

総括研究報告書

指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

研究代表者 鈴木 勉

(湘南医療大学 薬学部)

【研究要旨】

指定薬物は、薬物による中枢興奮や抑制作用を実験動物の自発運動を含む一般行動観察、脳内アミン量の変化、受容体結合実験などの結果から指定が行われているが、幻覚作用の評価は非常に困難である。これまで、幻覚発現薬の評価には、マウスによる head twitch response (HTR) が主に用いられているが、その判別が困難である等から評価法の改良や新たな評価法の開発が求められている。市場に次々と出回る幻覚発現薬を速やかに評価して、規制に繋げるためには、精度が高く、簡便で迅速な評価法の開発や各評価法の適正を明らかにすることが望まれる。令和 6 年度の研究では、指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究に取り組み、各分担研究者から以下の結論が導かれた。

(研究-1) 幻覚発現薬によりガラス玉覆い隠し試験で情動異常を認め、この情動異常は幻覚発現を定量化・数値化していると考えられた。過年度に検討した条件づけ場所嗜好性試験（嫌悪効果の評価）と共にガラス玉覆い隠し試験を用いることで、幻覚発現薬の幻覚発現作用を評価することが可能であると考えられる。

(研究-2) 危険ドラッグ誘発幻覚作用の測定法開発に関する研究では、本研究で作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を定量的に解析することが可能になった。本装置を利用して、危険ドラッグが示すマウスの首振り反応を指標に、幻覚作用の発現強度を推測できることが期待される。本手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

(研究-3) κ オピオイド受容体作動薬の合成を主に行った。7-Oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、6 段階でトータル収率約 20%で κ オピオイド受容体作動薬 U50,488H を合成した。合成した U50,488H は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に提供した。今後も、幻覚作用を有すると考えられる 5-HT 受容体に作用する化合物の合成を継続的に行っていく。

（研究-4）弁別刺激効果による蓋然性評価と比べ、自発運動促進効果による評価は非常に簡便でスクリーニング的にも非常に有用と考えられてきた。しかしながら、蓋然性評価において、乱用の危険性があるものの、運動の活性化作用を有さない薬物が多数存在するために自発運動に頼った評価では、多くの偽陰性が懸念される。弁別刺激効果においては、その選択性の高さから訓練薬物と機序が異なる場合には、類似性を示さないことが十分に想定される。乱用が予測される新規化合物の蓋然性評価において、こうした各評価系の特徴を考えた上でも、評価する構造に特異的な行動変化を評価出来る評価系をいくつか構築し、これらを使用して包括的に評価する必要があると考えられる。

（研究-5）幻覚剤の動物実験による評価としては、簡便な行動観察に基づく、再現性の良い指標が強く望まれる。その観点からは、伏臥位を記録することは他の行動と明確に区別することが出来て実施しやすいと考えられる。また、投与頻度の上昇が伏臥位発現強度の上昇を引き起こすことは、DOI が誘発する主たる作用であることを想定させ、人間での幻覚効果とその相関を想定させる。したがって、本研究結果は、マウスを用いた伏臥位測定を実施すれば、stimulant の薬理学的特性を持たない幻覚剤 DOI の効果を簡便かつ定性的に反映する行動指標となることを示唆する。

（研究-6）本研究では、GPR143 が 5-HT_{2A} 受容体応答を抑制することを明らかにし、ドーパ、ドパミン、セロトニンの遊離測定系を確立した。ドーパ測定系が指定薬物の評価に有効であるかを検討する必要がある。

以上、既存の試験法に加えて精度が高く、簡便で迅速な評価法の開発に繋がった。これらの期待できる成果は指定薬物の指定に係る評価法、特に幻覚発現薬の評価に応用でき、厚生労働行政への貢献に繋がると考える。

研究代表者：鈴木 勉

湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：船田 正彦

湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：栗原 正明

湘南医療大学 薬学部 教授

分担研究者：森 友久

星薬科大学 薬学部 教授

分担研究者：北中 純一

兵庫医科大学 薬学部 准教授

分担研究者：増川 太輝

横浜市立大学 医学部 講師

A. 研究目的

指定薬物は、薬物による中枢興奮や抑制作用を実験動物の自発運動を含む一般行動観察、脳内アミン量の変化、受容体結合実験などの結果から指定が行われているが、幻覚作用の評価は非常に困難である。これまで、幻覚発現薬の評価には、マウスによる head twitch response (HTR) が主に用いられているが、その判別が困難である等から評価法の改良や新たな評価法の開発が求められている。市場に次々と出回る幻覚発現薬物を速やかに評価して、規制に繋げるためには、精度が高く、簡便で迅速な評価法の開発や各評価法の適正を明らかにすることが望まれる。そこで本研究では、指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究（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、課題番号：22KC1005）を実施した。本研究では、 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 を使用することで指定薬物の指定に係る実験動物を用いた試験法の評価を実施した。

B. 各研究の目的、方法、結果

[研究-1：幻覚発現薬の評価検証を目指した試験法の開発]

鈴木 勉

湘南医療大学 薬学部

本研究では κ -オピオイド受容体作動薬 U50,488H および 5-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（conditioned place preference test）を実施した。さらに、幻覚発現薬では情動異常を引き起こす可能性が考えられたため、マウスガラス玉覆い隠し試験を実施した。使用動物：すべての行動薬理実験には、ICR 系雄性マウスを使用した。動物実験は、湘南医療大学動物実験委員会の承認を得て行った。条件づけ場所嗜好性試験（conditioned place preference test: CPP 法）およびガラス玉覆い隠し試験を実施した。条件づけ場所嗜好試験の結果、U50,488H 投与群で嫌悪効果が認められた。また、DOI 投与群においても嫌悪効果が認められた。ガラス玉覆い隠し試験の結果、U50,488H、DOI およびデキストロメトルフアン投与群においてガラス玉を隠した数の変化が認められた。

〔研究-2：危険ドラッグ誘発幻覚作用の測定法開発に関する研究〕

船田正彦

湘南医療大学 薬学部

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

HTR を定量化する目的で、磁石の動きを検知することができる磁力測定装置として、マグネットメーターを作製した。マグネットメーターは、ポリウレタン銅線を使用して、直径 16 cm のコイルを作製し、直径 15 cm の円筒ビーカーに装着した。実験には、ICR 系マウスを使用した。マウスの頭蓋表面に強力な磁力を有するマグネットをデンタルセメントで留置して、装置内での HTR の動きで感知される電気信号を測定した。装置上部より、ビデオ撮影を行い、行動変化と電気信号の相関性を確認しながら、HTR に特異的な信号を選択した。マグネットメーターの使用 (40-

200Hz のフィルター処理) で、DOI 投与後、多数の HTR の発現を確認することが可能であった。また、DOI の用量依存的な HTR の発現が確認された。同様に、セロトニン 5HT_{2A} 受容体作用薬 TCB-2 投与においても、HTR の特異的なシグナルを分離することが可能であった。設定条件では、DOI および TCB-2 投与により用量依存的な HTR の発現が確認された。これらの効果は、選択的セロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である MDL100907 の前処置により完全に抑制された。また、危険ドラッグとしては 10 種類の NBOMes (25H-NBF、Mescaline-NBOMe、25T4-NBOMe、25H-NBOH、25P-NBOMe、25C-NBOH、25I-NBOMe、25T7-NBOMe、25B-NBOMe、25I-NBOH)においても、HTR が発現した。これらの NBOMes の HTR 発現強度は、セロトニン 5-HT_{2A} 作用強度と相関性が認められた。

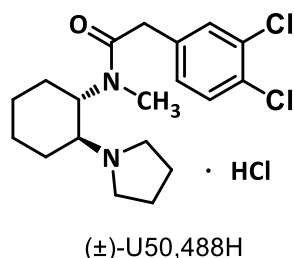
〔研究-3：幻覚作用を有する薬物の合成〕

栗原正明

湘南医療大学 薬学部

危険ドラッグが依然として大きな社会問題となっている。それに伴い、危険ドラッグの速やかな規制が求められており、そのための迅速な評価法開発が急務となっている。評価法の検討には、使用する化合物の供給が必要不可欠である。本研究では幻覚作用を有すると考えられる κ オピオイド受容体に作用する化合物の合成を行うことを目的とする。合成した化合物は幻覚作用を評価する試験法の開発に供する。7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、ト

一タル収率約 20%で U50,488H を合成することができた。X 線構造解析により構造を確認した。合成した U50,488H は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に供した。



〔研究-4：摂取感覚および行動パターン解析による薬物乱用の評価〕

森 友久

星薬科大学 薬学部

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

〔研究-5：マウスを用いた伏臥位測定は stimulant の薬理学的特性を持たない幻覚剤 DOI の効果を簡便かつ定性的に反映する〕

北中純一

兵庫科大学 薬学部

幻覚発現物質を繰り返し投与した場合、それに連動して効果が強まる異常行動を調べる目的で、幻覚発現物質 1-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)propan-2-amine 塩酸塩 (DOI) をマウスに一日一回、一週間の連続投与を実施した。DOI の連続投与は、水平方向の運動量を増加させなかった。先の課題研究年度で見出した4つの異常行動（前肢洗顔行動・後肢引っ掻き行動・伏臥位・首振り行動）のうち伏臥位のみ、DOI 連続投与によってその発現が有意に増強した。伏臥位の観察は、一般的な睡眠姿勢とは明らかに異なり、簡便に観察できた。

〔研究-6：危険ドラッグ誘発幻覚作用の測定法開発に関する研究〕

増川太輝

横浜市立大学 医学部

本研究においては、ドーパの遊離、ドーパ受容体 GPR143 とセロトニン受容体との機能連関を解析することを通じて、指定薬物の幻覚作用におけるドーパ性神経伝達の関与を明らかにすることを目的とした。セロトニン 2A 受容体とドーパ/GPR143 シグナルとの関連性を明らかにするため、GPR143 欠損マウスを用いて、セロトニン 2A 受容体作動

薬である DOI の薬理作用を野生型と比較・検討した。結果、GPR143 欠損マウスにおいて野生型と比較し、DOI による運動量増加作用および側坐核における c-Fos 発現増加作用が増強した。次に、マイクロダイアリシスを用いて、ドーパ、ドパミン、セロトニンの同時測定を試みたところ、側坐核におけるこれらの神経伝達物質検出が可能となった。さらに、セロトニン 2A 受容体発現 CHO 細胞に DOI を処置すると、ERK リン酸化レベルが上昇し、DOI の効果は GPR143 の共発現により増強した。

C. 考察

1. 幻覚発現薬の評価検証を目指した試験法の開発

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

きた。この情動異常は、複数回の DOI 投与に伴う幻覚発現が情動に影響を及ぼしたと考えられた。幻覚作用に起因すると考えられる情動異常は、DOI では持続していることが明らかとなった。情動面での影響は、U50,488H に比べ DOI の方がより強力であると考えられた。さらに、市販薬乱用もされている NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファン投与群で情動異常を検出することができた。本試験を用いることで、幻覚発現薬の幻覚発現に伴う情動異常が評価可能であると考えられる。

2. 危険ドラッグ誘発幻覚作用の測定法開発に関する研究

セロトニン系化合物については、マウスを用いた HTR アッセイを、ヒトにおける幻覚作用を予測するための前臨床モデルとして用いることが可能であると考えられる。また、セロトニン受容体作用薬によるマウスの首振り反応の発現には、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体が重要な役割を果たしていることが示唆された。本解析手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。本装置を利用して、危険ドラッグが示すマウスの首振り反応を指標に、幻覚作用の発現強度を推測できることが期待される。本手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

3. 幻覚作用を有する薬物の合成

U50,488H はキラルな分子であるので、鏡像体間で生物活性が違うことが予測される。光学活性な U50,488H を合成することは重要なことと考えられるので、光学活性を得る方法の検討を行うことを考えたい。

4. 摂取感覚および行動パターン解析による薬物乱用の評価

Phenylpiperidine 構造を有する薬物においても精神刺激薬様の摂取感覚を持つにも関わらず、自発運動に影響を及ぼさない薬物が確認され、蓋然性評価系において、少なくともいくつかの評価系の組み合わせることが重要であると確認された。今後は、乱用が懸念される NMDA 受容体遮断薬および κ オピオイド受容体作動薬の乱用予測のための評価系について検討していくこととし、現在、弁別刺激効果ならびに自発運動の測定に着手している。

5. マウスを用いた伏臥位測定は stimulant の薬理学的特性を持たない幻覚剤 DOI の効果を簡便かつ定性的に反映する

DOI の連続投与は、その後のさらなる DOI 投与後の運動量変化や mood (不安や抑うつ) に大きな影響を与えるものではなかった。しかしながら DOI 単回投与で用量依存的に認められる伏臥位については、DOI 連続投与後の、さらなる DOI 単回投与によって、より強い伏臥位発現を確認した。このことは、DOI

が作用して伏臥位を引き起こすメカニズムが、DOI 誘発幻覚作用を表現するマウスの代表的行動ととらえてよいと考えることが出来る。

6. 危険ドラッグ誘発幻覚作用の測定法開発に関する研究

本研究では、GPR143 KO マウスにおいて DOI による運動量促進作用および c-Fos 発現増加作用が増強された。また、ドーパ、ドパミン、セロトニンの同時測定系を確立した。これらの結果は、GPR143 が 5-HT2A 受容体応答を負に修飾することを示す。ドーパは、GPR143 のリガンドなので、内在性に遊離するドーパが、5-HT2A 受容体の機能を制御する可能性が高い。ドーパの遊離は、メタンフェタミンやニコチンなどのドパミン神経賦活薬によって増加する。メタンフェタミンおよびニコチンによる行動変化は、ドーパ拮抗薬である DOPA CHE により抑制される^{2,3)}。今後は、ドーパが GPR143 を媒介し、精神症状を示すのか？ドーパは、指定薬物による幻覚作用を媒介するのか？ドーパはどのような指定薬物によって遊離されるのか？を明らかにする必要がある。GPR143 は、他の GPCR と複合体を形成することによって、その機能を修飾することが報告されている。実際に GPR143 は、アドレナリン $\alpha 1$ 受容体との機能連関を介して生理的な血圧調節を担う。線条体において、ドパミン D2 受容体と相互作用し、ドパミン D2 受容体を介する薬理作用を調節する。本年度の CHO 細胞を用いた実験結果より、GPR143 が 5-HT2A 受

容体応答を負に修飾することが明らかとなった。このことは、GPR143 が 5-HT_{2A} 受容体応答を複合体形成を介して抑制している可能性を示唆する。GPR143 とセロトニン 2A 受容体との機能関連メカニズムについて、更なる検討が必要である。

D. 結論

本研究では指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に取り組み、以下の結論が導かれた。幻覚作用の客観的評価が困難な要因として、定量化・数値化が難しいことが考えられる。本研究では、幻覚発現薬によりガラス玉覆い隠し試験において情動異常を認めることができた。この情動異常は幻覚発現を定量化・数値化している可能性が考えられた。これまでの研究成果も踏まえつつ、今後は、幻覚作用を評価するための測定法の改良や新たな簡便で効率的な評価法の確立に向けて研究を進めていきたい。また、危険ドラッグにより誘発される幻覚作用の測定法として作製した磁力測定装置により、マウスの首振り反応の発現回数を定量的に解析することが可能になった。そこで、本装置を利用して、危険ドラッグが示すマウスの首振り反応を指標に、幻覚作用の発現強度を推測できることが期待される。本手法は自動測定が可能であることから、危険ドラッグの催幻覚作用を迅速に予測する手法として、有用であると考えられる。

次に、7-oxabicyclo[4.1.0]heptane を出発原料として、6 段階でトータル収率約 20%で

U50,488H を合成した。合成した U50,488H は塩酸塩として、評価を行う各分担研究者に供した。今後も、幻覚作用を有すると考えられる 5-HT 受容体に作用する化合物の合成を行う。更に、弁別刺激効果による蓋然性評価と比べ、自発運動促進効果による評価は非常に簡便でスクリーニング的にも非常に有用と考えられてきた。しかしながら、蓋然性評価において、乱用の危険性があるものの、運動の活性化作用を有さない薬物が多数存在するために自発運動に頼った評価では、多くの偽陰性が懸念される。弁別刺激効果においては、その選択性の高さから訓練薬物と機序が異なる場合には、類似性を示さないことが十分に想定される。乱用が予測される新規化合物の蓋然性評価において、こうした各評価系の特徴を考えた上でも、評価する構造に特異的な行動変化を評価出来る評価系をいくつか構築し、これらを使用して包括的に評価する必要があると考えられる。

幻覚発現薬の動物実験による評価としては、簡便な行動観察に基づく、再現性の良い指標が強く望まれる。その観点からは、伏臥位を記録することは他の行動と明確に区別することが出来て実施しやすいと考えられる。また、投与頻度の上昇が伏臥位発現強度の上昇を引き起こすことは、DOI が誘発する主たる作用であることを想定させ、人間での幻覚効果とその相関を想定させる。したがって、本研究結果は、マウスを用いた伏臥位測定を実施すれば、stimulant の薬理学的特性を持たない幻覚発現薬 DOI の効果を簡便かつ定性的に反映する行動指標となることを示

唆する。また、本研究では GPR143 が 5-HT2A 受容体応答を抑制することを明らかにし、ドーパ、ドパミン、セロトニンの遊離測定系を確立した。今後ドーパ測定系が指定薬物の評価に有効であるかを検討する必要がある。

E. 健康危険情報

本研究は、危険ドラッグの中枢作用および毒性に関する研究であり、結果はすべて健康危険情報に該当する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.ゼッタイ.」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.
- 3) 鈴木 勉. 【別冊秋号オピオイド】(PART2) 基礎編 オピオイド身体依存のメカニズム. LiSA 別冊. (2022) 29別冊 165-168.
- 4) Arita H, Tanaka R, Kikukawa S, Tomizawa T, Sakata H, Funada M, Tomiyama K, Hashimoto M, Tasaka T, Tabata H, Nakamura K, Makino K, Oshitari T, Natsugari H, Takahashi H: Fentanyl-type antagonist of the μ -opioid receptor: important role of axial

chirality in the active conformation. J Med Chem (2024) 67, 10447-10463.

- 5) 船田正彦: 大麻取締法改正の意義を考える. 薬局薬学 (2024) 16(1), 8-14.
- 6) 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) 45(8), 839-846.
- 7) 荒井裕美子, 湯山円晴, 佐藤忠章, 栗原正明: QSAR によるフェンタニル系化合物のインシリコ活性予測. 国際医療福祉大学学会誌 (2024) 29, 102-109.
- 8) Ichimaru Y, Sugiura K, Kato K, Kondo Y, Kurihara M, Jin W, Imai M, Kurosaki H: [1-(Anthracen-9-ylmeth-yl)-1,4,7,10-tetra-aza-cyclododeca-*ne*]chlorido-zinc(I) nitrate, IUCrData (2024) 9, x240665.
- 9) Suda Y, Nakamura K, Matsuyama F, Hamada Y, Makabe H, Narita M, Nagumo Y, Mori T, Kuzumaki N, Narita M: Peripheral-central network analysis of cancer cachexia status accompanied by the polarization of hypothalamic microglia with low expression of inhibitory immune checkpoint receptors. Mol Brain (2024) 17(1), 20.
- 10) akahashi S, Tomita K, Igarashi K, Kuwahara Y, Kitanaka J, Kitanaka N, Tanaka K, Kurimasa A, Kamikawa Y, Sato T: Silver nanoparticles reduce ACE2 expression via changing mitochondrial function in human fibroblast-like lung cell and periodontal ligament fibroblast cells. BioNanoScience (2024) 15, Article no. 39.
- 11) Kobayashi C, Kitanaka N, Nakai M,

- Hall FS, Tomita K, Igarashi K, Sato T, Uhl GR, Kitanaka J: Protein phosphatase 2A inhibitors: A possible pharmacotherapy for benzodiazepine dependence. *J Pharm Pharmacol* (2024) DOI: 10.1093/jpp/rgae136.
- 12) Kitanaka N, Arai K, Takehara K, Hall FS, Tomita K, Igarashi K, Sato T, Uhl GR, Kitanaka J: Opioid receptor antagonists reduce motivated wheel running behavior in mice. *Behav Pharmacol* (2024) 35(2/3)114-121.
- 13) Oka M, Yoshino R, Kitanaka N, Hall FS, Uhl GR, Kitanaka J: Role of glycogen synthase kinase-3beta in dependence and abuse Liability of Alcohol. *Alcohol Alcohol* (2024) 59(2), agad086.
- 14) Tajika R, Masukawa D (corresponding author), Arai M, Nawa H, Goshima Y: Opposite regulation by L-DOPA receptor GPR143 of the long and short forms of the dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Sci* (2024) 156(2), 77-81.
- 15) Inoue M, Masukawa D, Goshima Y: L-DOPA receptor GPR143 inhibits neurite outgrowth via L-type calcium channels in PC12 cells. *J Pharmacol Sci* (2024) 156(1), 45-48.
- 16) Arai M, Suzuki E, Kitamura S, Otaki M, Kanai K, Yamasaki M, Watanabe M, Kambe Y, Murata K, Takada Y, Arisawa T, Kobayashi K, Tajika R, Miyazaki T, Yamaguchi M, Lazarus M, Hayashi Y, Itohara S, de Kerchove d'Exaerde A, Nawa H, Kim R, Bito H, Momiyama T, Masukawa D, Goshima Y: Enhancement of haloperidol-induced catalepsy by GPR143, an L-DOPA receptor, in striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* (2024) 44(11), e1504232024.
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)
- 2) 鈴木 勉, 長谷川真司, 加賀谷肇: 「ダメ。ゼッタイ。」普及運動は医療用麻薬の適正使用に影響しているか? : 日本薬学会第114年会 2024.3.28-31 (神奈川県横浜市)
- 3) 北中純一、北中順恵、仲井聖典、濱名貴大、藤井舞、松田健太郎、津嶋祐一郎、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭. 選択的 GSK3 阻害薬による実験的モルヒネ退薬症状の緩和. 第 17 回日本緩和医療薬学会 2024. 5. 24-26 (東京)
- 4) 五十嵐健人、F. Scott Hall、北中純一、北中順恵、田中康一、富田和男、佐藤友昭. グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬である SB216763 はゼブラフィッシュのモルヒネ条件付け場所選好性を阻害する. 第 47 回日本神経科学大会・第 67 回日本神経化学学会大会・第 46 回日本生物学的精神医学会大会 合同大会 (NEURO2024) 2024. 7. 24-27 (福岡)
- 5) 北中純一、北中順恵、松田健太郎、濱名貴大、仲井聖典、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭. GSK3 阻害薬 LY2090314 による覚せい剤常同行動の抑制. 第 47 回日本神経科学大会・第 67 回日本神経化学

- 会大会・第 46 回日本生物学的精神医学会
大会 合同大会 (NEURO2024) 2024. 7. 24-27
(福岡)
- 6) 北中順恵、天方詞子、森田千晶、仁木理子、
濱名貴大、松田健太郎、仲井聖典、湯瀬祥、
富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純
一. PI3K 阻害薬 Wortmannin による覚せい
剤常同行動の抑制. 第 47 回日本神経科学
大会・第 67 回日本神経化学会大会・第 46
回日本生物学的精神医学会大会 合同大会
(NEURO2024) 2024. 7. 24-27 (福岡)
- 7) 北中純一、北中順恵、松田健太郎、湯瀬祥、
濱名貴大、仲井聖典、上田紫暉、服巻里佳、
山本ひとみ、富田和男、五十嵐健人、佐藤
友昭. チロシンキナーゼ阻害薬イマチニ
ブはマウスにおける覚せい剤誘発過運動
を減弱する. 第 130 回日本解剖学会/第
102 回日本生理学会/第 98 回日本薬理学会
合同大会 (APPW2025) 2025. 3. 17-19 (千葉)
- 8) 北中順恵、山本ひとみ、藤井舞、津嶋祐一
郎、仲井聖典、上田紫暉、服巻里佳、濱名
貴大、松田健太郎、湯瀬祥、富田和男、五
十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. GSK3 選
択的阻害薬ラドゥビグルシブはモルヒネ
の鎮痛作用に影響せず、急性症状・退薬症
状を抑制する. 第 130 回日本解剖学会/第
102 回日本生理学会/第 98 回日本薬理学会
合同大会 (APPW2025) 2025. 3. 17-19 (千葉)
- 9) 山本ひとみ、北中順恵、仲井聖典、富田和
男、濱名貴大、松田健太郎、湯瀬祥、上田
紫暉、服巻里佳、五十嵐健人、佐藤友昭、
北中純一. 幼若マウスに対する幻覚剤
U50, 488H の影響と大防風湯の作用につい
て. 第 130 回日本解剖学会/第 102 回日本
生理学会/第 98 回日本薬理学会合同大会
(APPW2025) 2025. 3. 17-19 (千葉)
- 10) 上田紫暉、北中順恵、服巻里佳、山本ひ
とみ、富田和男、五十嵐健人、濱名貴大、
松田健太郎、仲井聖典、湯瀬祥、佐藤友昭、
北中純一. 幻覚剤 Kappa オピオイド受容
体アゴニスト U50, 488H 作用の基本的行動
評価指標について. 第 130 回日本解剖学
会/第 102 回日本生理学会/第 98 回日本薬
理学会合同大会 (APPW2025) 2025. 3. 17-19
(千葉)
- 11) 服巻里佳、北中順恵、上田紫暉、山本ひ
とみ、濱名貴大、松田健太郎、仲井聖典、
湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、
北中純一. 幻覚剤 2,5-dimethoxy-4-
Iodoamphetamine を連続投与した際に認
められるマウスの行動変化. 第 130 回日
本解剖学会/第 102 回日本生理学会/第 98
回日本薬理学会合同大会 (APPW2025)
2025. 3. 17-19 (千葉)
- 12) 富田和男、高橋将世、五十嵐健人、桑原
義和、北中純一、北中順恵、田中康一、上
川善昭、栗政明弘、佐藤友昭. ヒト細胞に
ナノ銀処理を行うとミトコンドリア機能
変化を介して ACE2 発現が減少する. 第
130 回日本解剖学会/第 102 回日本生理学
会/第 98 回日本薬理学会合同大会
(APPW2025) 2025. 3. 17-19 (千葉)
- 13) 荒井亜美、増川太輝、北村慧、大瀧百々
代、五嶋良郎. コリン介在性神経 L-DOPA
受容体 GPR143 は、ドパミン D2 受容体と
の機能連関を介してハロペリドールによ

る錐体外路様症状を修飾する第 95 回日本
薬理学会年会（2022 年 11 月 30 日-12 月 3
日）

- 14) 荒井 亜美、増川太輝、鈴木江津子、北村
慧、大瀧百々代、榎山俊彦、五嶋良郎、コ
リン介在性神経 L-DOPA 受容体 GPR143
は、ドパミン D2 受容体との機能連関を介
して haloperidol 誘発性錐体外路様症状
を修飾する.第 147 回日本薬理学会関東部
会（2023 年 3 月 21 日）

G. 知的財産の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他
特になし