

総括研究報告書

危険ドラッグと関連代謝物の有害作用評価と
乱用実態把握に関する研究

研究代表者 船田正彦

(湘南医療大学 薬学部)

【研究要旨】

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、その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、近年は大麻含有成分である Δ^9 -THCの誘導体である半合成カンナビノイドやフェンタニル類縁化合物などのオピオイド化合物の台頭が深刻である。本研究では、オピオイド化合物およびカチノン系化合物について、行動薬理学的特性および細胞毒性とオピオイド μ 受容体作用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大麻の精神活性物質である Δ^9 -THC、 Δ^8 -THCおよびそれぞれの類縁体である半合成カンナビノイドについてカンナビノイドCB₁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、フェンタニル類似化合物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、10代の大麻使用少年を対象に大麻ベープを含む大麻の使用実態および危険ドラッグを含む大麻以外の違法薬物の使用実態に関する疫学調査の立案を試みた。

【研究-1：新規オピオイド化合物の中樞作用とオピオイド受容体作用の関連性】

本研究では、危険ドラッグである2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-N,N-diethyl-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (butonitazene)について、オピオイド受容体作用の解析、運動活性に対する影響、精神依存性並びに細胞毒性の有無を検討した。1) オピオイド受容体作用：CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、butonitazeneのオピオイド受容体作用を解析した。Butonitazeneの添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬(β -FNA)の前処置により完全に抑制された。Butonitazeneは μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。2) 行動解析：Butonitazeneによる運動活性に対する影響を検討した。Butonitazeneの投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬であるnaloxone、ドパミンD1受容体拮抗薬であるSCH23390およびドパミンD2受容体拮抗薬であるraclopride前処置によって有意に抑制された。Butonitazeneの運動促進作用は、ドパミン受容体を介して発現することが明らかになった。3) 精神依存性の評価：薬物の精神依存形成能は、マウスを使用しconditioned place preference (CPP)法により評価した。Butonitazeneの条件付け(1日1回6日間、3:薬物、3:溶媒)を行い、butonitazeneの条件付けによって有意なCPPの発現が確認された。Butonitazeneの条件付けによって報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。4) 培養細胞による毒性評価：マウスforebrainの初代培養神経細胞を使用して、butonitazene添加による細胞生存率の評価

を行った。Butonitazene 添加 24 時間後の細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。

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

[研究-2：危険ドラッグと関連代謝物のインシリコによる活性予測法の開発]

危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグである HHC 類縁体の活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とした。活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の半合成カンナビノイド HHC 類縁体の活性予測を行った。良好な QSAR 式を得ることができた。 $(R^2 = 0.979)$ 得られた QSAR 式を用いて HHC 類縁体 6 種の活性予測を行った。

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

ドパミン・セロトニントランスポーター(DAT・SERT)への直接作用が危険ドラッグ/乱用薬物の神経毒性発現の端緒となっている可能性が考えられたので、これまで2年度にわたり、培養細胞を用いた検討を行ってきた。ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミン(DAtracer) および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができ、いくつかのフェネチルアミン系、ピペラジン系のドラッグが DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。一方、非細胞 *in vitro* 評価系を確立するためには、DAT 蛋白のみならず連関蛋白の存在が重要と考えられる。そこで今年度は、脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、クリック反応による蛍光標識を行ったところ、DAtracer の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。また、フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これら危険ドラッグ/乱用薬物の DAT あるいはドパミンレセプターへの競合拮抗と考えられる作用は、昨年度の CATH.a 細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーの結果と 4FMP を除いて同様の結果であった。用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

[研究-4：危険ドラッグの生体内挙動とその有害性に関する研究]

近年、合成カンナビノイド (SCs) およびフェンタニルとその類似体の乱用が世界各国で増加して

おり、薬物動態パラメータの特定および代謝挙動の解明が望まれている。本研究では、薬物動態パラメータの特定を目的として、SCs を用いた *in vitro* 実験から薬物動態パラメータを算出する有用性および薬物動態パラメータに影響を与える因子についての検討を行った。また、代謝挙動の解明を目的として、フェンタニル類似体 (FAs) を用いた位置異性体識別方法の確立および N-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較を行った。SCs として CUMYL-PINACA および 5F-CUMYL-PINACA を用い *in vitro-in vivo* 比較 (IVIVC) による、1) より実測に近い薬物動態パラメータ特定の実施を、FAs として FFF、3-PPF および BZF を用い、2) FAs の測定法の確立と代謝挙動の解明、3) FAs のフッ素位置異性体識別および、4) ヒト肝ミクロソームを用いた代謝挙動の比較、5) N-アシル基の炭素数の差異による代謝挙動の比較および摂取証明に向けたバイオマーカーの特定を行った。1) では、*in vitro* 実験から算出された推定肝クリアランス (CLH) の推定範囲に *in vivo* 実験から算出された CL_{bile} の値が含まれていた。FAs を用いた 2) では、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝反応において nor 代謝物、アミド加水分解生成物、一水酸化体の 3 種類の第 I 相代謝物が確認された。3) では、既報を参考に GC-MS の測定条件を設定することで、3 種の位置異性体を分離することができた。4) では、FFF のいずれのフッ素位置異性体においても同様の 3 種類の第 I 相代謝物が推定されたが、代謝物生成量比には異性体間で差がみられた。5) では、N-アシル基の炭素数と水酸化代謝反応との関係性を確認し、摂取証明のためのバイオマーカーを特定した。

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

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

結論：(1) 本研究により、butonitazene は強力な中枢興奮作用と精神依存形成能を有することが明らかになった。オピオイド化合物について中枢興奮作用の発現並びに精神依存形成には、オピオイド μ 受容体作用が関与している可能性が示唆された。本研究の解析から、オピオイド化合物による中枢興奮作用および精神依存性の発現強度は、オピオイド μ 受容体作用強度と相関することが明らかになった。したがって、CHO- μ 細胞による機能解析から、オピオイド化合物の中枢興奮作用や精神依存性などの有害作用を推測できる可能性が示唆された。(2) 活性既知のカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) を用いて QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行った。作成した QSAR 式を用いて活性が未知の半合成カンナビノイド HHC 類縁体の活性予測を行った。活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 14 個を母集団とし、MOE に搭載された

AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いて HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。(3) 脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これらの危険ドラッグ/乱用薬物がアルキン化ドパミンの DAT あるいはドパミンレセプターに対する作用と競合拮抗していることを示していると考えられる。用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。(4) SCs の IVIVC の結果、肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。このことから、脂溶性の高い SCs では血中遊離型分率を算出することが重要であり、これによってさらにヒトでの生体内挙動の推測を正確に行うことができる可能性が示唆された。ヒト肝ミクロソームを用いた FAs の代謝実験では、親化合物の半減期が短い化合物では、ヒトにおいても体内からの消失が速やかに起こると考えられ、摂取証明に代謝物の特定が有用であることが示唆された。SCs および FAs の測定系の確立により、規制薬物の厳密な同定が可能であることが明らかとなった。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性予測において有用であることが示唆された。今後より多くの FAs の代謝プロファイルを明らかにすることで、構造代謝関連の理解に貢献できると考えられた。(5) 大麻ベイプは、10 代の大麻使用少年たちの間で広く浸透していることが明らかとなった。高濃度の THC を含有する大麻ベイプ使用者は、非使用者よりも薬物関連問題が高く、大麻の使用頻度が高いなどの傾向がみられるものの、サンプルサイズの影響により有意差は検出できなかった。大麻ベイプ使用者の心理社会的な特徴を見出すためには、今後、対象者のさらなるリクルートが必要である。

本研究結果から、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、危険ドラッグの中樞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、危険ドラッグおよびその代謝物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。危険ドラッグの代謝物の同定は、危険ドラッグの使用根拠を証明する検出マーカーとして有用性が高く、解析手法の確立は重要であると考えられる。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。実態調査については、危険ドラッグに加え、近年は大麻の乱用拡大が顕著であることから、大麻および濃縮製品についても乱用状況を把握していく予定である。危険ドラッグの流通規制並びに薬物乱用防止の啓発に役立つ情報として利用できるよう取りまとめを行う予定である。

研究代表者：船田正彦
湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：栗原正明
湘南医療大学 薬学部 教授

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

分担研究者：北市清幸
岐阜薬科大学
薬物動態学研究室 教授

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

A. 研究目的

国際的な潮流を見ると、精神作用を示す新しい化合物が新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)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。NPSについては、国内では数年前に、「脱法ハーブの乱用問題」として表面化したことは記憶に新しい。現在は、こうしたNPSは、「危険ドラッグ」の呼称に統一されている。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、危険ドラッグの有害作用を迅速に評価することが重要である。

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。本研究は、大

麻含有成分であるカンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体)、 Δ^9 -THC、 Δ^8 -THC およびそれぞれの類縁体 (半合成カンナビノイド) について、QSAR (定量的構造活性相関) 解析によりカンナビノイド CB1 受容体活性予測を行った。

一方、オピオイド化合物やカチノン系化合物といった危険ドラッグが数多く流通していることから、各系統の危険ドラッグの作用点 (薬物受容体等) に着目し、迅速に毒性等の有害作用を検出する評価システムの構築が重要である。そこで、本研究では、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毒性発現動態について検討した。オピオイド化合物については、オピオイド μ 受容体発現細胞による作用強度について検討した。同様に、カチノン系化合物に関してはドパミントランスポーター (DAT) を発現している神経細胞を用いて、DAT への作用を標的とした危険ドラッグの有害性スクリーニングの可能性について検討した。

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、フェンタニル類縁化合物に着目し、摂取した危険ドラッグおよびその代謝物の検出法について検討した。一方、危険ドラッグの取締りにおいては、強化が進んでいる。しかしながら、取締りの強化により、危険ドラッグの流通はアンダーグラウンド化していく傾向があり、その乱用の実態把握はきわめて重要になっている。危険ドラッグに関する乱用実態を把握することは、流通している薬物の情報が収集できるとともに、薬物乱用防止対策の立案、遂行の基礎資料として重要である。

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、化学計算によるインシリコ評価法を用いて半合成カンナビノイドのカンナビノイド CB1 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、フェンタニル類縁化合物、

合成カンナビノイドを用いて、*in vitro* および *in vivo* 実験から薬物動態パラメータおよび代謝挙動に関する研究を行った。また、フェンタニル類縁化合物のフッ素位置異性体識別法の確立およびアミド側鎖の構造代謝相関の研究を実施した。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、10代の大麻使用少年における大麻ベープを含む大麻の使用実態および大麻ベープ使用者の心理社会的な特徴に関する疫学調査を試みた。

B. 各研究の目的、方法、結果

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

船田正彦

湘南医療大学 薬学部 教授

本研究では、危険ドラッグである 2-[(4-butoxyphenyl)methyl]-N,N-diethyl-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (butonitazene) について、オピオイド受容体作用の解析、運動活性に対する影響、精神依存性並びに細胞毒性の有無を検討した。1) オピオイド受容体作用: CHO- μ 受容体発現細胞を利用して、butonitazene のオピオイド受容体作用を解析した。Butonitazene の添加により、濃度依存的な蛍光発光が確認された。この作用は、 μ 受容体拮抗薬 (β -FNA) の前処置により完全に抑制された。Butonitazene は μ 受容体を介して薬理作用が発現すると考えられる。2) 行動解析: Butonitazene による運動活性に対する影響を検討した。Butonitazene の投与により、用量依存的な運動促進作用が発現した。これらの効果は、オピオイド受容体拮抗薬である naloxone、ドパミン D1 受容体拮抗薬である SCH23390 およびドパミン D2 受容体拮抗薬である raclopride 前処置によって有意に抑制された。Butonitazene の運動促進作用は、ドパミン受容体を介して発現することが明らかになった。3) 精神依存性の評価: 薬物の精神依存形成能は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP)法により評価した。Butonitazene の条件付

け (1日1回6日間、3:薬物、3:溶媒) を行い、butonitazene の条件付けによって有意な CPP の発現が確認された。Butonitazene の条件付けによって報酬効果の発現が確認されたことから、精神依存形成能を有する危険性が示唆された。4) 培養細胞による毒性評価: マウス forebrain の初代培養神経細胞を使用して、butonitazene 添加による細胞生存率の評価を行った。Butonitazene 添加 24 時間後の細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。

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

[研究-2: 危険ドラッグと関連代謝物のインシリコによる活性予測法の開発]

栗原正明

湘南医療大学 薬学部 教授

危険ドラッグの速やかな規制が求められており、そのための迅速な評価法開発が急務となっている。迅速な評価法構築を支援するツールとして、インシリコ活性予測法が有効である。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決めるデータを供することを目的とした。カンナビノイド (THC: tetrahydrocannabinol 類縁体) の包括規制を見据えた、カンナビノイド類縁体の QSAR (定量的構造活性相関) 解析を行うことを目的とした。文献既知のカンナビノイド類縁体の化合物

14 個を母集団とし、統合計算化学システム MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。

MOE を用いて作成した良好な QSAR 式を下に示した。

$$\begin{aligned} \text{pKi} = & \\ & -2.249525 \\ & +0.0092104 * \text{PEOE_VSA}+2 \\ & +0.059427 * \text{SMR_VSA}5 \\ & +0.074415 * \text{SlogP_VSA}7 \\ & +0.069448 * \text{SlogP_VSA}8 \\ R^2 = & 0.979 \end{aligned}$$

PEOE_VSA+2、SMR_VSA5、SlogP_VSA7、SlogP_VSA8 は MOE の記述子である。

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

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

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 教授

昨年度は、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、DAT への競合反応の有無を蛍光顕微鏡で検出するクリックケミストリーでのアッセイ系を構築することができ、いくつかのフェネチルアミン系、ピペラジン系のドラッグが DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。一方、非細胞 in vitro 評価系を確立するためには、DAT 蛋白のみならず関連蛋白の存在が重要と考えられる。

そこで、今年度はマウス線条体組織から得た粗膜分画標品にゼラチンコートした 96 穴プレート上で直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応でドパミンを蛍光標識し、標識ドパミンと危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への競合反応の有無を検出するクリックケミストリーでのアッセイ系の構築を試みた。

マウス線条体の粗膜分画に DAtracer を反応させ、蛍光アジドとのクリック反応によりドパミンを蛍光標識するクリックケミストリーを行い蛍光マイクロプレートリーダーによる蛍光強度測定を行ったところ、DAtracer (50 μM)の DAT への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。

また、DAtracer (50 μM)とともにフェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物(各最終濃度 50 μM)の添加を行ったところ、MDMA > METH, PMMA > methylone の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。しかし、今回用いた濃度(各最終濃度 50 μM)では methylone, 4FMP, PP での DAtracer の蛍光シグナルの明らかな抑制は認められなかった。

[研究-4: 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性に関する研究]

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)として CUMYL-PINACA [1-pentyl-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide] および 5F-CUMYL-PINACA [1-(5-fluoropentyl)-N-(2-phenylpropan-2-yl)-1H-indazole-3-carboxamide] を、フェンタニル類似体(FAs)として fluorofranylfentanyl (FFF)、3-phenylpropanoylfentanyl [N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-3-phenylpropan amide or 3-PPF] および benzoylfentanyl [N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]benzamide or BZF] を用

いた。まず、CUMYL-PINACA と 5F-CUMYL-PINACA の IVIVC による、より実測に近い薬物動態パラメータの特定を試みた。*In vitro* 薬物動態パラメータの算出を行った結果、脂溶性の高い SCs は血中遊離型分率が小さく、これが *in vitro* 実験と *in vivo* 実験での結果の差異を引き起こしていることが明らかとなった。また、IVIVC の結果、*in vitro* 実験から算出された推定肝クリアランス (CLH) の推定範囲に *in vivo* 実験から算出された CLbile の値が含まれていた。肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。次に、*p*-FFF の測定方法の確立と *in vitro* 代謝実験を試みた。LCMS-IT-TOF、LC-MS/MS を用いて *p*-FFF 測定方法の確立を行った。また、SCs で確立した *in vitro* 実験の方法に一部変更を加えた方法によって、代謝物の検出についても可能であった。

次に、FFF のフッ素位置異性体である *o*-FFF、*m*-FFF、*p*-FFF をモデル化合物とし、親化合物のカラム分離による異性体識別および *in vitro* 代謝実験による代謝挙動の解明を試みた。LC-MS/MS では 3 種の FFF 位置異性体は C8、C18、PFP、Cholester、 π NAP の 5 つのいずれのカラムでも完全分離は行えなかったが、GC-MS により分離することができた。また、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験では、いずれの位置異性体においても前年度 *p*-FFF で得られた代謝物と同様の 3 種の第 I 相代謝物が推定されたが、代謝物生成量比に異性体間で差がみられた。

最後に、3-PPF および BZF をモデル化合物とし、アミド側鎖による構造代謝相関の解明を試みた。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験により、半減期は 3-PPF で 7.9 分、BZF で 85.4 分と算出された。3-PPF の代謝物としては酸化 N-脱アルキル化体 (nor 体) の一水酸化体、nor 体、一水酸化体が検出された。BZF の代謝物としては nor 体、アミド加水分解体、一水酸化体が検出された。3-PPF の一水酸化体は反応初期に一過性に生成されたが、BZF では生成は緩徐であり相違が認められた。LCMS-IT-TOF 分析により、両 FAs 代謝物の水酸基の位置を決定することでアミド側鎖の伸長により水

酸化反応の反応部位が変化し、より N-アシル基で水酸化を受けやすくなることが確認された。よりアミド側鎖の長い 3-PPF は N-アシル基の水酸化反応によって速やかに消失することが明らかになった。

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

嶋根卓也

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

本研究では、福岡県保健医療介護部が実施する大麻支援プログラム (F-CAN) に参加した大麻使用少年のうち、研究参加の同意が得られた 20 名を研究対象とした。プログラム実施協力機関の担当者による面接および少年による自記式調査により、必要な情報を収集した。本研究の実施にあたり、主として大麻パイプを使用する少年は、主として従来の乾燥大麻を使用する少年に比べて、薬物関連問題の重症度が高いという仮説を立て、薬物関連問題の重症度 (DAST-20 スコア) をプライマリーエンドポイントとした。

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

対象者の 85% に過去 1 年以内の大麻パイプ使用が認められた。大麻パイプ使用者は全員が乾燥大麻も併用していた。一方、危険ドラッグを併用していたのは 11.8% にとどまった。大麻ベ

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

C. 考 察

1. 新規オピオイド化合物の中枢作用とオピオイド受容体作用の関連性

本研究により、butonitazene は強力な中枢興奮作用と精神依存形成能を有することが明らかになった。Butonitazene を含む nitazene 系化合物は公衆衛生上の脅威となりうると考えられる。Butonitazene の中枢興奮作用の発現並びに精神依存形成には、オピオイド μ 受容体作用が関与している可能性が示唆された。本研究の解析から、オピオイド化合物による中枢興奮作用および精神依存性の発現強度は、オピオイド μ 受容体作用強度と相関することが明らかになった。したがって、CHO- μ 細胞による機能解析から、オピオイド化合物の中枢興奮作用や精神依存性などの有害作用を推測できる可能性が示唆された。したがって、本研究で確認された動物実験と細胞による総合的な有害作用評価システムは、オピオイド化合物包括指定範囲の確定のために貢献できる解析手法であると考えられる。

2. 危険ドラッグと関連代謝物のインシリコによる活性予測法の開発

本研究では、記述子を 4 つ用いた良好な QSAR 式を得ることができた ($R^2 = 0.979$)。

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

これにより $n = 3 \sim 8$ の Δ^8 、 Δ^9 -THC の化合物 12 個のマトリックスを完成することができた。

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

得られた QSAR 式を用いて Δ^9 -THC 類縁体、 Δ^8 -THC 類縁体の活性予測を行った。これにより $n = 3 \sim 8$ の Δ^8 -THC、 Δ^9 -THC の化合物 12 個のマトリックスを完成することができた。今後、評価化合物を増やして検討を行うことにより、合成カンナビノイド包括規制への展開が期待される。

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

危険ドラッグ/類似関連化合物の DAT への作用の有無を評価するにあたり、ドパミンの DAT への作用を非 RI により可視化する方法として、蛍光標識ドパミンを細胞膜上の DAT に作用させ方法が考えられるが、分子量の大きい蛍光物質によりドパミンの DAT への結合、取り込みが阻害されてしまう可能性が高い。そこで、昨年度の細胞系での検討と同様に、アルキン化ドパミン (DAtracer) を脳組織粗膜分画標品に反応させ DAT に結合させた後に蛍光アジドとのクリック反応によりドパミンを蛍光標識するクリックケミストリーの手法を用いた。DAtracer の粗膜分画標品への結合と考えられる蛍光シグナルが確認できた。さらにこの蛍光シグナルがフェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物の同時添加により抑制され、昨年度の細胞を用いた DAtracer のクリックケミストリーと一部のドラッグを除いて同様の結果が得られたことから、これらの乱用薬物/危険ドラッグが DAtracer の DAT あるいはドパミンレセプターに対する作用と競合拮抗しているこ

とを示していると考えられた。

4. 危険ドラッグの生体内挙動とその有害性に関する研究

SCs を用いた研究より、肝代謝を受けたものは全て胆汁排泄を受けている可能性が示唆された。また、SCs と同様に検出技術の確立とデータの蓄積を行うことで国内での規制に役立つ可能性が示唆された。

FFF 摂取のマーカーとしては、FFF 由来のフラン環やアニリン環を持つ nor 体が有用であると考えられた。3 種の FFF 位置異性体において 3 つの同様な第 I 相代謝物が推定されたが、異性体間で代謝物の生成量や保持時間に差がみられたことから、それらを組み合わせることで、代謝物の情報を用いて FFF 位置異性体を識別できる可能性が示唆された。

FAs の構造代謝相関として、よりアミド側鎖の長い FAs は N-アシル基で水酸化を受けやすく、水酸化反応によって速やかに消失する可能性が示唆された。アミド側鎖の長い FAs は、親化合物の検出は摂取証明に適さないことが示唆され、摂取証明のためのバイオマーカーとしては nor 代謝物が利用可能であることが示唆された。

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

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

出力の問題と考えられる。十分な対象者が確保できなかった背景には、大麻を使用する少年たちの治療動機は決して高くはなく、プログラムにつながりにくい結果となったことが考えられる。

D. 結論

本研究の解析から、オピオイド化合物による中枢興奮作用および精神依存性の発現強度は、オピオイド μ 受容体作用強度と相関することが明らかになった。したがって、CHO- μ 細胞による機能解析から、オピオイド化合物の中枢興奮作用や精神依存性などの有害作用を推測できることが示唆された。本研究の行動解析および細胞解析データパターンを拡大することで、オピオイド化合物の包括指定が可能であると考えられる。

コンピュータを用いた化学計算による危険ドラッグの作用強度予測法に関する研究には、QSAR (定量的構造活性相関) を使用した。活性が既知のカンナビノイド類縁体のうち側鎖の炭素鎖が異なる化合物 14 個を母集団とし、MOE に搭載された AutoQSAR を用いて QSAR 式を作成した。作成した QSAR 式を用いて HHC 類縁体の 6 化合物のマトリックスを作った。これにより HHC 類縁体の総括規制に供するデータとなると考えている。

脳組織粗膜分画標品に直接アルキン化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を添加・反応させ、蛍光アジドとのクリック反応により DAT への競合反応を *in vitro* で評価することを試みた。フェネチルアミン系、ピペラジン系の危険ドラッグ/乱用薬物のうち、MDMA > METH, PMMA > methylene の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制された。これらの危険ドラッグ/乱用薬物がアルキン化ドパミンの DAT あるいはドパミンレセプターに対する作用と競合拮抗していることを示していると考えられる。

用量依存性や非特異的結合の抑制、粗膜分画標品中の酸化酵素類の影響に関する検討は今

後の課題となるものの、粗膜分画標品を用いたクリックケミストリーは細胞培養を要さない薬剤の特定神経系への作用評価法として有用となるかもしれない。

危険ドラッグの代謝プロファイルに関する研究では、SCsを用いた研究から、脂溶性の高いSCsでは血中遊離型分率を算出することが重要であり、これによってさらにヒトでの生体内挙動の推測を正確に行うことができる可能性が示唆された。さらに、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験はヒトでの代謝、毒性予測において有用であることが示唆された。これらの知見は、SCs、FAsのみならず他の危険ドラッグの有害作用を予測する上で極めて有用な技術である。今回取り扱った化合物だけではなく、FAsの識別において、構造がわずかに異なるFAsにおいても、摂取証明のためには適切な代謝物を特定し、その代謝挙動を活用することが重要であることが示唆された。

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、危険ドラッグおよびその代謝物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。特に代謝物の同定は、危険ドラッグの使用根拠を証明するマーカーとして有用性が高いと考えられる。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。

実態調査については、大麻ベイプは、10代の大麻使用少年たちの中で広く浸透していることが明らかとなった。高濃度のTHCを含有する大麻ベイプ使用者は、非使用者よりも薬物関連問題が高く、大麻の使用頻度が高いなどの傾向がみられるものの、サンプルサイズの影響により有意差は検出できなかった。大麻ベイプ使用者の心理社会的な特徴を見出すためには、今後、対象者のさらなるリクルートが必要である。危険ドラッグの流通規制並びに薬物乱用防止

の啓発に役立つ情報として利用できるよう取りまとめを行う予定である。

E. 健康危険情報

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 船田正彦:危険ドラッグの依存性. 精神科, 41: 239-247, 2022.
- 2) 船田正彦: 海外の大麻規制変遷から考える国内の大麻規制再構築の意義. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 54: 36-42, 2023.
- 3) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Multifunctional Metallothioneins as a Target for Neuroprotection in Parkinson's Disease. Antioxidants, 12(4): 894, 2023. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox12040894>
- 4) Murata, H., Phoo, M.T.Z., Ochi, T., Tomonobu, N., Yamamoto, K., Kinoshita, R., Miyazaki, I., Nishibori, M., Asanuma, M. and Sakaguchi, M.: Phosphorylated SARM1 is involved in the pathological process of rotenone-induced neurodegeneration. J. Biochem., 174(6): 533-548, 2023. doi: 10.1093/jb/mvad068
- 5) Masai, K., Nakayama, Y., Shin, K., Sugahara, C., Miyazaki, I., Yasuhara, T., Date, I. and Asanuma, M.: Neurogenesis impairment with glial activation in the hippocampus-connected regions of intracerebroventricular streptozotocin-injected mice. Neurosci. Lett., 820: 137598, 2024. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137598
- 6) Moriya S, Funaki K, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T.: Synthesis and

- properties of PNA containing a dicationic nucleobase based on N4-benzoylated cytosine.: Bioorg Med Chem Lett. 2023 May 15;88:129287.
- 7) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato-κO)(1,4,8,11-tetraaza-cyclo-tetra-decane-κ4 N)zinc(II) methanol monosolvate.: IUCrdata. 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.
 - 8) Moriya S, Yoneta Y, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T: PreQ1 Facilitates DNA Strand Invasion by PNA: *Peptide Science* 2021, 2022, 111-112
 - 9) Ito S, Mori M, Matsuo M, Yamasaki R, Oida Y, Soda M, Kitaichi K: Establishment to measure oxycodone in plasma with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Neuropsychopharmacol Rep*, 42(3): 299-305, 2022.
 - 10) 嶋根卓也: 大麻を使う若者たちとのコミュニケーションー有効な、有効ではない予防教育ー. 刑政 134(7) : 38-49, 2023.
 - 11) 嶋根卓也: 薬物問題の現状と課題ー疫学と国の対策ー. II アディクション各論ー1. 物質使用症, 精神科治療学第 38 巻増刊号 : 78-83, 2023.
 - 12) 嶋根卓也: 1 章 物質使用症群 物質使用症の疫学 薬物使用. 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床) (樋口進 編), 中山書店, 東京, pp24-40, 2023.
 - 13) 嶋根卓也: Topics 大麻合法化とその影響. 物質使用症又は嗜癖行動症群 性別不合 (講座 精神疾患の臨床) (樋口進 編), 中山書店, 東京, pp161-169,2023.
 - 14) 嶋根卓也: 日本における薬物依存の現状. 第 10 章 10.1 薬物依存, アルコール・薬物・ギャンブル・ゲームの依存ケアサポート (樋口進 監修), 講談社, 東京, pp122-135, 2023.
2. 学会発表
- 1) 舩田正彦: 危険ドラッグの最新海外事情, 第 20 回日本旅行医学会, Web 開催, 2022 年 5 月 21 日.
 - 2) 富澤幸菊、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、舩田正彦、高橋 秀依: フェンタニル誘導体の構造活性相関, 日本薬学会 第 140 年会, 札幌, 2022 年 3 月 25 日.
 - 3) 湯山円晴, 市丸 嘉, 荒井裕美子, 金谷貴行, 佐藤忠章, 舩田正彦, 栗原正明: ドッキングスタディによる CB1 受容体リガンドの活性予測: 日本薬学会第 142 年会 2022/03/28) オンライン開催
 - 4) 湯山円晴, 三澤隆史, 出水庸介, 金谷貴行, 佐藤忠章, 栗原正明: ジフェニルメタン骨格を持つ新規 ERα アンタゴニストの創製: 日本薬学会第142年会 (2022/03/28)
 - 5) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 小川賢透, 正井加織: 脳・腸神経変性を再現できるパーキンソン病モデルにおける腸管バリア機能の破綻, 炎症反応. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.18.
 - 6) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 中脳神経細胞における α シヌクレイン発現とロテノン誘発神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第 128 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 仙台, 2023.3.19.
 - 7) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Mesencephalic glia contributes to alpha-synuclein expression and neurotoxicity in parkinsonian model, 第 64 回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023.6.1.
 - 8) 宮崎育子, 浅沼幹人: 部位特異的のアストロサイトーミクログリア連関がもたらすドパミン神経障害. シンポジウム: ミクログリア毒性学, 第 50 回日本毒性学会学術年会, 横浜, 2023.6.19.
 - 9) 正井加織, 中山裕太, 進浩太郎, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与

- 孤発性アルツハイマー病モデルマウスにおけるグリア細胞活性化の領域特異性. 第66回日本神経化学学会大会, 神戸, 2023.7.6.
- 10) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: ロテノン曝露による中脳神経細胞における α シヌクレイン発現誘導と神経障害へのグリア細胞部位特異性の関与. 第17回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 大阪, 2023.7.21.
 - 11) 浅沼幹人: 危険ドラッグの神経細胞毒性発現の蓋然性スクリーニングにむけた標的生体分子系の探索. シンポジウム: 危険ドラッグにおける乱用・流通規制の現状と研究の最前線, 第53回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.
 - 12) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の環境要因農薬ロテノンによる中脳ドパミン神経障害と α シヌクレイン発現へのグリア部位特異性の関与. 第53回日本神経精神薬理学会年会, 東京, 2023.9.7.
 - 13) 浅沼幹人, 一瀬愛花, 三澤一華, 小川賢透, 進浩太郎, 宮崎育子: メタロチオネイン発現を誘導するアストロサイトのセロトニン1A受容体刺激による神経突起伸長作用の検討. メタルバイオサイエンス研究会2023, 岐阜, 2023.10.5-6.
 - 14) 大環状ポリアミン-亜鉛錯体の単結晶X線結晶構造解析: 市丸 嘉, 加藤 紘一, 小池透, 黒崎 博雅, 栗原 正明: 日本薬学会第143年会 (2023/03)
 - 15) 市丸嘉, 加藤紘一, 栗原正明, 黒崎博雅: アントラセンを導入したBis(2-picolyl)amine誘導体-亜鉛錯体のDNA光切断活性: 第67回日本薬学会関東支部大会 (2023/9/16, 東京)
 - 16) Shun-suke Moriya, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Strand invasion by PNA containing preQ1: 第50回国際核酸化学シンポジウム (2023/11/1-3) 宮崎
 - 17) Shun-suke Moriya, Mai Kiyosue, Yosuke Demizu, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka, Toru Sugiyama: Properties of peptide nucleic acid containing n⁴-bis(aminomethyl)-benzoylated cytosine for enhanced DNA binding: 第60回ペプチド討論会 (2023/11/8-10) 滋賀
 - 18) 木下智絵, 森川美空, 伊藤宏輔, 曾田翠, 塚本桂, 岩木孝晴, 田中宏幸, 伊藤哲朗, 北市清幸: 合成カンナビノイドの代謝における種差に関する研究. 日本薬剤学会第36年会. Web, 2021年5月13-15日
 - 19) 森川美空, 木下智絵, 伊藤宏輔, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 細井紀也, 北市清幸: フェンタニル類似体Fluorofuranylfentanylの異性体識別と代謝物の同定に関する研究. 日本薬学会第142年会. 名古屋, 2022年3月25-28日
 - 20) 伊藤宏輔, 森川美空, 岩井康晴, 木下智絵, 岩木孝晴, 曾田翠, 清水英徳, 田中宏幸, 篠田範夫, 北市清幸: フェンタニル類似体の摂取証明に向けた識別法の開発に関する研究. BPCNP/PP4 学会合同年会. 東京, 2022年11月4-6日
 - 21) Oida Y, Morikawa M, Itoh K, Iwai K, Iwaki T, Soda M, Shimizu H, Tanaka H, Shinoda N, Kitaichi K: The establishment of the method to differentially identify the isomers of a fentanyl analog, Fluorofuranylfentanyl. 34th CINP World Congress, Montréal, Canada, 2023.5.7-10.
 - 22) 岩井康晴, 伊藤宏輔, 森川美空, 木下智絵, 曾田翠, 種田靖久, 北市清幸: フェンタニル類似体 benzoylfentanyl および 3-phenylpropanoylfentanyl の摂取証明に向けた代謝研究. 第53回日本神経精神薬理学会年会. 東京, 2023年9月7-9日
 - 23) Nakashima M, Kodama N, Mori H, Shimane T: Development of juvenile cannabis relapse prevention program (F-CAN) focusing on communication skills with familiar people. 10th World Congress of Cognitive and Behavior Therapies. Soul, 2023.6.1.

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