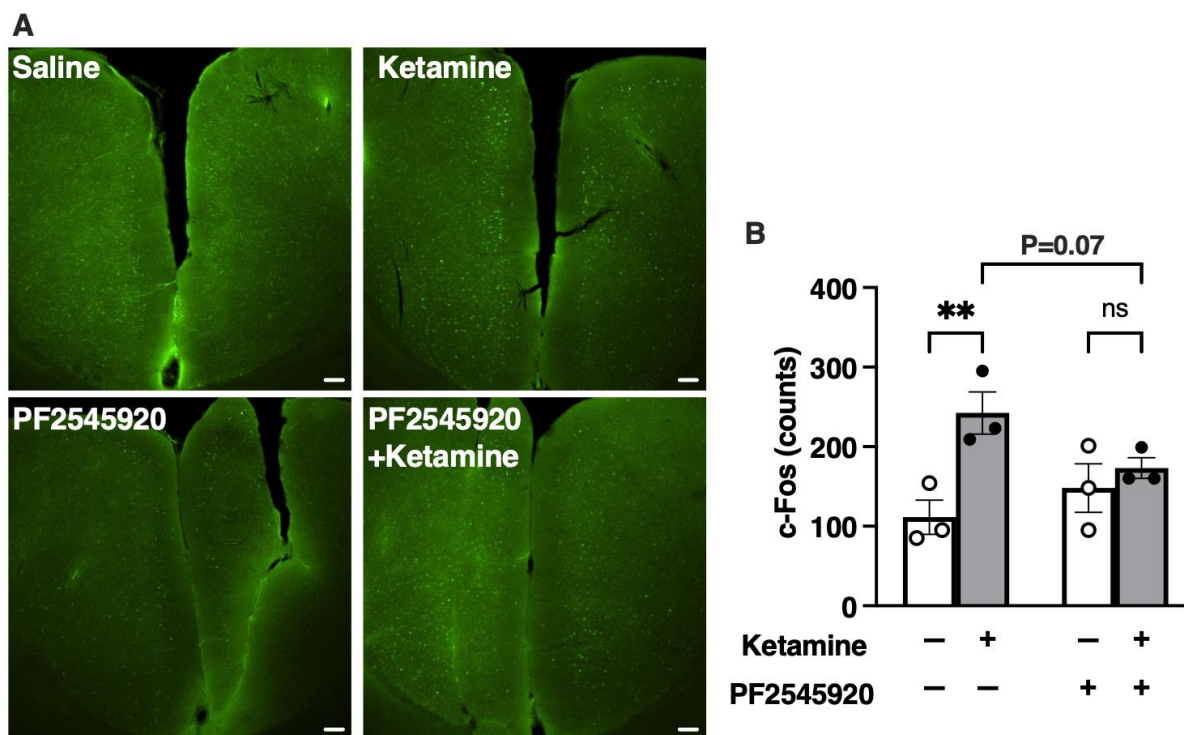


Fig. 2. Ketamine および PF-2545920 が前頭前皮質における c-Fos 発現に及ぼす影響

(A) 生理食塩水(Saline)、ketamine、PF-2545920、または PF-2545920 前投与後の ketamine 投与による前頭前皮質 (PFC) における c-Fos 免疫染色像の典型例。c-Fos 陽性細胞を緑色、DAPI を青色で示す。スケールバー：100 μ m。(B) PFC における c-Fos 陽性細胞数の定量 (各群 n=3)。データは平均 \pm SEM で示す。統計解析は二元配置分散分析後の多重比較により行った。**P < 0.01、ns：有意差なし。

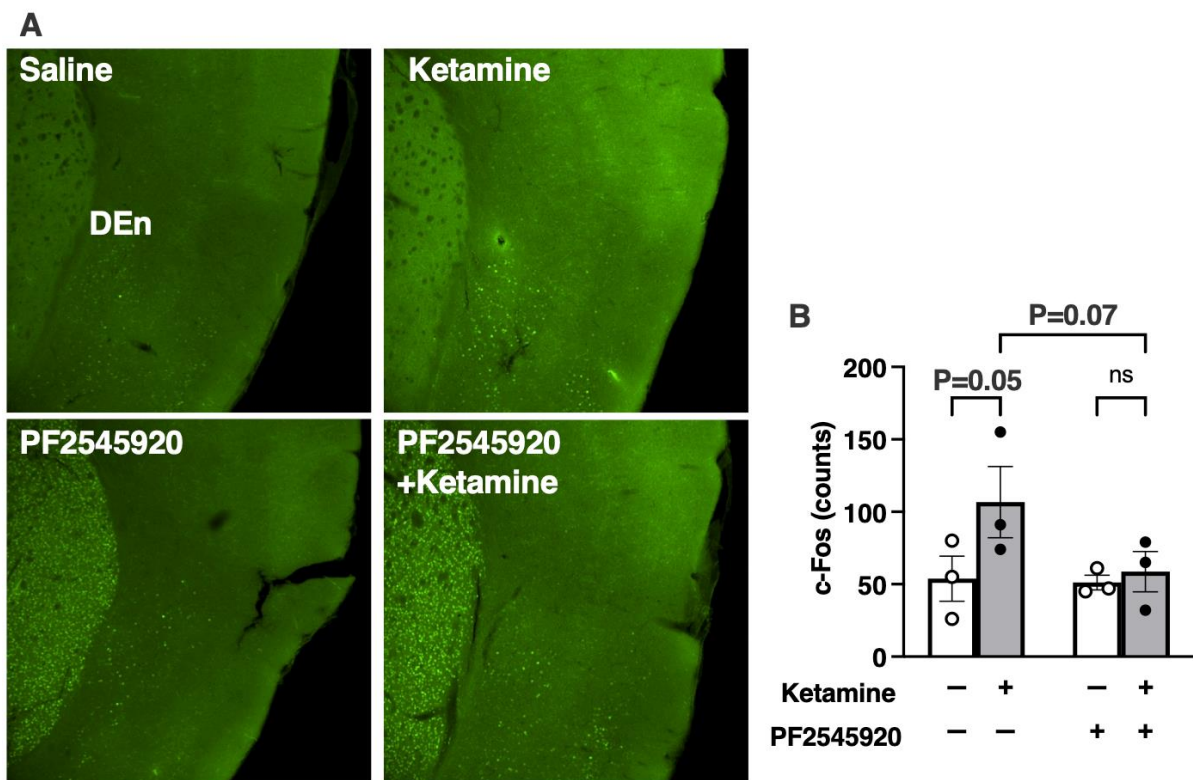


Fig. 3. Ketamine および PF-2545920 が背側内梨状核 (DEn) における c-Fos 発現に及ぼす影響 (A) 生理食塩水(Saline)、ketamine、PF-2545920、または PF-2545920 前投与後の ketamine 投与による DEn における c-Fos 免疫染色像の典型例。c-Fos 陽性細胞を緑色、DAPI を青色で示す。スケールバー：100 μ m。 (B) DEn における c-Fos 陽性細胞数の定量 (各群 n = 3)。データは平均 \pm SEM で示す。統計解析は二元配置分散分析後の多重比較により行った。ns：有意差なし。

令和 7 年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ペー ジ

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
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.	Neuropsychophar macol Rep.	45(4)	e70075	2025
Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T. Yoshioka H. Kato H. Oda A. <u>Funada M</u> , <u>Ssuzuki T</u> , <u>Kurihara M</u> , Ichimaru Y	Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer.	Med Chem Res.	35	105-117	2025
加藤英明, 曾川甲子 郎, 細谷龍一郎, 清水 典史, 浅野哲, 加賀谷 肇, <u>鈴木勉</u>	医療用麻薬が関わる医 療事故およびヒヤリ・ハ ット事例調査.	神奈川県公衆衛 生学雑誌	71	49-51	2025

荒井裕美子、湯山 円 晴、市丸 嘉、 <u>船田正彦</u> 、佐藤忠章、 <u>栗原正明</u>	定量的構造活性相関 (QSAR) によるTHC類 縁体及び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)	408-416	2025
Ichimaru Y., Kato K., Yamaguchi Y., Sakamoto T., Jin W., <u>Kurihara M.</u> , Fujita M., Otsuka M., Kurosaki H.	Design, synthesis and characterization of 1- (anthracen-9-ylmethyl)- 1,5,9-triazacyclododecane (Ant-[12]aneN3) and its DNA photocleavage activity	<i>Chem Pharm Bull.</i>	73	103-107	2025
Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, <u>Kurihara M</u> , Kurosaki H	Synthesis and anticancer activity of bis(2- picolyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer	Chemistry	7	41	2025
Ichimaru Y, Kato K, Jin W, <u>Kurihara M</u> , Kurosaki H	Bis[5-(anthracen-9- ylmeth-yl)-1,5,9- tri-aza-cyclododecan-1- ium] tetra-chlorido-zincate.	IUCrData.	10	x250356	2025
<u>栗原正明</u>	創薬を志向した分子の 設計と機能化	薬学雑誌	146(3)	149-155	2026

<u>Mori T</u> , Shibasaki M, Fukuma E, Uzawa N, <u>Suzuki T</u>	Emesis and constipation induced by methadone and the active metabolite of tramadol (M1) in animals.	J Appl Toxicol.	46	551-559	2026
Makabe H, Narita M, Nagumo Y, Fujiwara M, Hamada Y, Takise J, Yoshizawa T, Sano S, Iizuka S, Asaba E, Suda Y, <u>Mori T</u> , Saitoh T, Nagase H, Tawfik VL, Yagishita S, Hamada A, Yonemori, Takayama S, Yoshida M, Yoshizawa R, Suzuki KGN, Kasai RS, Kuzumaki N, Satomi E, Narita M	Pain signaling via sensory neurons drives breast cancer progression through neuropeptide release and κ -opioid counter-regulation.	Pharmacol Res..	225	108-113	2026
Matsuda K, Kitanaka N, Hall FS, Hamana T, Nakai M, Yuze S, Tomita K, Igarashi K, Sato T, Uhl GR, <u>Kitanaka J</u>	Pretreatment with LY2090314, a potent glycogen synthase kinase-3 inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotyped behavior but not hyperlocomotion in mice.	Behav. Pharmacol.	36(8)	579-587	2025

Hamana T, Kitanaka N, Hall FS, Amagata K, Matsuda K, Morita C, Nakai M, Niki R, Yuze S, Tomita K, Igarashi K, Sato T, Uhl GR, <u>Kitanaka J</u>	Wortmannin, a potent phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotypy and hyperlocomotion in mice	Behav. Pharmacol.	37	97-106	2026
Goshima Y, Nakamura H, Koga M, Koyama J, Kimura Y, Vasishth MN, Snyder EY, Asai M, Sakai K, <u>Masukawa D</u>	Distribution of the l-DOPA Receptor Gpr143/OA1-Gene in mice Creates a Unique Mixed Psychosis-Like Phenotype.	Neuropsychopharmacol Rep.	46(1)	e70080	2026

「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
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和8(2026)年3月31日

厚生労働大臣

~~(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿~~~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 湘南医療大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大屋敷英志枝

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 指定薬物の指定に係る試験法の妥当性評価に資する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 湘南医療大学薬学部・学部長/教授

(氏名・フリガナ) 鈴木 勉・スズキ ツトム

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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。