

総括研究報告書

危険ドラッグ及び関連代謝物の有害作用解析と
乱用実態把握に関する研究

研究代表者 船田正彦

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

【研究要旨】

危険ドラッグは、海外では新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)と称され流、その通は継続している。流通している危険ドラッグのタイプとしては、合成カンナビノイドやカチノン系化合物に加え、近年はフェンタニル類縁化合物などのオピオイド系薬物の台頭が深刻である。本研究では、フェンタニル類縁化合物について、行動薬理学的特性並びにオピオイド受容体活性強度の相関性に関する検討を行った。また、化学計算によるインシリコ評価法を用いてフェンタニル類縁化合物のオピオイド μ 受容体活性予測を行った。同様に、危険ドラッグの検出手法を明確にする目的で、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子および合成カンナビノイドの代謝産物の検出手法に関する基盤研究を行なった。また、新規乱用薬物の研究および評価の際の基礎資料を提供する目的で、音楽系の野外フェスティバル参加者を対象に、危険ドラッグおよび大麻を含む薬物乱用実態に関する疫学調査を実施した。

【研究-1：フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性とオピオイド受容体活性の関連性】

本研究では、12種類のフェンタニル類縁化合物について運動活性に対する影響およびオピオイド受容体活性化強度の検討を行った。行動解析としてICR系雄性マウスを使用し、12種類のフェンタニル類縁化合物による運動活性に対する影響を検討した。フェンタニル類縁化合物(1 mg/kg, i.p.)の投与により、著明な運動促進作用が発現した。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン(1 mg/kg, i.p.)前処置によって有意に抑制された。12種類のフェンタニル類縁化合物の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。次に、オピオイド μ 受容体発現細胞(CHO- μ 細胞)を利用して、オピオイド受容体作用を解析した。12種類のフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬(β -FNA)の前処置により完全に抑制された。12種類のフェンタニル類縁化合物は μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度との相関性を検討したところ、有意な相関性が確認された。本研究により、フェンタニル類縁化合物はオピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、フェンタニル類縁化合物の作用発現については、 μ 受容体活性が重要であることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認されたことから、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用は μ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。本研究から、フェンタニル類縁化合物は中枢興奮作用を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。フェンタ

ニル類縁化合物は主にオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

【研究-2：コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発】

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規制するためには、それらの迅速な有害性評価法が必要である。それには、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。これまでに、インシリコ活性予測法として主に構造活性相関(QSAR)を用いてきた。本年度はオピオイド μ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。活性既知のフェンタニル類縁化合物 8 種類を用いてドッキングスタディを行い、各種計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。評価関数や結合サイト等の条件を見直すことで相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。QSAR 解析とドッキングスタディを適切に利用することにより、フェンタニル類縁化合物の包括規制への展開が効果的であると考えられる。

【研究-3：危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発～酸化ストレスマーカー dHEt を指標にして～】

危険ドラッグおよび覚せい剤などによる神経障害の発現において、酸化ストレスは重要な役割を果たすと考えられる。これまでに、ミトコンドリアでの活性酸素種生成の蛍光指示薬を用いて、危険ドラッグの比較的低濃度の暴露早期において活性酸素種生成を検出できることを報告してきた。本研究では、危険ドラッグ曝露早期の細胞内での酸化ストレスをミトコンドリアに限らず広く評価するために、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質 dihydroethidine (dHEt)により検出し、その有害性を評価する指標としての可能性について総合的に評価した。モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞への 3 時間曝露により、13 種いずれの薬剤においても、活性酸素種生成を示す dHEt のシグナルの顕著な増加が認められた。細胞における明らかな dHEt のシグナルの出現濃度は、2CT-4 (50 μ M \sim), 2CT-7 (50 μ M \sim) > 2C-C (50 μ M \sim), harmaline (50 μ M \sim) > harmine (50 μ M \sim) > MDMA (250 μ M) > methylone (500 μ M \sim), PP (500 μ M \sim) > PMMA (500 μ M \sim), 4FMP (500 μ M \sim) > METH (500 μ M \sim), 5MeO-DMT (500 μ M \sim) > 5MeO-MIPT (500 μ M \sim)の順であり、細胞数減少の出現濃度で示される細胞毒性の強度、2C-C (100 μ M \sim), 2CT-4 (100 μ M \sim) > harmaline (100 μ M \sim), harmine (100 μ M \sim) > 2CT-7 (100 μ M \sim) > MDMA (500 μ M \sim) > PP (1 mM \sim), METH (1 mM \sim), PMMA (1 mM \sim), methylone (1 mM \sim), 4FMP (1 mM \sim) > 5MeO-MIPT (2 mM), 5MeO-DMT (2 mM \sim)ときれいに相関しており、さらに dHEt による細胞内活性酸素種生成は細胞死を惹起しない低濃度においても曝露早期から認められることが明らかとなった。各種乱用薬物、危険ドラッグのモノアミン系培養神経細胞への曝露により、細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期に低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。培養神経細胞株での蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

【研究-4：危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究】

合成カンナビノイドである 5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA に関して、ラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行い、糞便中からの代謝物の同定を試みた。合成カンナビノイドはラットに *i.v.*投与され、糞便サンプルは、投与時点から 24, 48, 72 時間経過した段階で採集した。採集した糞便にサンプル処理を行い、測定には LCMS-IT-TOF を使用した。またこれまで、生体内での代謝挙動解明のため、ヒトサンプルに代わるものとしてラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行ってきた。そこで、ヒトとラットの薬物代謝に関する種差を確認するため、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) とラット肝ミクロソーム (RLMs) を用いた 5F-CUMYL-PINACA と CUMYL-PINACA の *in vitro* 代謝実験を行い、代謝挙動の解明と比較を試みた。*In vivo* 代謝実験の結果より、両合成カンナビノイドともに胆汁で最も多く検出された代謝物 (一水酸化体) が、糞便からも検出できることが明らかとなった。また、糞便からの代謝物の検出は最長で 48 時間経過サンプルまで可能であり、ヒトにおいても糞便の採取により使用薬物を特定できる可能性が示唆された。HLMs または RLMs を用いた *In vitro* 代謝実験では、各 SCs とともに半減期に違いが確認され、5F-CUMYL-PINACA では $t_{1/2}$ (RLMs) < $t_{1/2}$ (HLMs) であり、CUMYL-PINACA では $t_{1/2}$ (RLMs) > $t_{1/2}$ (HLMs) であった。一方で、代謝物の経時変化の傾向と、その結果より推定される代謝経路の違いは見られず、推定された主要代謝物は HLMs、RLMs とともに同じものであった。*In vivo* 代謝実験と RLMs を用いた *in vitro* 代謝実験の結果の比較について、ラット胆汁中に排出された主要代謝物と、*in vitro* 代謝実験の主要代謝物は共に各合成カンナビノイドの一水酸化体であった。しかし、*vivo* と *vitro* でピーク形状に違いが確認され、さらに、*in vitro* 代謝実験で算出した肝クリアランス (CLH) よりも *in vivo* 代謝実験から算出したクリアランス (CL_{tot}) の方が大きいという結果になった。これまでの研究より、血中と尿中から代謝物が検出されないことが明らかとなっており、クリアランスの差異についてさらなる検討が必要である。以上のことより、5F-CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA について、*in vitro* 代謝実験の結果から *in vivo* サンプルで検出される主要代謝物を特定すること、また、ヒトにおける代謝挙動の推定においてラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行うことが有用であることが示唆された。

【研究-5：新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立】

本研究の目的は、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして野外フェスティバルの来場者を対象とした調査を通じて、大麻使用者の特徴を明らかにすることである。具体的には、1) 大麻使用とアルコール摂取との関係性を明らかにすること、2) 海外における大麻の合法化 (非犯罪化) が、レクリエーション・セッティングの対象者に与える影響を調べることを目的とした。対象は、関東地方で開催された音楽関連の野外イベント (野外フェスティバル) に参加した 16 歳以上の来場者であった。計 2 回のイベントで、携帯端末やタブレットを活用したオンライン調査を実施し、計 437 名より有効回答を得た。大麻の使用経験に基づき、大麻使用経験の無い Non-users (n=382)、大麻使用経験はあるが、1 年以内の使用がない Ex-users (n=44)、過去 1 年以内に大麻を使用した Current-users (n=11) の 3 群に分類した。

【結果】

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

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

結論：

(1) 本研究では、12種類のフェンタニル類縁化合物について運動活性に対する影響およびオピオイド受容体活性化強度の検討を行った。フェンタニル類縁化合物はオピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、フェンタニル類縁化合物の作用発現については、 μ 受容体活性が重要であることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認されたことから、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用は μ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。本研究から、フェンタニル類縁化合物は中枢興奮作用を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。フェンタニル類縁化合物は主にオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。(2) コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いてフェンタニル類縁化合物の活性予測を行なった。オピオイド μ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。活性既知のフェンタニル類縁化合物8種類を用いてオピオイド μ 受容体に対するドッキングスタディを行い、各種計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。評価関数や結合サイト等の条件を見直すことで相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への展開が期待される。QSAR解析とドッキングスタディを適切に利用することにより、フェンタニル類縁化合物の包括規制への展開が効果的であるとされる。(3) 危険ドラッグ添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質 dihydroethidine (dHet)により解析した。危険ドラッグのモノアミン系培養神経細胞への曝露により、細胞内での活性酸素種生成が曝露3時間後の早期に低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められた。培養神経細胞株での蛍光物質 dHetを用いた活性酸素種生成の評価は、鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。(4) 合成カンナビノイドの代謝プロファイルの解析と異性体を含む合成カンナビノイドの解析法の確立に関する研究を行った。測定には LCMS-IT-TOF を使用した。ラットを用いた *in vivo* 代謝実験より、5F-CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA とともに胆汁から検出された主要代謝物が、糞便でも検出できることが明らかとなった。また、糞便からの代謝物検出は最長で48時間経過サンプルまで可能であり、ヒトでも、糞便の採取により使用薬物を特定できる可能性が示唆された。*In vitro* 代謝実験より、ラット肝ミクロソームとヒト肝ミクロソームともに、主要代謝経路と主要代謝物は同じであった。ヒトにおける代謝挙動の推定においてラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行うことが有用であることが示唆された。今後同法を応用し、合成カンナビノイドの摂取マーカーとなりうる代謝物を特定することで、新規合成カンナビノイドの素早い法的規制に貢献することが期待される。(5) 本研究では、大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的として、レクリエショナル・セッティングの一つとして音楽関連の野外イベント（野外フェスティバル）の来場者を対象とした実態調査を実施し、次の知見を得た。(a) 過去1年以内に大麻の使用経験を有する

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

本研究結果から、危険ドラッグの行動解析および細胞や化学計算による機能評価を含む評価システムは、危険ドラッグの中枢作用および有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは包括的な規制根拠として活用できると考えられる。また、危険ドラッグ同定の手法についても、機器条件や生体成分からの抽出法などの解析が進んだ。今後は、評価システムおよび検出システムともに、危険ドラッグの種類を増やし更なる検討が必要である。実態調査からは、近年は、大麻の乱用拡大が顕著であることから、危険ドラッグ同等に乱用防止のために規制の在り方を再考し、再乱用防止（特に二次予防）の観点から一層の啓発が必要であろう。同時に、様々なイベントを通じて、危険ドラッグ、大麻等の薬物依存症からの回復へ向かうための対策が望まれる。

研究代表者： 船田正彦
国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所薬物依存研究部
依存性薬物研究室 室長

分担研究者： 栗原正明
国際医療福祉大学 教授

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

分担研究者： 北市清幸
岐阜薬科大学
薬物動態学研究室 教授

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

A. 研究目的

中枢作用を示す化学物質が「危険ドラッグ」として流通しており、その乱用が大きな社会問題となっている。国内では流通規制が功を奏し、流通は減少しているが、海外では新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)と称され流通は継続している。流通している危険ドラッグのタイプとしては、合成カンナビノイドやカチノン系化合物に加え、近年はフェンタニル類縁化合物などのオピオイド系薬物の台頭が深刻である。

危険ドラッグ蔓延における最大の問題点は、国内で流通する段階では、その多くが「未規制化合物」である点である。しかしながら、その作用は麻薬や覚せい剤と類似した効果を示すのである。特に、合成カンナビノイドは多くの類縁体の存在が知られており、特定の薬物を規制しても、次々に新しい薬物が登場する状況が続いていた。こうした状況を打破するために、平成 25 年 2 月より、合成カンナビノイドの構造に着目し、類似したものを一括で規制するいわゆる「包括規制」が導入された。同様に、カ

チノン系化合物についても、多種類の薬物が流通しており、平成 25 年 12 月より、カチノン系化合物の「包括規制」が導入された。一方、米国ではオキシコンチンなどのオピオイド系薬剤の過剰処方に基づく乱用が激増しており、安価なヘロイン乱用や強力な作用を有するフェンタニル乱用へ移行しており、「オピオイド・クライシス」の状況である。わが国では、合成カンナビノイドおよびカチノン系化合物は、依存性や細胞毒性等の強力な有害作用を示すため、既に包括指定等による規制がなされたが、今後は包括範囲の再評価とフェンタニル類縁化合物についても、包括指定の導入を検討する必要があると考えられる。

本研究では、フェンタニル類縁化合物、合成カンナビノイド、カチノン系化合物について行動特性もしくは細胞毒性の解析を行い、評価法の妥当性について検討した。また、危険ドラッグを速やかに規制するためには、中枢作用の蓋然性に関する迅速な評価が必要である。それには、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法が有効である。昨年度は、量的構造活性相関(QSAR)法により、フェンタニル類縁化合物の化学構造とオピオイド μ 受容体活性強度について、活性予測解析を行った。本年度は、オピオイド μ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行った。一方、カチノン系化合物や合成カンナビノイドといった危険ドラッグが数多く流通していることから、各系統の危険ドラッグに着目し、迅速に毒性等の有害作用を検出する評価システムの構築が重要である。危険ドラッグおよび覚せい剤など乱用薬物による神経障害において神経炎症は重要な役割を果たすと考えられる。核内 DNA 結合タンパク質 High mobility group box-1 (HMGB1)は、組織損傷時に細胞外へ放出され、RAGE、Toll-like receptor (TLR)に結合し炎症惹起に働く damage-associated molecular patterns (DAMPs)として知られている。そこで、本研究では、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子と想定される起炎物質 DAMPs である HMGB1 に着目し、モノアミン系培養神経細胞

系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ添加による HMGB1 の発現動態の変化について検討した。

同様に、救急医療現場では、健康被害の原因となり得る危険ドラッグの生体からの検出が課題となっている。本研究では、合成カンナビノイドに着目し、摂取した合成カンナビノイドを類推する技術の確立を目指し、合成カンナビノイドの代謝物ならびに異性体検出法について検討した。

危険ドラッグの取締りにおいては、強化が進んでいる。しかしながら、取締りの強化により、危険ドラッグの流通はアンダーグラウンド化していく傾向があり、その乱用の実態把握はきわめて重要になっている。危険ドラッグに関する乱用実態を把握することは、流通している薬物の情報が収集できるとともに、薬物乱用防止対策の立案、遂行の基礎資料として重要である。

本研究では、フェンタニル類縁化合物について、行動薬理学的特性並びにオピオイド受容体活性強度の相関性に関する検討を行った。また、化学計算によるインシリコ評価法を用いてフェンタニル類縁化合物のオピオイド μ 受容体活性予測を行った。同様に、危険ドラッグの検出手法を明確にする目的で、神経細胞毒性発現の共通の作用点となりうる神経炎症関連標的分子および合成カンナビノイドの代謝産物の検出手法に関する基盤研究を行なった。また、新規乱用薬物の研究および評価の際の基礎資料を提供する目的で、音楽系の野外フェスティバル参加者を対象に、危険ドラッグおよび大麻を含む薬物乱用実態に関する疫学調査を実施した。

B. 各研究の目的、方法、結果

[研究-1: フェンタニル類縁化合物の行動薬理学的特性とオピオイド受容体活性の関連性]

船田正彦

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

本研究では、12種類のフェンタニル類縁化合物について運動活性に対する影響およびオピオイド受容体活性化強度の検討を行った。行動解析として ICR 系雄性マウスを使用し、12種類のフェンタニル類縁化合物による運動活性に対する影響を検討した。フェンタニル類縁化合物 (1 mg/kg, i.p.) の投与により、著明な運動促進作用が発現した。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソン (1 mg/kg, i.p.) 前処置によって有意に抑制された。12種類のフェンタニル類縁化合物の運動促進作用は、オピオイド受容体を介して発現する作用であることが明らかになった。次に、オピオイド μ 受容体発現細胞 (CHO- μ 細胞) を利用して、オピオイド受容体作用を解析した。12種類のフェンタニル類縁化合物の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。12種類のフェンタニル類縁化合物は μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度との相関性を検討したところ、有意な相関性が確認された。本研究により、フェンタニル類縁化合物はオピオイド受容体を介して、強力な中枢興奮作用を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、フェンタニル類縁化合物の作用発現については、 μ 受容体活性が重要であることが明らかになった。フェンタニル類縁化合物による運動促進作用と μ 受容体活性化強度において有意な相関性が確認されたことから、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用は μ 受容体活性化強度の解析から予測できると考えられる。本研究から、フェンタニル類縁化合物は中枢興奮作用を示すことから、乱用により健康被害を示す危険性があると考えられる。フェンタニル類縁化合物は主にオピオイド μ 受容体に作用することから、CHO- μ 細胞を利用した蛍光強度解析データは、有害作用の推測に利用できる可能性が示唆された。

[研究-2: コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発]

栗原正明

国際医療福祉大学 教授

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規制するためには、それらの迅速な有害性評価法が必要である。それには、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。これまでに、インシリコ活性予測法として主に構造活性相関(QSAR)を用いてきた。本年度はオピオイド μ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。また、活性既知のフェンタニル類縁化合物8種類を用いてドッキングスタディを行ったところ、各種計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。評価関数や結合サイト等の条件を見直すことで相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への布石とすることができると考えられる。

[研究-3: 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発～酸化ストレスマーカー-dHet を指標にして～]

浅沼幹人

岡山大学大学院医歯薬学

総合研究科脳神経制御学講座

脳神経機構学分野 教授

危険ドラッグおよび覚せい剤など乱用薬物による神経障害において活性酸素種生成など酸化ストレスは重要な役割を果たすと考えられる。これまでに、ミトコンドリアでの活性酸

素種生成の蛍光指示薬を用いて、2C-C, 2CT-4 を除くいくつかの危険ドラッグについては形態変化がほとんどみられない比較的低濃度の暴露早期において活性酸素種生成を検出できることを報告してきた。本研究では、危険ドラッグ曝露早期の細胞内での酸化ストレスをミトコンドリアに限らず広く評価するために、モノアミン系培養神経細胞系を用いて各種乱用薬物、危険ドラッグ添加による細胞内活性酸素種生成を蛍光物質 dihydroethidine (dHEt) により検出し、その有害性を評価する指標としての可能性について総合的に評価した。モノアミン系セロトニン含有培養神経細胞株 B65 細胞への 3 時間曝露により、13 種いずれの薬剤においても、活性酸素種生成を示す dHEt のシグナルの顕著な増加が認められた。細胞における明らかな dHEt のシグナルの出現濃度は、2CT-4 (50 μM), 2CT-7 (50 μM) > 2C-C (50 μM), harmaline (50 μM) > harmine (50 μM) > MDMA (250 μM) > methylone (500 μM), PP (500 μM) > PMMA (500 μM), 4FMP (500 μM) > METH (500 μM), 5MeO-DMT (500 μM) > 5MeO-MIPT (500 μM) の順であり、細胞数減少の出現濃度で示される細胞毒性の強度、2C-C (100 μM), 2CT-4 (100 μM) > harmaline (100 μM), harmine (100 μM) > 2CT-7 (100 μM) > MDMA (500 μM) > PP (1 mM), METH (1 mM), PMMA (1 mM), methylone (1 mM), 4FMP (1 mM) > 5MeO-MIPT (2 mM), 5MeO-DMT (2 mM) ときれいに相関しており、さらに dHEt による細胞内活性酸素種生成は細胞死を惹起しない低濃度においても曝露早期から認められることが明らかとなった。

[研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究]

北市清幸

岐阜薬科大学

薬物動態学研究室 教授

合成カンナビノイド (SCs) の部分構造から入手困難な SCs 標準品を合成する適時供給体

制を構築し、この手法で合成された SCs を用い各種の検討を行った。昨年度、ラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行い、5F-CUMYL-PINACA および CUMYL-PINACA の代謝物が胆汁中に排出されたことを受け、今年度は糞便中からの代謝物の同定を試みた。各 SCs はラットに *i.v.* 投与され、糞便サンプルは、各 SCs 投与時点から 24, 48, 72 時間経過した段階で採集した。採集した糞便にサンプル処理を行い、測定には LCMS-IT-TOF を使用した。またこれまで、生体内での代謝挙動解明のため、ヒトサンプルに代わるものとしてラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行ってきた。そこで、ヒトとラットの薬物代謝に関する種差を確認するため、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) とラット肝ミクロソーム (RLMs) を用いた 5F-CUMYL-PINACA と CUMYL-PINACA の *in vitro* 代謝実験を行い、代謝挙動の解明と比較を試みた。*In vivo* 代謝実験の結果より、両 SCs ともに胆汁で最も多く検出された代謝物 (一水酸化体) が、糞便からも検出できることが明らかとなった。また、糞便からの代謝物の検出は最長で 48 時間経過サンプルまで可能であり、ヒトにおいても糞便の採取により使用薬物を特定できる可能性が示唆された。HLMs または RLMs を用いた *In vitro* 代謝実験では、各 SCs ともに半減期に違いが確認され、5F-CUMYL-PINACA では $t_{1/2}$ (RLMs) < $t_{1/2}$ (HLMs) であり、CUMYL-PINACA では $t_{1/2}$ (RLMs) > $t_{1/2}$ (HLMs) であった。一方で、代謝物の経時変化の傾向と、その結果より推定される代謝経路の違いは見られず、推定された主要代謝物は HLMs、RLMs ともに同じものであった。*In vivo* 代謝実験と RLMs を用いた *in vitro* 代謝実験の結果の比較について、ラット胆汁中に排出された主要代謝物と、*in vitro* 代謝実験の主要代謝物は共に各 SCs の一水酸化体であった。しかし、*vivo* と *vitro* でピーク形状に違いが確認され、さらに、*in vitro* 代謝実験で算出した肝クリアランス (CL_H) よりも *in vivo* 代謝実験から算出したクリアランス (CL_{tot}) の方が大きいという結果になった。これまでの研究より、血中と尿中から代謝物が検出されないことが明らかとなっており、クリアランスの差異についてさらなる検討が必要である。以上のことより、5F-

CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA について、*in vitro* 代謝実験の結果から *in vivo* サンプルで検出される主要代謝物を特定すること、また、ヒトにおける代謝挙動の推定においてラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行うことが有用であることが示唆された。

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

嶋根卓也

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

近年、大麻の使用形態に変化がみられる。従来の乾燥大麻や大麻樹脂に加えて、大麻ワックスや大麻リキッドといった有害成分を濃縮・抽出した製品や、大麻を食品に混入した大麻クッキーなどの新規形態の押収事例が報告されている。その一方で、国内における大麻乱用に関する疫学情報は生涯経験率等に限られており、新規形態の使用実態等については不明な点が多い。本研究の目的は、薬物使用者が多いレクリエーション・セッティングの一つとして野外フェスティバルの来場者を対象とした調査を通じて、大麻使用者の特徴を明らかにすることである。具体的には、1) 大麻使用とアルコール摂取との関係性を明らかにすること、2) 海外における大麻の合法化（非犯罪化）が、レクリエーション・セッティングの対象者に与える影響を調べることを目的とした。

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

【結果】

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

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

C. 考察

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

本研究では、12種類のフェンタニル類縁化合物による運動促進作用と、CHO- μ 細胞実験で得られた μ 受容体活性化強度(蛍光強度)の相関性について検討した。その結果、フェンタニル類縁化合物による運動量と μ 受容体活性化強度には有意な相関性 $R^2=0.83$ が認められた。したがって、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度の解析から、フェンタニル類縁化合物の運動促進作用すなわち中枢興奮作用を推測できる可能性が示唆

された。本研究の解析から、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用の発現強度は、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度と相関することが明らかになった。したがって、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度の解析から、フェンタニル類縁化合物の有害作用を推測できる可能性が示唆された。本研究の評価結果より、12種類のフェンタニル類縁化合物は著明な中枢興奮作用を有することが確認された事から、より厳格な法規制を施す必要があると考えられる。

2. コンピュータシミュレーションによる有害性予測法の開発

危険ドラッグ及び関連化合物を速やかに規制するためには、それらの迅速な有害性評価法が必要である。それには、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。これまでに、インシリコ活性予測法として主に構造活性相関(QSAR)を用いてきた。本年度はオピオイド μ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。活性既知のフェンタニル類縁化合物8種類を用いてドッキングスタディを行ったところ、各種計算条件を変更することで活性予測値と実測値の相関向上が見られた。評価関数や結合サイト等の条件を見直すことで相関が向上する傾向が見られた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、フェンタニル類縁化合物包括規制への布石とすることができると考えられる。

3. 危険ドラッグおよび類似物質の有害性簡易スクリーニング法の開発～酸化ストレスマーカーdHEtを指標にして～

モノアミン系培養神経細胞系を用いて 13 種

の乱用薬物、危険ドラッグ(METH, MDMA, methylone, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine)添加による細胞内酸化ストレスの変化についてスーパーオキシドなど活性酸素種生成を検出する蛍光物質 dHEt を用いた検討を行い、細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期に低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。培養神経細胞株での蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。乱用薬物、危険ドラッグの有害性のスクリーニングでは、培養神経細胞系における細胞内酸化ストレスをあらゆる活性酸素種生成、神経炎症をあらゆる HMGB1 の核外移行など複数の早期の神経障害指標を用いて評価することが望ましいと考えられた。

4. 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性の相関に関する研究

合成カンナビノイドの代謝プロファイルの解析と異性体を含む合成カンナビノイドの解析法の確立に関する研究を行った。糞便サンプルについて、胆汁で多く検出された代謝物(一水酸化体)は糞便抽出液からも検出可能であることが明らかとなった。しかし、糞便サンプル処理に関して、採集の時間間隔が 24 時間と長く、その間に代謝物が減衰している恐れや、抽出が足りない恐れ等があるため、今後検討を行っていく必要がある。一方で、最長 48 時間サンプルまで検出可能であったことから、ヒトにおいても薬物摂取から 48 時間後まで摂取薬物の特定ができる可能性が示唆された。

In vitro 代謝実験による種差の確認について、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) とラット肝ミクロソーム (RLMs) を用いた 5F-CUMYL-PINACA と CUMYL-PINACA の *in vitro* 代謝実験を行い、代謝挙動の解明と比較を試みた。HLMs と RLMs で主要代謝経路に違いは見られず、また主要代謝物についても、5F-CUMYL-

PINACA では一水酸化体、CUMYL-PINACA では一水酸化に続いて形成されるカルボキシ体であり、違いは確認されなかった。これらのことより、ラットを用いた *in vivo* 代謝実験の結果から代謝経路と主要代謝物を推定し、それをヒトに外挿できる可能性が示唆された。ラットの血中と尿中から代謝物がほとんど検出されないこと、胆汁から代謝物が検出されたことから、肝代謝が主要であると考えられた。

5. 新規危険ドラッグの乱用実態把握のための効果的な調査手法の確立

本研究では、レクリエーション・セッティングの一つとして音楽関連の野外イベント（野外フェスティバル）の来場者を対象とした実態調査を通じて、大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的とした。

第一の目的であった大麻使用とアルコール摂取との関係性については、飲酒率（過去1年間）、飲酒率（過去30日間）、ビンジ飲酒率（過去30日間）のいずれも、3群の中で Current-users の経験率が最も高いという結果が得られたが、統計学的に有意な差は検出できなかった。したがって、本研究のデータからは、大麻使用者は非使用者に比べて、飲酒頻度が高かったり、ビンジ飲酒などリスクの高いアルコール摂取をしたりといったアルコール関連の問題性は見いだせなかった。先行研究において、ビンジ飲酒は、危険運転に関連することが報告されている。また、大麻とアルコールとの併用は、運転への影響を悪化させることが指摘されている。さらには、米国アリゾナ州の受傷者を対象とした調査によれば、16～20歳の若年受傷者の約4人に1人が、アルコール、THC、あるいはその両者の物質に陽性反応がみられたことが報告されている。このように大麻使用とアルコール摂取の間には関連性があり、今後も国内データを使って、両者の関係性を調べていくことが必要である。

第二の目的であった海外における大麻の合法化（非犯罪化）が、レクリエーション・セ

ティングの対象者に与える影響であるが、大麻使用経験のある Ex-users および Current-users は、医療目的であっても、嗜好目的であっても大麻を合法化しているカナダやアメリカの動きに賛同する割合が Non-users よりも有意に高いという結果が得られた。これは自らの大麻の使用経験を報告している対象者としては当然の結果といえる。一方、大麻の使用経験のない Non-users においては、「医療目的は賛成だが、嗜好目的は反対」という回答が最も多いという結果が得られた。本研究の結果は、大麻使用経験のない者であっても、大麻を医薬品として活用していくことに対しては半数以上が賛成していることを意味する。もちろん、本研究はレクリエーション・セッティングにおける一部の来場者のみを対象とした調査であり、対象者に代表性はない。今後は、一般住民調査など代表性のある集団において同様の調査をしていくことが必要と考えられる。

D. 結 論

本研究の解析から、フェンタニル類縁化合物による中枢興奮作用の発現強度は、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度と相関することが明らかになった。したがって、CHO- μ 細胞の蛍光発光強度の解析から、フェンタニル類縁化合物の有害作用を推測できる可能性が示唆された。

コンピュータを用いた化学計算による有害作用予測法に関する研究としては、オピオイド μ 受容体を標的にしたドッキングスタディを行い、ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値との相関を調べた。ドッキングスタディの評価関数と実際の活性値にはある程度の相関を示すことが明らかとなった。昨年度の QSAR モデルでの解析と比較すると、予測に関する確度は QSAR 解析 > ドッキングスタディと考えられた。現時点では、QSAR 解析を適切に利用することにより、フェンタニル類縁化合物の包括規制への展開が効果的であると考えられる。

毒性評価に関する研究として、モノアミン系

培養神経細胞系を用いて 13 種の乱用薬物、危険ドラッグ (METH, MDMA, methylene, 4FMP, PMMA, 2CT-7, 2CT-4, 2C-C, PP, 5MeO-DMT, 5MeO-MIPT, harmaline, harmine) 添加による細胞内酸化ストレスの変化についてスーパーオキシドなど活性酸素種生成を検出する蛍光物質 dHEt を用いた検討を行い、細胞内での活性酸素種生成が曝露 3 時間後の早期に低濃度から認められ、その酸化ストレス誘導性と形態的な神経細胞障害性との間に強い相関が認められることを明らかにできた。培養神経細胞株での蛍光物質 dHEt を用いた活性酸素種生成の評価は、鋭敏かつ有用な神経毒性発現の蓋然性のスクリーニング方法となりうると考えられた。

合成カンナビノイドの代謝プロファイルの解析と異性体を含む合成カンナビノイドの解析法の確立に関する研究を行った。ラットを用いた *in vivo* 代謝実験より、5F-CUMYL-PINACA、CUMYL-PINACA とともに胆汁から検出された主要代謝物が、糞便でも検出できることが明らかとなった。また、糞便からの代謝物検出は最長で 48 時間経過サンプルまで可能であり、ヒトでも、糞便の採取により使用薬物を特定できる可能性が示唆された。*In vitro* 代謝実験より、ラット肝ミクロソームとヒト肝ミクロソームともに、主要代謝経路と主要代謝物は同じであった。*In vitro* 代謝実験の結果から *in vivo* サンプルで検出される主要代謝物を特定すること、また、ヒトにおける代謝挙動の推定においてラットを用いた *in vivo* 代謝実験を行うことが有用であることが示唆された。今後同法を応用し、合成カンナビノイドの摂取マーカーとなりうる代謝物を特定することで、新規合成カンナビノイドの素早い法的規制に貢献することが期待される。

本研究では、大麻使用者の特徴を明らかにすることを目的として、レクリエーショナル・セッティングの一つとして音楽関連の野外イベント (野外フェスティバル) の来場者を対象とした実態調査を実施し、次の知見を得た。

1) 過去 1 年以内に大麻の使用経験を有する Current-users の飲酒率 (過去 1 年間)、飲酒率 (過去 30 日間)、ビンジ飲酒率 (過去 30 日間) は、

他の群に比べて高いという結果が得られたが、統計学的に有意な差は検出できなかった。本研究のデータからは大麻使用者におけるアルコール関連の問題性は見いだせなかった。

2) 国内の大麻使用者の多くが北米における大麻合法化 (医療目的、嗜好目的の両方) に賛同していた。大麻使用経験のない者であっても、大麻の医療目的での利用については賛同していた。

E. 健康危険情報

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tomiyama KI, Funada M. Synthetic cannabinoid CP-55,940 induces apoptosis in a human skeletal muscle model via regulation of CB1 receptors and L-type Ca²⁺ channels. Arch Toxicol. 95(2):617-630, (2021).
- 2) Funada M, Takebayashi-Ohsawa M, Tomiyama KI. Synthetic cannabinoids enhanced ethanol-induced motor impairments through reduction of central glutamate neurotransmission. Toxicol Appl Pharmacol. (2020) Dec 1;408:115283. doi: 10.1016/j.taap.2020.115283. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068620.
- 3) Myose T, Shirakawa A, Irie K, Yamashita Y, Nakano T, Takase Y, Matsuo K, Satho T, Tuchihashi R, Kinjo J, Tanaka H, Morimoto S, Funada M, Sano K, Mishima K. Δ9-Tetrahydrocannabinol elicited 22-kHz ultrasonic vocalization changes after air puff stimulus through CB1 receptor in adult rats. Neurosci Lett. 701:132-135, (2019).
- 4) Yuyama M, Ito T, Arai Y, Kadowaki Y, Iiyama, N, Keino A, Hiraoka Y, Kanaya T, Momose Y,

- Kurihara M: Risk Prediction Method for Anticholinergic Action Using Auto-quantitative Structure–Activity Relationship and Docking Study with Molecular Operating Environment. *Chem Pharm Bull*, 2020, 68(8), 773-778
- 5) 高橋祐次, 小島肇夫, 栗原正明, 笠原利彦, 若栗 忍, 萩野滋延, 本山径子: 急性経口毒性を予測するための in vitro 細胞毒性試験. *AATEX-JaCVAM*, 9(1), 1-34, 2020
 - 6) Shoda T, Ohoka N, Tsuji G, Fujisato T, Inoue H, Demizu Y, Naito M, Kurihara M.: Targeted Protein Degradation by Chimeric Compounds using Hydrophobic E3 Ligands and Adamantane Moiety. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020, 13(3). pii: E34. doi: 10.3390/ph13030034.
 - 7) Asanuma, M., Miyazaki, I. and Funada, M.: The neurotoxicity of psychoactive phenethylamines "2C series" in cultured monoaminergic neuronal cell lines. *Forensic Toxicol.*, 38: 394-408, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11419-020-00527-w>
 - 8) Isooka, N., Miyazaki, I., Kikuoka, R., Wada, K., Nakayama, E., Shin, K., Yamamoto, D., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Dopaminergic neuroprotective effects of rotigotine via 5-HT1A receptors: possibly involvement of metallothionein expression in astrocytes. *Neurochem. Int.*, 132: 104608, 2020. doi: 10.1016/j.neuint.2019.104608
 - 9) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Takeshima, M., Sonobe, K., Arai, R., Funakoshi, H., Quin, K.E., Smart, J., Zensho, K. and Asanuma, M.: Effects of maternal bisphenol A diglycidyl ether exposure during gestation and lactation on behavior and brain development of the offspring. *Food Chem. Toxicol.*, 138: 111235, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111235>
 - 10) Miyazaki, I., Isooka, N., Imafuku, F., Sun, J., Kikuoka, R., Furukawa, C. and Asanuma, M.: Chronic systemic exposure to low-dose rotenone induced central and peripheral neuropathology and motor deficits in mice: reproducible animal model of Parkinson's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(9): 3254, 2020. doi:10.3390/ijms21093254
 - 11) Kidani, N., Hishikawa, T., Hiramatsu, M., Nishihiro, S., Kin, K., Takahashi, Y., Murai, S., Sugiu, K., Yasuhara, T., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Date, I.: Cerebellar blood flow and gene expression in crossed cerebellar diaschisis after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(11): 4137, 2020. doi: 10.3390/ijms21114137
 - 12) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: The rotenone models reproducing central and peripheral features of Parkinson's disease. *NeuroSci*, 1(1): 1-14, 2020. doi: 10.3390/neurosci1010001
 - 13) Kikuoka, R., Miyazaki, I., Kubota, N., Maeda, M., Kagawa, D., Moriyama, M., Sato, A., Murakami, S., Kitamura, Y., Sendo, T. and Asanuma, M.: Mirtazapine exerts astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotection. *Sci. Rep.*, 10(1): 20698, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77652-4>
 - 14) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Neuron-Astrocyte Interactions in Parkinson's Disease. *Cells*, 9(12): 2623, 2020. doi.org/10.3390/cells9122623
 - 15) Kitamura, Y., Ushio S., Sumiyoshi, Y., Wada, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: N-acetylcysteine attenuates the anxiety-like behavior and spatial cognition impairment induced by doxorubicin and cyclophosphamide combination treatment in rats. *Pharmacology*, 2020, Dec 22: 1-8. doi: 10.1159/000512117 (Online ahead of print)
 - 16) Shimaoka, S., Hamaoka, H., Inoue, J., Asanuma, M., Tooyama, I. and Kondo, Y.: Lactoferrin-like immunoreactivity in distinct neuronal populations in the mouse central nervous system. *Acta Med. Okayama*, in press.
 - 17) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病での神経保護標的としてのアストロサイトの

- 抗酸化分子. 日本薬理学雑誌, 2021, 156: 14-20.
- 18) 浅沼幹人, 宮崎育子: パーキンソン病と亜鉛結合蛋白, 城 宜嗣, 津本浩平監修, 古川良明, 神戸大朋編, 生命金属ダイナミクス 生体内における金属の挙動と制御, エヌ・ティー・エス, 東京, 2021, pp304-309.
- 19) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトの亜鉛関連分子を標的としたパーキンソン病治療戦略. 日本薬理学雑誌, in press.
- 20) Kadomura N, Ito T, Kawashima H, Matsuhisa T, Kinoshita T, Soda M, Kohyama E, Iwaki T, Nagai H, Kitaichi K. In vitro metabolic profiles of adamantyl positional isomers of synthetic cannabinoids. *Forensic Toxicology* 39:26-44, 2021
- 21) Shimane T, Takahashi M, Kobayashi M, Takagishi Y, Takeshita Y, Kondo A, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender differences in the relationship between methamphetamine use and high-risk sexual behavior among prisoners: A nationwide, cross-sectional survey in Japan. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2021. (in press)
- 22) Kondo A, Shimane T, Takahashi M, Takeshita Y, Kobayashi M, Takagishi Y, Omiya S, Takano Y, Yamaki M, Matsumoto T. Gender Differences in Triggers of Stimulant Use Based on the National Survey of Prisoners in Japan. *Subst Use Misuse*. 2021;56 (1) :54-60. doi: 10.1080/10826084.2020.1833930. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33100112.
- 23) Inoura S, Shimane T, Kitagaki K, Wada K, Matsumoto T. Parental drinking according to parental composition and adolescent binge drinking: findings from a nationwide high school survey in Japan. *BMC Public Health*. 2020;20 (1) :1878. <http://doi.org/10.1186/s12889-020-09969-8>.
- 24) Yamada R, Shimane T, Kondo A, Yonezawa M, Matsumoto T. The relationship between severity of drug problems and perceived interdependence of drug use and sexual intercourse among adult males in drug addiction rehabilitation centers in Japan. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2021 Jan 7;16 (1) :5. doi: 10.1186/s13011-020-00339-6. PMID: 33413509; PMCID: PMC7791778.
- 25) Matsumoto T, Kawabata T, Okita K, Tanibuchi Y, Funada D, Murakami M, Usami T, Yokoyama R, Naruse N, Aikawa Y, Furukawa A, Komatsuzaki C, Hashimoto N, Fujita O, Umemoto A, Kagaya A, Shimane T. Risk factors for the onset of dependence and chronic psychosis due to cannabis use: Survey of patients with cannabis-related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2020 Dec;40 (4) :332-341. doi: 10.1002/npr2.12133. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32896111; PMCID: PMC7722680.
- 26) Takeshima M, Otsubo T, Funada D, Murakami M, Usami T, Maeda Y, Yamamoto T, Matsumoto T, Shimane T, Aoki Y, Otowa T, Tani M, Yamanaka G, Sakai Y, Murao T, Inada K, Yamada H, Kikuchi T, Sasaki T, Watanabe N, Mishima K, Takaesu Y. Does cognitive behavioral therapy for anxiety disorders assist the discontinuation of benzodiazepines among patients with anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2021 Jan 15. doi: 10.1111/pcn.13195. Epub ahead of print. PMID: 33448517.
- 27) 嶋根卓也, 邱 冬梅, 和田 清: 日本における大麻使用の現状: 薬物使用に関する全国住民調査 2017 より, *YAKUGAKU ZASSHI*, 140 (2) ,173-178, 2020.
- 28) 嶋根卓也. 薬物乱用状況のアップデート: 薬物使用に関する全国住民調査 2019 より. *Newsletter KNOW (麻薬・覚せい剤乱用防止センター)*, 第 103 号, p2-5,2020.
- 29) 嶋根卓也: 薬物依存症者の理解とサポート, *法律のひろば* 74 (1) , 57-66, 2021.
- 30) 嶋根卓也: 薬物乱用防止のために地域の薬

- 局ができること、調剤と情報 27 (1) , 89-96, 2021.
- 31) 嶋根卓也: 第 8 章 性的マイノリティ・HIV 感染者の理解と支援. 物質使用障害の治療 多様なニーズに応える治療 回復支援 (松本俊彦編著), 金剛出版, 東京, pp141-155, 2020.
 - 32) 嶋根卓也: 第 12 章 薬物乱用防止教育とスティグマ. アディクション・スタディーズ 薬物依存症を捉えなおす 13 章 (松本俊彦編), 日本評論社, pp201-214, 2020.
 - 33) 山田理沙, 嶋根卓也, 船田正彦: レクリエーショナル・セッティングにおける危険ドラッグ使用パターンの男女別検討, 日本アルコール・薬物医学会雑誌 54 (6) , 272-285, 2020.
 - 34) 谷真如, 高野洋一, 高宮英輔, 嶋根卓也: 覚せい剤取締法違反により刑事施設に入所した刑の一部執行猶予者の心理・社会的特徴, 犯罪心理学研究, 57 (2) , 1-15, 2020.
2. 学会発表
- 1) Funada M., Tomiyama, K: Effects of cannabinoids on neuronal activity in mouse cerebellar cultures assessed using microelectrode array techniques. CPDD 81th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, U.S.A., 2019. June 15-19.
 - 2) Funada M., Tomiyama, K: Synthetic cannabinoid AM2201 induces epileptic seizures by enhancing glutamatergic transmission in the hippocampus. CPDD 80th Annual Scientific Meeting, San Diego, California, U.S.A., 2018. June 8-12.
 - 3) 船田正彦: 大麻を巡る国際社会の動向とわが国の現状. 「シンポジウム: 激動するわが国の薬物乱用・依存問題: 最近のトピックス」. 第 116 回日本精神神経学会学術総会, 宮城 (Web 開催), 2020 年 9 月 29 日.
 - 4) 船田正彦: 大麻の有害性: 細胞を利用した有害作用の評価. 「シンポジウム: 大麻についての基礎から臨床まで」. 第 55 回日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 福岡 (Web 開催), 2020 年 11 月 23 日.
 - 5) 湯山円晴, 門脇有希, 荒井裕美子, 阿久津友規, 玉澤宏仁, 金谷貴行, 船田正彦, 栗原正明: QSAR 及びドッキングスタディによるオピオイド μ 受容体リガンドの活性評価. 日本薬学会第 140 年会 (2020/03/26-28, 京都)
 - 6) 門脇有希, 湯山円晴, 荒井裕美子, 阿久津友規, 玉澤宏仁, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里奈, 伊藤 岳, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明: 定量的構造活性相関 (QSAR) を用いた抗コリン作用のリスク予測法の構築. 日本薬学会第 140 年会 (2020/03/26-28, 京都)
 - 7) 湯山円晴, 伊東岳, 門脇有希, 荒井裕美子, 飯山夏海, 慶野綾子, 平岡優里奈, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明: QSAR 及びドッキングスタディによる抗コリン作用のリスク予測法構築. 第 64 回日本薬学会関東支部大会 (2020/09/19, 東京)
 - 8) 湯山円晴, 伊東岳, 荒井裕美子, 金谷貴行, 百瀬泰行, 栗原正明: QSAR 及びドッキングスタディを用いた抗コリン作用による LUTS のリスク予測. 第 48 回構造活性相関シンポジウム (2020/12/10, オンライン) .
 - 9) 浅沼幹人: Glutathione in astrocytes as a target of neuroprotection. シンポジウム: 中枢神経における GSH 産生促進を介する神経保護機構, 第 93 回日本薬理学会年会, 横浜, 2020.3.16. (誌上開催)
 - 10) 宮崎育子, 浅沼幹人, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久: 農薬ロテノン曝露によるアストロサイトの部位特異的反応性の差異と神経細胞に及ぼす影響. 第 125 回日本解剖学会総会, 宇部, 2020.3.27. (誌上開催)
 - 11) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Region-specific glial dysfunction promotes rotenone neurotoxicity. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.8.31-9.2 (誌上发表)

- 12) 浅沼幹人: パーキンソン病と生体金属, 金属結合蛋白. シンポジウム: 生命金属で切り開く神経疾患の解明, 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山, 2020.9.2. (Web 動画配信)
- 13) 宮崎育子, 村上真樹, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン誘発ドパミン神経障害におけるアストロサイト-ミクログリア関連. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 14) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. メタルバイオサイエンス研究会 2020, 千葉, 2020.11.6-7 (オンライン発表)
- 15) 今福史智, Jin Sun, 磯岡奈未, 上舞 直, 清水崇司, 豊田俊明, 岡本裕成, 菊岡 亮, 宮崎育子, 浅沼幹人: パーキンソン病モデルマウスにおける杜仲抽出物のメタロチオネイン発現誘導および神経保護効果. 第 34 回創薬・薬理フォーラム, 岡山, 2020.12.26 (オンライン発表)
- 16) 宮崎育子, 磯岡奈未, 菊岡 亮, 北村佳久, 浅沼幹人: 5-HT1A アゴニストによるアストロサイトのメタロチオネイン発現誘導とドパミン神経保護. 第 14 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (MDSJ), 福岡, 2021.2.22-24 (Web 動画配信)
- 17) Kinoshita T, Matsuhisa T, Morikawa M, Ito K, Soda M, Tsukamoto K, Iwaki T, Tanaka H, Ito T, Kitaichi K. Evaluation of *in vitro* metabolism and extrapolation approaches between different species for synthetic cannabinoids. CINP 2021 VIRTUAL WORLD CONGRESS, 2021 年 2 月 26 日-2 月 28 日
- 18) Yamada, R., Shimane, T., Kondo, A., Yonezawa, M. and Matsumoto, T. The relationship between the perception of “drugs–sex connection” with unprotected sex behavior in rehabilitation centers for drug addiction in Japan. the CINP 2021 Virtual World Congress, 26-28 February, 2021.
- 19) 嶋根卓也, 小林美智子, 高橋哲, 竹下賀子, 高岸百合子, 大宮 宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯者における薬物依存症の重症度と再犯との関連: 性差に着目した分析. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 20) 嶋根卓也: シンポジウム 4「オピオイド鎮痛薬、乱用のその先」, 仲間と共に回復する薬物依存-ダルク追っかけ調査より-. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 21) 嶋根卓也: シンポジウム 6「HIV 感染症と薬物使用 (依存) の予防」, Understanding and supporting drug users with HIV infection in Japan. 第 34 回日本エイズ学会学術集会, Web, 2020.11.27-29.
- 22) 児玉知子, 大澤絵里, 浅見真理, 戸次香奈江, 松岡佐織, 嶋根卓也, 松本俊彦, 三浦宏子, 樺田尚樹, 横山徹爾: 日本における Universal Health Converge の達成状況と課題. 第 35 回日本国際保健医療学会学術大会日本国際保健医療学会, Web 2020.11.1-3.
- 23) 高岸百合子, 嶋根卓也, 小林美智子, 高橋哲, 竹下賀子, 大宮 宗一郎, 近藤あゆみ, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯者が自覚している薬物使用の引き金とメリット・デメリットとの関連. 第 55 回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 24) 近藤あゆみ, 嶋根卓也, 高橋哲, 小林美智子, 高岸百合子, 大宮 宗一郎, 高野洋一, 山木麻由子, 松本俊彦: ミニセッション S5「覚せい剤事犯者の理解とサポート: 性差に着目した分析、覚せい剤事犯女性の出所

後の薬物依存症治療. 第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.

- 25) 引土絵未、嶋根卓也、小高真美、ほか：薬物依存症者の就労に関する研究：特例子会社を対象とした依存症者の就労に関する意識調査, 第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 26) 大宮宗一郎、嶋根卓也、近藤あゆみ、高岸百合子、小林美智子、酒谷徳二、服部真人、喜多村真紀、伴恵理子：薬物関連問題と飲酒問題を有する覚せい剤事犯者の特徴：信頼感に注目した分析から. 第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, 福岡, 2020.11.21-22.
- 27) 小林美智子、服部真人、酒谷徳二、嶋根卓也、谷真如、高橋哲、大宮宗一郎：薬物依存、アルコール依存、ギャンブル障害の各問題から見た覚醒剤事犯受刑者の特徴, 第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 28) 猪浦智史、加藤隆、嶋根卓也：薬物依存症回復支援施設における生活習慣病予防教室の試み. 第55回日本アルコール・アディクション医学会学術総会, Web, 2020.11-22-23.
- 29) 服部真人、小林美智子、嶋根卓也、高橋哲、高岸百合子、大宮宗一郎、谷真如：薬物依存と他の依存（アルコール・ギャンブル）の併存が疑われる薬物事犯者の特徴. 第58回日本犯罪心理学会, Web, 2020.11.21-22.
- 30) 山田理沙、嶋根卓也、近藤あゆみ、米澤雅子、松本俊彦：薬物依存症者を対象とした薬物使用の影響によるコンドームを使用しない性交渉に関連する研究. 第34回日本エイズ学会学術集会, Web, 2020.11.27-29.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし