

令和3～令和5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：21KC1003)
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

総合研究報告書 [3年間のまとめ]

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】

[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]

[緒言]近年、世界各国で新しい合成物質が登場し、新規精神活性物質(New Psychoactive Substances)として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。わが国では、危険ドラッグが代表的な精神活性物質であり、合成カンナビノイドの乱用に基づく健康被害が多発した。海外では、合成カンナビノイドに加えフェンタニル誘導体を中心としたオピオイド化合物の流通拡大が問題となっている。オピオイド化合物について、多くの類縁化合物が登場していることから、迅速かつ包括的な有害作用の評価法の導入が必須となっている。本研究では、オピオイド化合物について、行動薬理学的特性並びに細胞を利用したオピオイド受容体活性強度の関連性に関する検討を行った。危険ドラッグとして流通しているオピオイド化合物(12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物)について解析を行った。すべてのオピオイド化合物は、オピオイド受容体を介して、強力な中樞興奮作用および報酬効果を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、オピオイド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。オピオイド化合物による中樞興奮作用および報酬効果と 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、オピオイド化合物による中樞興奮作用および報酬効果は 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。オピオイド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。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。

[研究-2：危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析]

危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とした。(1年目)活性既知の合成カンナビノイド11種類を用いてドッキングスタディを行った。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。(2年目)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THC類縁体の活性予測を行った。

(3年目) HHC 類縁体の活性予測を行った。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 HHC 類縁体の活性予測を行った。評価関数の条件を見直すことで相関が向上する傾向が確認された。危険ドラッグの化学構造ごとに QSAR 式を用いて評価関数以外の条件検討も併せて行い、相関の向上を目指すことにより、合成カンナビノイド包括規制がより迅速に進むことが期待される。

[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]

これまでの研究から、危険ドラッグの神経毒性発現において、ドパミントランスポーター(DAT)あるいはセロトニントランスポーター(SERT)への直接作用が重要であると考えられる。そこで、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有神経細胞 B65 細胞を用いて、モノアミントランスポーター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。①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられる。②CATH.a 細胞を用いて 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細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、DAtracer の DAT への作用に対してドパミンが競合していると考えられ、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のアッセイ系を確立できた。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、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残る。危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③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、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、前年度の 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。

[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]

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、FAs として FFF、3-PPF および BZF を用いた。 *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、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 CLbile 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、FFF の 3 種のフッ素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。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。FAs を用いた代謝実験では、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。本研究において SCs および FAs 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。

[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。対象者の 85%に大麻ベイプの使用が認められ、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ベ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、大麻ベイプにはメリット・デメリットの両面があることを認識していた。大麻ベ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。

結論：

(1) 本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と 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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は 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。オピオイド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。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP)法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。本研究より、オピオイド化合物などの危険ドラッグが示す有害作用評価において薬物受容体の発現細胞は、有害作用強度の予測に利用可能である。同様に、受容体の発現細胞を利用した薬物の検出法は、薬物の化学構造特性に依存しない包括的検出法として有用である。

(2) 構造活性相関に関する解析に関する研究では、1年目は、ドッキングを行い評価関数と実際の活性値との相関を調べた。合成カンナビノイドの包括規制への展開が期待できる。2年目は、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7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 式を用いてカンナビノイド類縁体の 12 化合物のマトリックスを作った。これによりカンナビノイド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年目は、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) 危険ドラッグの毒性評価研究では、①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆され、危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。②ドパミン系神経細胞を用いて、アルキン化ドパミン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た。methyline, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、アルキン化ドパミンの蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。③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) 危険ドラッグの生体内挙動に関する研究では、合成カンナビノイドおよびフェンタニル誘導体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。今後より多くの危険ドラッグの代謝プロファイルを明らかにすることで、構造代謝相関の理解に貢献できると考えられた。

(5) 薬物の乱用実態調査に関する研究では、大麻パイプは、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になった。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。高濃度の THC を含有する大麻パイプ使用者は、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。大麻パ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。

本研究成果から、危険ドラッグについて、細胞を利用した薬物検出システムは、迅速な薬物検出法として有用であり、小型蛍光検出器の併用により取り締まりや救急救命の場面での利用が期待できる。また、本研究で合成を進めた危険ドラッグの化合物ライブラリーは世界に唯一の「危険ドラッグライブラリー」である。このような危険ドラッグライブラリーおよびそのデータベースは、危険ドラッグの法的な規制強化や薬理活性及び毒性の検討に役立つと考えられる。今後は、この危険ドラッグライブラリーを利用して、細胞を利用した危険ドラッグの有害作用評価および薬物検出システムを進展させていく予定である。

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

救急搬送される事例が増大した。脱法ハーブは乾燥した植物片に精神作用を示す薬物が混ざり込まれており、この混在する薬物を乱用しているのが現状である。現在のところ、検出される化学物質の多くは、合成カンナビノイドである事が判明している。この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、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（平成25年2月より）。一方、危険ドラッグの原末や液状の製品からは、覚せい剤と類似の効果を示すカチノン系化合物が検出される場合が多い。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、カチノン系化合物の「包括規制」が導入された（平成25年12月より）。一方、世界的な問題として、フェンタニル類縁化合物の流通の拡大が深刻であることから、フェンタニル類縁体などオピオイド化合物なども化学構造に着目して、「包括規制」の導入の妥当性を検証する必要がある。

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。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。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発に関する研究を行った。

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

A. 研究目的

危険ドラッグの流通は世界的な広がりを見せており、その乱用が大きな社会問題となっている。海外では、新規精神活性物質(New psychoactive substances, NPS)として分類されるものであり、日本でも大きな問題となっている「いわゆる脱法ハーブ」などの製品が確認されている。薬物のタイプとしては、合成カンナビノイドやカチノン系化合物に加え、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。国内の最大問題事案としては、「いわゆる脱法ハーブ」と称される製品の流通拡大である。その乱用による健康被害が多数発生し、

課題となっている。本研究では、オピオイド化合物および合成カンナビノイドに着目し、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。薬物乱用に関する調査研究では、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、大麻ベープと表記）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を明らかにすることを目的とした。

本研究では、危険ドラッグを対象として、動物実験による行動薬理学特性と培養神経細胞系を用いた薬理学特性、細胞毒性特性について検討した。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モノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)やセロトニントランスポーター(SERT)を発現している神経細胞を用いて、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。また、危険ドラッグの代謝物に関する研究として、*in vitro* 実験より合成カンナビノイドおよびオピオイド化合物について位置異性体識別および代謝挙動に関する検討を行った。薬物乱用に関する調査研究では、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、大麻ベープと表記）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ついて疫学調査を行った。

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樞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

[緒言] 近年、世界各国で新しい合成物質が登場し、新規精神活性物質(New Psychoactive Substances)として流通が拡大しており、乱用に基づく死亡事例などの健康被害は大きな社会問題となっている。わが国では、危険ドラッグが代表的な精神活性物質であり、合成カンナビノイドの乱用に基づく健康被害が多発した。海外では、合成カンナビノイドに加えフェンタニル誘導体を中心としたオピオイド化合物の流通拡大が問題となっている。オピオイド化合物について、多くの類縁化合物が登場していることから、迅速かつ包括的な有害作用の評価法の導入が必須となっている。本研究では、オピオイド化合物について、行動薬理学的特性並びに細胞を利用したオピオイド受容体活性強度の関連性に関する検討を行った。

[方法] オピオイド化合物(12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物)を解析対象とした。1) 行動解析: 実験には、ICR系雄性マウスを使用し、オピオイド化合物による運動活性に対する影響を検討した。薬物の精神依存形成能の解析は、マウスを使用し conditioned place preference (CPP) 法により評価した。2) オピオイド受容体作用: 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。オピオイド化合物による運動促進作用および報酬効果と CHO- μ 細胞実験で得られた μ 受容体活性化強度の関連性を検討した。

[結果] オピオイド化合物(12種類のフェンタニル類縁化合物、5種類のニタゼン系オピオイド化合物)は、オピオイド受容体を介して、強力な中樞興奮作用および報酬効果を示すことが確認された。また、CHO- μ 細胞による解析から、

オピオイド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。また、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果とオピオイド 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。

[研究-2: 危険ドラッグの有害作用予測: 構造活性相関に関する解析]

栗原正明

湘南医療大学 薬学部 教授

[緒言] 危険ドラッグ及び関連化合物の速やかな規制のために、それらの迅速な評価法開発が求められる。その目的においてインシリコ活性予測法は有効な評価法のひとつになり得ると考えられる。本研究では、コンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を用いて危険ドラッグの活性予測を行い、危険ドラッグの規制、特に包括指定の範囲を決める等のデータを供するための新規評価法の開発を行うことを目的とする。

[結果] (1年目) 活性既知の合成カンナビノイド 11 種類を用いてドッキングスタディを行った。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。

(2年目) 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 THC 類縁体の活性予測を行った。

(3年目) HHC 類縁体の活性予測を行った。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 HHC 類縁体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体分子系の探索研究]

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

[緒言] これまでのドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞ならびにセロトニン含有神経細胞 B65 細胞を用いた危険ドラッグおよび類似化学物質の危険性および精神・神経毒性、毒性発現のプロファイルならびに構造毒性相関に関する検討結果から、それぞれの薬剤のモノアミントランスポーターのドパミントランスポーター(DAT)あるいはセロトニントランスポーター(SERT)への直接作用が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、モノアミントランスポーター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。

[方法] ①非神経細胞 CHO 細胞、DAT あるいは SERT を恒常的に発現している CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞を用いて、12 種の乱用薬物/危険ドラッグの 24 時間曝露による細胞毒性および形態変化について検討した。②危険ドラッグ/乱用薬物の DAT への作用の有無を評価するために、ドパミン系神経細胞 CATH.a 細胞を用いて、アルキル化ドパミン(DAtracer)および危険ドラッグ/乱用薬物を反応させ、固定後クリック反応でドパミンを蛍光標識することで DAT への競合反応の有無を検出するアッセイ系の構築を試みた。また、マウス線条体の粗膜分画から免疫沈降で得られた DAT 蛋白を蛍光標識し、危険ドラッグ/乱用薬物と反応させ、BEACON により蛍光偏光を測定することにより DAT への結合活性の有無を評価する in vitro 評価系の確立についても試みた。③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、脳組織粗膜分画標品に直接アルキル化ドパミン(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。

[結果] ①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-

DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかった。②CATH.a 細胞を用いて 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細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認された。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、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、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、危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③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、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。

[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

[緒言] 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。

[方法] SCs として CUMYL-PINACA および 5F-CUMYL-PINACA を、FAs として FFF、3-PPF および BZF を用いた。 *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、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。

[結果] 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 CLbile 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、FFF の 3 種のフッ素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]

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

[方法] 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。

[結果] 対象者の 85% に過去 1 年以内の大麻ベイク使用が認められた。大麻ベイク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。大麻ベイクを使用する少年は、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 (ベイズ群 8.9 点、対照群 4.3 点)、大麻使用日数が多く (ベイズ群 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 (ベイズ群 82.4%、対照群 33.3%)、いずれも有意差は検出されなかった。大麻ベイズのメリット・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

本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と 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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は 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。オピオイド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。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した **conditioned place preference (CPP)**法による報酬効果の評価が有用性であることを確認した。

2. 危険ドラッグの有害作用予測：構造活性相関に関する解析

(1 年目) 評価関数の条件を見直すことで相関が向上する傾向が確認された。今後、評価関数以外の条件検討も併せて行い、相関の向上を目指すことにより合成カンナビノイド包括規制への布石とすることができると考えられる。

(2 年目) 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 $\Delta 9$ -THC 類縁体、 $\Delta 8$ -THC 類縁体の活性予測を行った。

(3 年目) 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。

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

①フェネチルアミン系ドラッグの細胞毒性が、CATH.a 細胞ならびに B65 細胞などの培養神経細胞株では顕著であるのに比べ、CHO-DAT 細胞、CHO-SERT 細胞では全く認められなかったことから、これらのドラッグの神経毒性発現には神経伝達物質の存在および放出が必要であることが示唆された。危険ドラッグおよび類似関連化合物の有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられる。②CATH.a 細胞を用いて 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細胞膜上の蛍光陽性シグナルが、濃度依存的に増加することが確認でき、非標識ドパミンの同時添加により抑制されたことから、DAtracer の DAT への作用に対してドパミンが競合していると考えられ、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のアッセイ系を確立できた。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、methylone, 4FMP > MDMA > METH, PMMA > PP の順で、DAtracer の蛍光シグナルが同時添加で抑制され、DAT への競合拮抗作用を有していることを評価できた。しかし、検出される蛍光シグナルは強くなく一様の変化を示さないものもあり、蛍光シグナル抑制の判断は容易ではなく、定量性に課題が残る。危険ドラッグの DAT 結合活性の BEACON での *in vitro* 評価系の確立については、免疫沈降では十分な DAT 蛋白量を得ることができなかった。③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、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、前年度の 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

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 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。FAs を用いた代謝実験では、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。

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

危険ドラッグおよび大麻の乱用実態に関する調査研究では、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

本研究では、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果と 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、オピオイド化合物による中枢興奮作用および報酬効果は 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。オピオイド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。また、オピオイド化合物の精神依存性評価に関しては、マウスを使用した conditioned place preference (CPP) 法による報酬効果の評価が有用であることを確認した。本研究より、オピオイド化合物などの危険ドラッグが示す有害作用評価において薬物受容体の発現細胞は、有害作用強度の予測に利用可能である。同様に、受容体の発現細胞を利用した薬物の検出法は、薬物の化学構造特性に依存しない包括的検出法として有用である。

合成カンナビノイド及び半合成カンナビノイドをターゲットに、QSAR 式を利用して受容体活性予測を行うことで、包括規制への展開が期待できる。

危険ドラッグおよび類似関連化合物、特にフェネチルアミン系ドラッグの有害性スクリーニングに適した分子の探索には、神経伝達物質モノアミンの取り込み、貯蔵、放出ができる機構をもっている培養神経細胞株を用いる必要があると考えられた。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た。この方法を用

いて、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への作用に対してフェネチルアミン系、ピペラジン系の乱用薬物/危険ドラッグが競合拮抗作用乱用を有することをスクリーニングすることができた。アルキン化物質とアジド化物質とのクリック反応での蛍光標識法(クリックケミストリー)は、アルキン化ドパミン(DAtracer)の DAT への取り込み、結合をみるだけでなく、リガンドをアルキン化あるいはアジド化してクリック反応で標識することにより、様々なトランスポーターやレセプターへの危険ドラッグ/乱用薬物の結合活性の評価できる有用なツールとなりうると考えられた。

危険ドラッグの生体内挙動に関する研究では、合成カンナビノイドおよびフェンタニル誘導体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。今後より多くの危険ドラッグの代謝プロファイルを明らかにすることで、構造代謝相関の理解に貢献できると考えられた。

薬物乱用実態に関する調査研究では、大麻ベイブは、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確認された。高濃度の THC を含有する大麻ベイブ使用者は、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。大麻ベイブ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。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグの中樞作用、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) 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) Yuyama M, Misawa T, Demizu Y, Kanaya T, Kurihara M, Design and synthesis of novel estrogen receptor antagonists with acetal containing biphenylmethane skeleton, Results in Chemistry, 3, 2021, 100124
- 4) Moriya S, Shibasaki H, Kohara M, Kuwata K, Imamura Y, Demizu Y, Kurihara M, Kittaka A, Sugiyama T, Synthesis and characterization of PNA oligomers containing preQ1 as a positively charged guanine analogue, Bioorg Med Chem Lett, 2021, 39, 127850
- 5) 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, 773-778
- 6) 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, 2020, 9, 1-34
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) Ichimaru Y, Kato K, Kurihara M, Jin W, Koike T, Kurosaki H.: Bis(nitrato- κ O)(1,4,8,11-tetraaza-cyclo-tetra-decane- κ 4 N)zinc(II) methanol

- monosolvate.: IUCrdata. 2022 Aug 31;7(Pt 8):x220854.
- 10) 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.
 - 11) 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(1): 14-20.
 - 12) 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, 2021, 156(2), 76-80.
 - 13) 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*, 2021, 75(2): 153-167. doi: 10.18926/AMO/61894
 - 14) Isooka, N., Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Glial cells as possible targets of neuroprotection through neurotrophic and antioxidative molecules in the central and enteric nervous systems in Parkinson's disease. *Acta Med. Okayama*, 2021, 75(5): 549-556. doi: 10.18926/AMO/62767
 - 15) Asanuma, M. and Miyazaki, I.: Glutathione and related molecules in parkinsonism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(16), 8689. doi: 10.3390/ijms22168689
 - 16) 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*, 2021, 106(5-6): 286-293. doi: 10.1159/000512117
 - 17) Masai, K., Kuroda, K., Isooka, N., Kikuoka, R., Murakami, S., Kamimai, S., Wang, D., Liu, K., Miyazaki, I., Nishibori, M. and Asanuma, M.: Neuroprotective effects of anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody against methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity. *Neurotox. Res.*, 2021, 39(5): 1511-1523. doi: 10.1007/s12640-021-00402-5
 - 18) Tabuchi, H., Kitamura, Y., Ushio, S., Kan, S., Wada, Y., Sumiyoshi, Y., Izushi, Y., Miyazaki, I., Asanuma, M. and Sendo, T.: Influence of 5-HT2A receptor function on anxiety-like behavior induced by a combination treatment with doxorubicin and cyclophosphamide in rats. *Psychopharmacology*, 2021, 238: 3607-3614. doi: 10.1007/s00213-021-05979-5
 - 19) Imafuku, F., Miyazaki, I., Sun, J., Kamimai, S., Shimizu, T., Toyota, T., Okamoto, Y., Isooka, N., Kikuoka, R., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Central and enteric neuroprotective effects by *Eucommia ulmoides* extracts on neurodegeneration in rotenone-induced parkinsonian mouse. *Acta Med. Okayama*, 2022, 76(4): 373-383. doi: 10.18926/AMO/63889
 - 20) 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>
 - 21) 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
 - 22) 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
- 23) 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.
- 24) Shimane T, Inoura S, and Matsumoto T: Proposed indicators for Sustainable Development Goals (SDGs) in drug abuse fields based on national data in Japan. *Journal of the National Institute of Public Health* 70(3): 252-261, 2021.
- 25) 嶋根卓也: SMARPP-24 物質使用障害治療プログラム [改訂版] 集団療法ワークブック (監修: 松本俊彦, 今村扶美, 近藤あゆみ), 金剛出版, 東京, 2022.
- 26) 嶋根卓也: 大麻を使う若者たちとのコミュニケーション—有効な、有効ではない予防教育—. *刑政* 134(7): 38-49, 2023.
- 27) 嶋根卓也: 薬物問題の現状と課題—疫学と国の対策—. II アディクション各論—1. 物質使用症, *精神科治療学* 第 38 巻増刊号: 78-83, 2023.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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) Funada M, Tomiyama K: Effects of cannabinoids on ethanol-induced motor impairment using the rotarod performance test in mice. CPDD 83th Annual Scientific Meeting, U.S.A. June 22, 2021: Web Zoom.
- 2) 富山健一, 船田正彦: 北米における嗜好用大麻の使用実態について, 令和 3 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 三重, 2021 年 12 月 17-19 日.
- 3) 船田正彦: 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.
- 4) 富澤宰、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、船田正彦、高橋 秀依: フェンタニル誘導体の構造活性相関, 日本薬学会 第 140 年会, 札幌, 2022 年 3 月 25 日.
- 5) 富澤宰、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、船田正彦、高橋秀依「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」第 66 回日本薬学会関東支部大会 (横浜、2022 年 9 月)
- 6) 船田正彦. 危険ドラッグの有害作用の評価と包括規制に関する研究. 第 53 回日本神経精神薬理学会年会 シンポジウム (東京、2023 年 7 月 21 日)
- 7) 船田正彦. 米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状. 2023 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. (岡山、2023 年 10 月 14 日)
- 8) Tsukasa Tomizawa, Shuntaro Kikukawa, Hironobu Arita, Kayo Nakamura, Kosho Makino, Hidetsugu Tabata, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Masahiko Funada, Hideyo Takahashi. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Opioid μ -Receptor Antagonists The 11th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference (in Macao) Aug. 2023.
- 9) 菊川俊太郎、有田浩暢、富澤宰、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、

- 船田正彦、富山健一、高橋秀依「フェンタニル骨格に由来する新規オピオイド μ 受容体アンタゴニストの創製」第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京、2023 年 5 月)
- 10) 湯山円晴、磯島結優、荒井裕美子、間山貴紘、金谷貴行、船田正彦、栗原正明 化学計算(QSAR・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予測.. 日本薬学会第 141 年会 (2021/03/26-29)
 - 11) 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)
 - 12) 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)
 - 13) 湯山円晴、市丸 嘉、荒井裕美子、金谷貴行、佐藤忠章、船田正彦、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.
 - 14) 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 ER α アンタゴニストの創製：日本薬学会第 142 年会 (2022/03/28)
 - 15) 栗原正明 (招待講演)：核内受容体に作用する薬物分子の創製：第 50 回構造活性相関シンポジウム (2022/11/10-11, 名古屋)
 - 16) 荒井裕美子、湯山円晴、市丸嘉、佐藤忠章、栗原正明：QSAR による危険ドラッグのインシリコ活性予測：第 50 回構造活性相関シンポジウム (2022/11/10-11, 名古屋)
 - 17) 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)
 - 18) 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-picolylyl) 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)
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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, 2021.2.24 (Web)
 - 22) 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: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌, 2021.3.8
 - 23) 宮崎育子、西山千春、菊岡 亮、名越 武, Kyle Quin, 磯岡奈未、禅正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂曝露による新生仔マウスの脳発達異常へのエストロゲン受容体 β の関与. 第 126 回日本解剖学会総会, 名古屋 (Web), 2021.3.28
 - 24) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y., Asanuma, M.: Rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity mediated by astrocyte-microglia interaction. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021.5.19
 - 25) 宮崎育子, 浅沼幹人: アストロサイトにおけるメタロチオネインを標的としたドパミン神経保護. シンポジウム: 生体金属部

- 会シンポジウム ～メタロチオネイン機能の新たな展開～, 第 48 回日本毒性学会学術年会, 神戸, 2021.7.9
- 26) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関がもたらす農薬ロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.14
- 27) 浅沼幹人, 宮崎育子, 西山千春, 菊岡亮, 名越 武, Kyle Quin, 禅正和真: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン β レセプターの関与. 第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2021.7.16
- 28) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: アストロサイト-ミクログリア連関を介したロテノン誘発ドパミン神経障害へのメタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜, 2021.10.27
- 29) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損マウスにおける脳梁形成不全. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜, 2021.10.27
- 30) 十川紀夫, 奥村雅代, 宮崎育子, 富田美穂子, 金銅英二, 十川千春, 浅沼幹人: LPS 投与による機械的刺激反応閾値低下における金属結合タンパク質メタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2021, 横浜, 2021.10.27
- 31) 正井加織, 菊岡 亮, 名越 武, 十川千春, 十川紀夫, 宮崎育子, 浅沼幹人: メタロチオネイン欠損による脳梁形成不全の増悪. 第 75 回日本解剖学会中国・四国支部学術集会 (オンライン), 2021.10.30
- 32) 正井加織, 中山裕太, 宮崎育子, 浅沼幹人: ストレプトゾトシン脳室内投与による孤発性アルツハイマー病モデルマウスの行動学的・組織学的検討. 第 31 回神経行動薬理若手研究者の集い, 福岡 (オンライン), 2022.3.6.
- 33) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-ミクログリア連関がもたらすロテノン誘発ドパミン神経障害. 第 95 回日本薬理学会年会, 博多 (オンライン), 2022.3.7.
- 34) 宮崎育子, 菊岡 亮, 磯岡奈未, 村上真樹, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: 農薬ロテノン曝露による部位特異的アストロサイト-ミクログリア相互連関とドパミン神経細胞への影響. 第 127 回日本解剖学会総会・全国学術集会, オンライン, 2022.3.28.
- 35) Miyazaki, I., Kikuoka, R., Isooka, N., Murakami, S., Sogawa, C., Sogawa, N., Kitamura, Y. and Asanuma, M.: Region-specific astrocyte-microglia interaction promotes rotenone-induced dopaminergic neurotoxicity, 第 63 回本神経学会学術大会, 東京, 2022.5.18.
- 36) 宮崎育子, 西山千春, 菊岡 亮, 名越 武, Kyle Quin, 禅正和真, 浅沼幹人: 妊娠・授乳期エポキシ樹脂 BADGE 曝露による新生仔マウス脳発達異常におけるエストロゲン受容体 β の関与. 第 49 回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 1.
- 37) 浅沼幹人, 宮崎育子, 都 明希, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香, 正井加織: 農薬ロテノン慢性皮下投与パーキンソン病モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第 49 回日本毒性学会学術年会, 札幌, 2022. 7. 2.
- 38) Miyazaki, I. and Asanuma, M.: Targeting zinc-binding protein metallothionein in astrocytes for dopaminergic neuroprotection. The 8th International Symposium on Metallomics, Kanazawa, Japan, 2022.7.12.
- 39) 宮崎育子, 小林壯太郎, 津田光希, 都 明希, 小野鈴香, 正井加織, 浅沼幹人: パ

- ーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物における腸管神経障害機構の検討. 第16回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres(MDSJ), 東京, 2022. 7. 22.
- 40) 宮崎育子, 正井加織, 進 浩太郎, 十川千春, 十川紀夫, 北村佳久, 浅沼幹人: パーキンソン病の脳腸病態を再現しうるモデル動物におけるメタロチオネイン発現変化. メタルバイオサイエンス研究会 2022, 京都, 2022. 10. 19.
- 41) 西田優花, 嶋田勝光, 十川千春, 宮崎育子, 富田美穂子, 靄島弘之, 浅沼幹人, 村上 聡, 十川紀夫: 抜歯後組織修復におけるメタロチオネインの関与. メタルバイオサイエンス研究会 2022, 京都, 2022. 10. 20.
- 42) 浅沼幹人, 宮崎育子, 進 浩太郎, 都 明希, 正井加織, 小林壯太郎, 津田光希, 小野鈴香: パーキンソン病の脳・腸神経変性を再現できるロテノン曝露モデルマウスにおける腸管細胞環境の変化. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 43) 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: パーキンソン病モデルにおける α シヌクレイン発現と神経変性へのグリア細胞部位特異性の関与. 第96回日本薬理学会年会, 横浜, 2022. 12. 2.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 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回本神経学会学術大会, 千葉, 2023.6.1.
- 47) 宮崎育子, 浅沼幹人: 部位特異的アストロサイト-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.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.

- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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. BPCNP4 学会合同年会. 東京, 2022年11月4-6日
- 56) 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.
- 57) 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
- 58) Shimane T: Understanding and support for marijuana using youth in Japan. 2021 International symposium on prevention and counseling of drug abuse for juveniles, Ministry of education, Republic of China (Taiwan), 2021.11.11-12.
- 59) Shimane T, Kodama T: SDG3.5 Indicators for prevention and treatment of substance abuse in Japan. The 80th Annual Meeting of Japanese Society of Public Health, Tokyo (web), 2021.12. 21-23.
- 60) Shimane T, Funada M, Tomiyama K, Matsumoto T: Increase in Abuse of Over-the-counter Drugs Including Opioids Such as Dihydrocodeine in Japan. The 2nd International Forum on Drug Policy, Shanghai, China(Online), 2022. 8.4. (Best Paper Award)
- 61) Shimane T: Understanding and support for marijuana using youth in Japan. 2022 Drug Control Cross-network Innovation as Scientific and Technological Intelligence Drug Prevention Achievements Publication and International Symposium, Taiwan(Online), 2022.11.4.
- 62) 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.
- 63) 嶋根卓也: 高校生における大麻使用状況と大麻使用少年の心理社会的特徴: 薬物使用と生活に関する全国高校生調査 2018 より. シンポジウム 13 大麻使用少年の理解とサポート(1). 2022年度日本アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会, 宮城 (オンライン), 2022.9.10.
- 64) 中島美鈴, 児玉臨, 森治美, 嶋根卓也: 身近な人とのコミュニケーションスキルに焦点つけた少年用大麻再乱用防止プログラムの作成(1). 第22回認知療法・認知行動療法学会, 東京, 2022.11.12.
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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/NPPP4 学会合同年会. 東京, 2022 年 11 月 4-6 日
- 68) 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.
- 69) 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