

分担研究報告書

分担研究課題: 幻覚発現薬の評価検証を目指した
試験法の開発

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。前年度までの研究では、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-HT₂ 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。本年度の研究では、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-HT₂ 受容体作動薬による情動異常を検出することができた。したがって、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できる可能性が考えられる。

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。加えて、NMDA 受容体拮抗薬の phencyclidine (PCP) や ketamine なども幻覚作用を発現する。しかし、これらの 3 種類の幻覚発現薬の類似点や相違点も明確にされていない。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上記 3 種類の幻覚発現薬と各評価法への適正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-HT₂ 受容体作動薬 DOI、NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファンを使用し、マウスを用いた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-HT₂ 受容体作動薬である 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) を使用した。また、NMDA 受容体拮抗薬としてデキストロメトルファン (富士フィルム和光純薬) を用いた。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。

1. 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。

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. ガラス玉覆い隠し試験

ガラス玉覆い隠し試験の結果、U50,488H 0.3、1 および 3 mg/kg 急性投与群においては、15 および 30 分後において生理食塩液対照群と比較して有意なガラス玉を隠した数の低下が認められた (Fig. 1)。また、day 4 の 30 分後の U50,488H 1 mg/kg 投与群において生理食塩液対照群と比較して有意なガラス玉を隠した数の増加が認められた (Fig. 2)。DOI 0.3 および 1 mg/kg 急性投与群においては 15 分後に、1

および 3 mg/kg 投与群においては 30 分後において生理食塩液対照群と比較して有意なガラス玉を隠した数の低下が認められた (Fig. 3)。また、day 4 の 15 分後の DOI 3 mg/kg 投与群、30 分後の DOI 1 および 3 mg/kg 投与群、day 7 の 15 分後の DOI 3 mg/kg 投与群において、生理食塩液対照群と比較して有意なガラス玉を隠した数の増加が認められた (Fig. 4)。ガラス玉覆い隠し試験の結果、デキストロメトルファン 10 および 40 mg/kg の投与 15 分後、40 mg/kg の 30 分後の急性投与群において生理食塩液対照群と比較して有意なガラス玉を隠した数の低下が認められた (Fig. 1)。

D. 考察

κ オピオイド受容体作動薬であり、ヒトで乱用もされているサルビノリン 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¹⁾。 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^{2,3)}。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 0.3-3 mg/kg の急性投与により情動異常を検出することができた。この情動異常は、U50,488H による幻覚発現に起因している可能性が高いと考えられる。さらに、3 日間の条件づけ終了 24 時間後の day 4 においても U50,488H 1 mg/kg 投与群で情動異常が検出できた。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ている可能性が考えられた。また、5-HT₂ 受容体作動薬 DOI 0.3-3 mg/kg の急性投与においても情動異常が検出できた。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 の DOI 1 および 3 mg/kg 投与群、さらに day 7 の DOI 3 mg/kg 投与群において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ものと考えられる。幻覚作用に起因すると考えられる情動異常は、DOI では最終投与の 4 日後まで少なくとも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る。さらに、市販薬乱用も知られている NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファンの投与群において、情動異常が検出できた。

本試験を用いることで、幻覚発現薬の幻覚発現に伴うと考えられる情動異常を指標として幻覚作用の評価ができる可能と考えられる。

E. 結論

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、幻覚発現薬を用いてガラス玉覆い隠し試験において情動異常が認められた。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る。

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.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木 勉, 加藤英明, 船田正彦: 日本における薬物の乱用, 依存の現状と問題点. ペインクリニック (2024) 4, 839-846.
- 2) 鈴木 勉, 長谷川真司, 加賀谷 肇: 「ダメ.ゼツタイ.」 普及運動は医療用麻薬の適正使用に影響しているか? 緩和医療薬学雑誌 (2024) 17, 17-24.

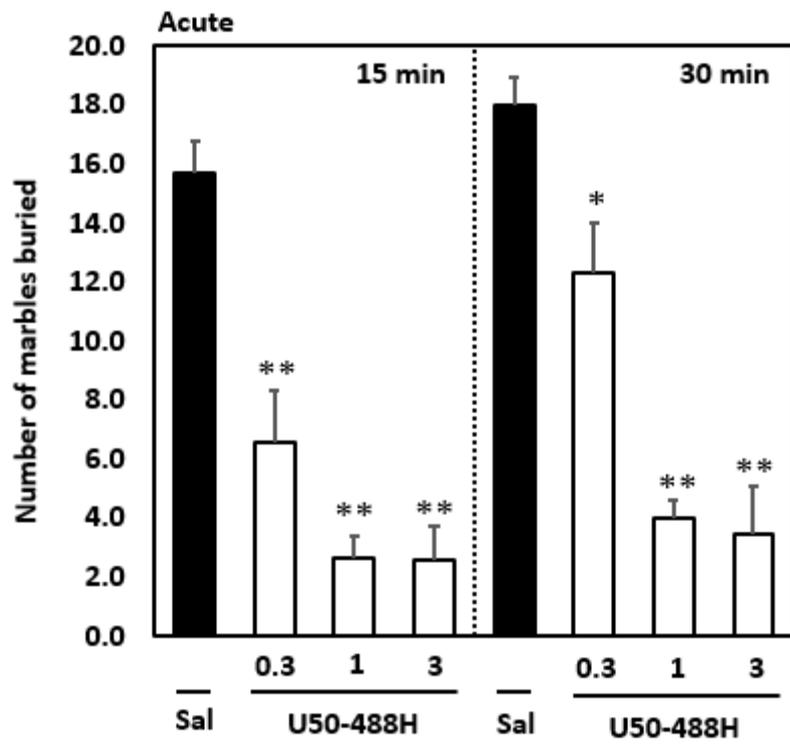
2. 学会発表

- 1) 鈴木 勉, 長谷川真司, 加賀谷肇: 医療用大麻のあり方を議論する Pro & Con 大麻の規制と人体影響: 日本アロマセラピー学会 2024.11.2-3 (東京都品川区)

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

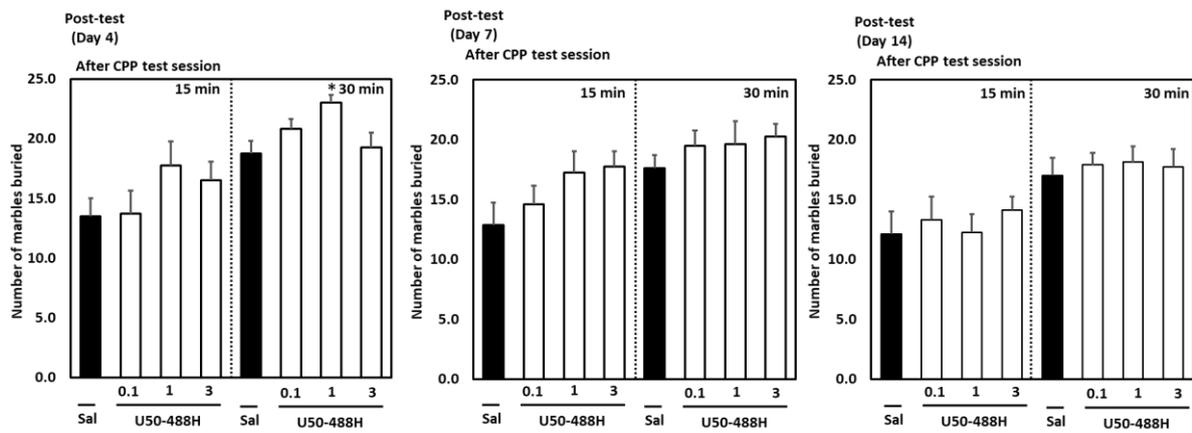
特になし



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs control group (Dunnett's test)

Fig. 1

ガラス玉覆い隠し試験による U50-488H の評価 (急性投与)



*: $p < 0.05$ vs control group (Dunnett's test)

Fig. 2

ガラス玉覆い隠し試験による U50-488H の評価

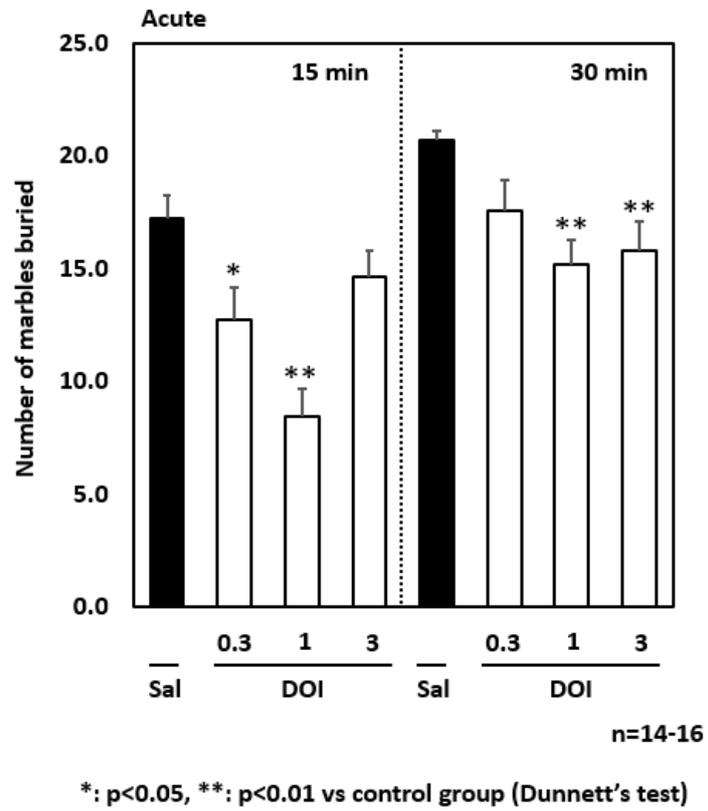
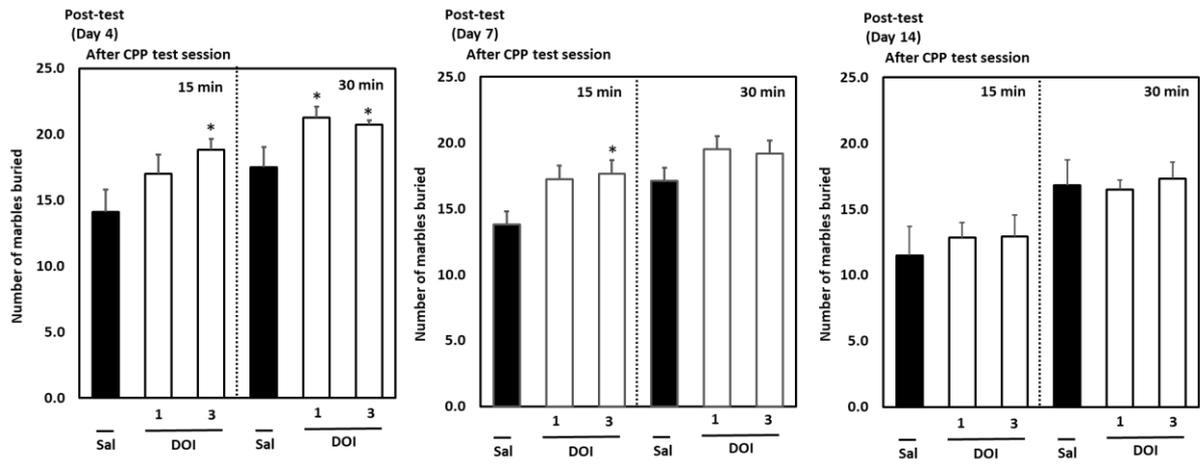


Fig. 3

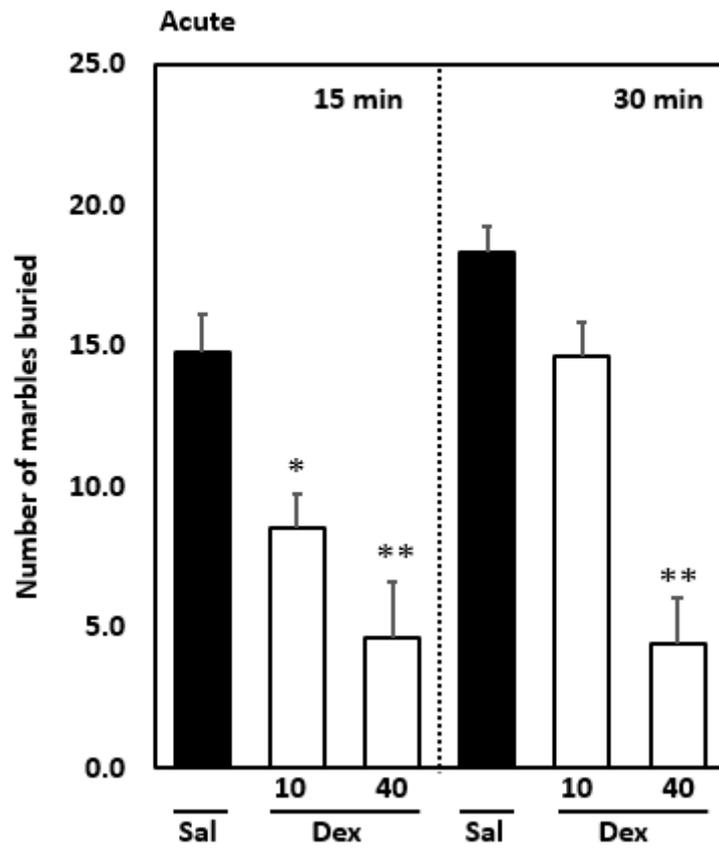
ガラス玉覆い隠し試験による DOI の評価 (急性投与)



*: p<0.05 vs control group (Dunnett's test)

Fig. 4

ガラス玉覆い隠し試験による DOI の評価



*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs control group (Dunnett's test)

Fig. 5

ガラス玉覆い隠し試験によるデキストロメトルファンの評価