

令和7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)  
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

分担研究報告書

細胞を利用した薬理作用及び物質検出法に関する研究

研究分担者：船田正彦（湘南医療大学 薬学部 薬理学研究室）

協力研究者：富山健一（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）

【研究要旨】

近年、国内において危険ドラッグとして LSD (lysergic acid diethylamide) の誘導体が検出されており、乱用による健康被害の発生も確認されている。本研究では、LSD 誘導体(1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C)について、セロトニン受容体発現細胞を利用した薬理作用解析および小型蛍光検出器での薬物検出の可否について検討した。また、行動解析では LSD 誘導体による Head-twitch response (HTR) の発現について検討し、細胞による検出と行動薬理学データとの関連性について解析を行った。セロトニン受容体の活性強度に関する評価細胞の構築に関しては、CHO-5HT<sub>2A</sub> 受容体発現細胞にカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を構築した。本細胞を利用して、LSD 誘導体の活性強度について解析した。その結果、EC<sub>50</sub> 値は LSD-A : 5.04X10<sup>-9</sup>、LSD-C : 5.29 X10<sup>-9</sup>、LSD-B : 3.58X10<sup>-8</sup>、1V-LSD : 2.18X10<sup>-6</sup>、1T-LSD : 2.46X10<sup>-6</sup>、1cP-LSD : 3.48X10<sup>-6</sup> であった。5HT<sub>2A</sub> 受容体活性化の強度は、LSD-A > LSD-C > LSD-B > 1V-LSD > 1T-LSD > 1cP-LSD であった。次に、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で作製した、持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出を確認した。量販型の 8 連型 PCR チューブを利用して、CHO-5HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を培養した。チューブ内へ LSD 誘導体を添加したところ、すべての薬物において蛍光発光を検出することが可能であり、据え置き型の大型蛍光検出器と同様の結果となった。小型蛍光検出器による LSD 誘導体の薬物検出に関して、細胞の培養法、検出のためのプロトコールを作成することができた。行動薬理学解析では、LSD 誘導体により Head-twitch response (HTR) が誘発され、HTR 発現強度は LSD-A > LSD-B > LSD-C > 1cP-LSD > 1T-LSD > 1V-LSD であった。LSD 誘導体による HTR の発現において、5-HT<sub>2A</sub> 受容体活性強度との相関性が確認された。このように細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。

以上の結果から、薬物が作用する受容体の発現細胞は、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。また、小型検出器の利用により、省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

A. 目的

LSD (Lysergic acid diethylamide) は、1938 年に

Hoffman らによって麦角アルカロイドより合成された化合物であり、幻覚作用を有する<sup>1)</sup>。LSD は世界各国でその乱用が問題となって規制された。

米国では、1966年に麻薬取締局によりLSDをスケジュールI規制物質として規制を施した。わが国では、麻薬及び向精神薬取締法において、麻薬、麻薬原料植物、向精神薬及び麻薬向精神薬原料を指定する政令第1条の麻薬として規制されている。近年、LSDの化学構造の一部を変えたLSD誘導体を含有する危険ドラッグ製品が世界各地で検出されている<sup>23)</sup>。

危険ドラッグとして確認されているLSD誘導体としては、LSDの化学構造はインドールを母核としたエルゴリン骨格のlysergic acidにジエチルアミンがアミド結合したものであるが、このN6位のメチル基をアリル基に変えたAL-LADなどが登場している。また、N1位にアセチル基を導入したALD-52、プロピオニル基を導入した1P-LSD、シクロプロピオニル基を導入した1cP-LSD、ブタノイル基を導入した1B-LSDなどのLSD誘導体が報告されている (Fig. 1)<sup>48)</sup>。

国内でも、2024年にLSD誘導体入りの製品を摂取後に飛び降り死亡が発生した事例が報道され、社会問題となっている<sup>9)</sup>。

LSD誘導体の乱用における健康被害については、「心血管系リスク」「情動不安定性」「HPPD (幻覚持続知覚障害)」などが指摘されている。特にHPPDは乱用者で比較的多く報告される副作用であり、視覚残像や光感受性亢進などが長期化する可能性が示唆されている<sup>10)</sup>。

LSDは主に5-HT<sub>2A</sub>受容体へ作用し、脳ネットワークの結合性を大きく変化させる。治療応用の可能性が注目される一方、心拍数・血圧上昇、体温上昇などの自律神経系負荷が一定割合で生じることが示され、心疾患患者では危険性が高いことが示唆されている。さらに、薬物代謝酵素 (CYP2D6 など) の遺伝的多型により作用の強さ

が大きく変わる可能性があり、個人差が大きい点も乱用時のリスク要因となる。乱用時の健康被害は依然として重大である<sup>10)</sup>。

現在のところ、LSDを含むサイケデリクス研究では、医療利用の進展と乱用増加の危険性を検証する流れがある。LSDは精神疾患治療の可能性から注目される一方、非医療的使用の増加に伴う救急搬送例の増加が国際的に報告されている。特に、強い不安発作、混乱、パニック、事故・外傷などが問題となり、若年層での使用増加が公衆衛生上の懸念として挙げられる。また、規制緩和の議論が進む国もあるが、医療利用と非医療使用の線引きが曖昧になることで、乱用による精神症状悪化や依存的な使用パターンが増える危険性が指摘されている。総じて、医療応用の期待と乱用リスクの双方を慎重に扱う必要性が強調されている<sup>11)</sup>。

危険ドラッグとして流通しているLSD誘導体 (ALD-52、1P-LSD、1B-LSD、1V-LSD、1cP-LSD) の毒性プロファイルについては、*in silico*解析を中心に包括的な評価が行われている。これらの化合物は「LSDより安全」と誤認されることが多いが、実際には化学修飾により薬物動態・毒性が大きく変化する可能性があり、急性毒性、臓器毒性、心毒性、遺伝毒性など多面的なリスクを示すことが明らかになっている<sup>12)</sup>。

このように新規合成薬物である危険ドラッグ使用により健康被害が発生した場合、救急医療現場では迅速な薬物検出が必要となっている。危険ドラッグは化学構造の一部が変化している類縁薬物が多数存在するため、一括で検出する手法の開発が必要となっている。

本研究では、危険ドラッグが作用する薬物受容体等の機能タンパク質に着目し、危険ドラッグ検出用細胞を作製ならびに持ち運び可能な小型検出

機器の開発を目的とした。本年度は、細胞を用いて LSD 誘導体の作用および検出用の細胞を作出するため、樹立安定株である CHO 細胞を利用して、ヒト-セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を構築した。幻覚作用が発現するとされる LSD 誘導体の評価を行った。また、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で、持ち運び可能な小型蛍光検出器での検出可否についても検討した。

## B. 方法

使用薬物：

LSD 誘導体(1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C)を使用した(Fig. 1)。

### 1. LSD 誘導体のセロトニン受容体作用

Chinese Hamster Ovary (CHO)チャイニーズハムスター卵巣細胞にヒト-セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を樹立した。この細胞を使用して、細胞内カルシウム濃度を測定した。96 穴ブラックプレート (Greiner)に  $5 \times 10^4$  cells/well となるように播種し、37°C・5.0% CO<sub>2</sub> 条件下で培養した。24 時間後、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C を添加による蛍光強度の変化を、Flexstation 3 により測定した。データは蛍光強度 (Relative Fluorescence Units, RFU)と、標準活性の指標として 5-HT(10 $\mu$ M)添加の効果を 100%として解析した。

### 2. 小型蛍光検出器の作製

蛍光検出部として、光ファイバプローブ式蛍光検出器 (日本板硝子)を利用した。PCR チューブの保持部分は、チューブごとにプローブが直下で検出できるように保持ボックスを作成した (Fig. 2)。

自立蛍光検出細胞の CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を PCR 用チューブ(FastGene 0.2mL, 8 連チューブ, 日本ジェネティクス)に  $1 \times 10^4$  cells/tube となるように播種し、37°C・5.0% CO<sub>2</sub> 条件下で 1 時間静置した。その後、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C (1  $\mu$ M)を添加し、蛍光量の変化を測定した。

### 3. Head-twitch の評価

薬物投与による head-twitch response (HTR)の誘発を測定した。1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C (3 mg/kg, i.p.)により誘発される HTR を Miyata らの手法に従って測定した<sup>13)</sup>。マウスをプラスチック製個別ケージ(22cm×12.5cm×15cm)に移し、薬物投与 10 分間の HTR の誘発回数を測定した。

## C. 結果

### 1. LSD 誘導体

CHO-5-HT<sub>2A</sub> 細胞を利用して、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C の 5-HT<sub>2A</sub> 受容体作用を解析した。1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C の添加により、濃度依存的な蛍光量の増加が確認された。EC<sub>50</sub> 値は LSD-A :  $5.04 \times 10^{-9}$ 、LSD-C :  $5.29 \times 10^{-9}$ 、LSD-B :  $3.58 \times 10^{-8}$ 、1V-LSD :  $2.18 \times 10^{-6}$ 、1T-LSD :  $2.46 \times 10^{-6}$ 、1cP-LSD :  $3.48 \times 10^{-6}$  であった。5HT<sub>2A</sub> 受容体活性化の強度は、LSD-A > LSD-C > LSD-B > 1V-LSD > 1T-LSD > 1cP-LSD であった(Fig.3)。

## 2. 新規小型蛍光検出器の機能評価

PCR チューブ内で CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を維持し 1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C (1 μM)による蛍光発光強度の解析を行った (Table 1)。薬物の添加によって、1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C の添加によって蛍光量の増加が確認された (Table 1)。

## 3. Head-twitch の評価

Head-twitch response (HTR)の誘発薬物として用いられている DOI (1mg/kg, i.p.)によって有意な HTR(25.3±4 回/10 分)の誘発を確認した。さらに DOIによって誘発される HTR は、5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬 ketanserin (0.6 mg/kg)の前処置により有意に抑制された(1.9±2.4 回/10 分)。評価した LSD 誘導体の HTR 発現強度は LSD-A>LSD-B>LSD-C>1cP-LSD>1T-LSD>1V-LSD であった (Fig. 3, Table 1)。

## D. 考 察

LSD 誘導体、オピオイド化合物、合成カンナビノイド、セロトニン受容体作用薬は、危険ドラッグの主成分であり、欧米を中心に流通が拡大しており、世界規模での社会問題となっている。危険ドラッグの流通は、規制強化にもかかわらず、依然として終息しておらず、流通薬物の種類も多様化している。最大の原因は、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る点である。こうした状況を打破するために、危険ドラッグの確実な検出とその作用を迅速に評価するシステムを構築することが望まれる。

本研究では、危険ドラッグが作用する薬物受容体に着目し、危険ドラッグ検出用細胞を作製なら

びに持ち運び可能な小型検出器の開発を試みた。

LSD 誘導体の作用点として重要なセロトニン受容体をターゲットとして、薬理作用および検出用の細胞を作出するため、樹立安定株である CHO 細胞を利用して、ヒト-セロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体およびカルシウムセンサータンパク質 GCaMP を導入して、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を構築した。機能評価には、近年の流通が問題となっている LSD 誘導体 (1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C) を使用した。評価したすべての LSD 誘導体はセロトニン 5HT<sub>2A</sub> 受容体刺激作用を有することが明らかになった。また、行動薬理的解析では、LSD 誘導体は Head-twitch response (HTR)を誘発することが明らかになった。LSD 誘導体誘発の HTR 発現強度と、5HT<sub>2A</sub> 受容体発現細胞の結果から、HTR 発現強度と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体活性強度には相関性があることが確認された。このように細胞を利用した解析によりターゲットとなる受容体を特定し、行動薬理学的実験へ反映させることで、迅速な中枢神経系の有害作用の予測に役立つと考えられる。以上の結果から、自立蛍光検出細胞となる CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞による機能評価は、ターゲットとなる受容体を特定し、薬理作用強度の比較が可能であり有害作用の比較に利用可能であると考えられる。

危険ドラッグとして流通している LSD 誘導体については、ALD-52、1P-LSD、1B-LSD、1V-LSD、1cP-LSD に関する毒性プロファイルが解析されている<sup>12)</sup>。これらの化合物については、急性毒性の推定 LD<sub>50</sub> は 49~85 mg/kg と算出されておりその危険性が指摘されている。特に 1V-LSD は肺毒性リスクが 92% と極めて高く、吸入・喫煙など非経口摂取時に重大な健康被害を引き起こす危険

性が示唆されている。本研究でも、行動薬学的解析より、IV-LSD は HTR の発現作用は最も強力であり、「作用強度が強い＝毒性も強力」であることを示唆する結果となった。同様に、心毒性の指標である hERG チャンネル阻害は ALD-52 と 1cP-LSD で顕著で、QT 延長や致死的不整脈のリスクが懸念される。また、遺伝毒性に関しては、ALD-52 と 1cP-LSD において DNA 損傷の可能性が高いと予測され、長期使用者における細胞レベルのリスクが示されている。さらに、代謝予測モデルでは、複数の CYP 酵素による代謝経路が示され、代謝物の一部が毒性を持つ可能性も懸念される。総合的に、LSD 誘導体が「合法ドラッグ」や「LSD に替わる安全な代替物」として流通している現状に対し、実際には LSD と同等かそれ以上の毒性リスクを持つ可能性があることが報告されている。特に、肺毒性・心毒性・遺伝毒性の観点から、規制・公衆衛生上の注意が必要である<sup>12)</sup>。

細胞を利用した検出法は、物質の存在の検出に加え、作用発現も予測できる点で有用な手法であると考えられる。LSD 誘導体およびセロトニン受容体作用薬の幻覚作用の発現では、脳内セロトニン受容体の活性化が必須であることから、CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞は新規 LSD 誘導体を示す幻覚作用の発現予測に役立つと考えられる。

次に、細胞を利用した薬物検出法の実効性と利便性を高める目的で、持ち運び可能な小型蛍光検出器の作製を試みた。細胞が発する蛍光の測定には、プレートリーダー等の検出機器が必要である。機能評価をする場合は、薬物添加からの正確な経時的变化を解析する必要がある。一方、物質の検出を主たる目的とする場合、一定時間後の蛍光強度を測定することで対応は可能となる。従来利用されている蛍光プレートリーダー等の精密検出器

では、移動のたびに測定のセンサー部分の軸補正などが必要であり、モバイル使用は想定されていない。そこで、本研究では、持ち運び可能とするため、明視野での使用可能な 1 チャンネルの検出センサーを利用して定点測定が可能となる小型蛍光検出装置を作製した。

8 連 PCR チューブに CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞を静置後、LSD 誘導体を使用して、小型蛍光検出装置の検出機能を評価したところ、薬物の処置により蛍光発光を検出できることが判明した。製作した小型蛍光検出器の解析データは、従来の大型蛍光プレートリーダーの検出結果と一致しており、薬物検出のための小型検出器として使用可能であることが確認された。

本研究では、CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞および作製した小型蛍光検出器は、LSD 誘導体の作用解析と検出に使用できることが明らかになった。CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞は幻覚作用を示す LSD 誘導体およびセロトニン受容体作用薬に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出用に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、機動性の向上と省スペースでの利用も可能となり、危険ドラッグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに応用が期待される。

## E. 結論

本研究では、幻覚作用を示す LSD 誘導体の検出用細胞として CHO-5-HT<sub>2A</sub>-GCaMP 細胞の樹立ならびに小型蛍光検出器の作製に成功した。本細胞は LSD 誘導体に関して、化学構造特性に依存しない包括的検出用に応用可能である。また、本研究で作製した小型検出器の利用により、機動性の向上と省スペースでの利用も可能となり、危険ドラ

ツグの発見や救急現場での原因薬物の検出などに  
応用が期待される。

#### F. 参考文献

1. Stoll A., Hoffmann A., Partialsynthese von Alkaloiden vom Typus des Ergobasins. (6. Mitteilung über Mutterkornalkaloide), *Helv. Chim. Acta*, 26, 944-965 (1943).
2. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EMCDDA-Europol 2016 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA,” EMCDDA-Europol, Lisbon, July 2017:
3. The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), EMCDDA-Europol 2017 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA, ”EMCDDA-Europol, Lisbon, February 2018:
4. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Elliott SP, Hoang K, Wallach J, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part I: Analytical and behavioural characterization of 1-propionyl-d-lysergic acid diethylamide (1P-LSD). *Drug Test Anal.* 2016 Sep;8(9):891-902. doi: 10.1002/dta.1884. Epub 2015 Oct 12. PMID: 26456305; PMCID: PMC4829483.
5. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Elliott SP, Wallach J, Colestock T, Burrow TE, Chapman SJ, Stratford A, Nichols DE, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part II: Analytical and behavioural characterization of N6-allyl-6-norlysergic acid diethylamide (AL-LAD) and (2'S,4'S)-lysergic acid 2,4-dimethylazetidine (LSZ). *Drug Test Anal.* 2017 Jan;9(1):38-50. doi: 10.1002/dta.1985. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27265891; PMCID: PMC5411264.
6. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Elliott SP, Wallach J, Stratford A, Nichols DE, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part III: Analytical characterization of N6-ethyl-6-norlysergic acid diethylamide (ETH-LAD) and 1-propionyl ETH-LAD (1P-ETH-LAD). *Drug Test Anal.* 2017 Oct;9(10):1641-1649. doi: 10.1002/dta.2196. Epub 2017 May 10. PMID: 28342178; PMCID: PMC6230477.
7. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Odland AU, Klein AK, Dowling G, Dempster NM, Wallach J, Passie T, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part VI: Analytical and behavioural characterization of 1-cyclopropanoyl-d-lysergic acid diethylamide (1CP-LSD). *Drug Test Anal.* 2020 Jun;12(6):812-826. doi: 10.1002/dta.2789.
8. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Elliott SP, Dowling G, Wallach J, Halberstadt AL. Return of the lysergamides. Part V: Analytical and behavioural characterization of 1-butanoyl-d-lysergic acid diethylamide (1B-LSD). *Drug Test Anal.* 2019 Aug;11(8):1122-1133.
9. NHK 報道 (2024 年 4 月 5 日 12 時 20 分) : LSD に似た成分入りの製品摂取後 飛び降り死亡. (<https://www3.nhk.or.jp/news/html/20240405/k10014413041000.html>)
10. Omidian H, Omidian A. Clinical Research on Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in Psychiatry and Neuroscience. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Mar 29;18(4):499. doi: 10.3390/ph18040499. PMID: 40283936; PMCID: PMC12030196.
11. Burki T. Psychedelics for health. *Lancet*. 2025 Feb 1;405(10476):368-369. doi:10.1016/S0140-6736(25)00188-6. PMID: 39894032.
12. Jurowski K, Krośniak A, Kobylarz D, Fijałkowska O. The toxicity of psychedelic LSD derivatives: 1-acetyl-LSD (ALD-52), 1-propionyl-LSD (1P-LSD), 1-butyryl-LSD (1B-LSD),

- 1-valeryl-LSD (1V-LSD) and 1-cyclopropylmethanoyl-LSD (1cP-LSD)-prediction of toxicological parameters relevant to clinical and forensic toxicology using multi-in silico approach. *Arch Toxicol.* 2026 Mar 31. doi: 10.1007/s00204-025-04255-1. Epub ahead of print. PMID: 41915184.
13. Miyata S, Hirano S, Kamei J.: Diabetes inhibits the DOI-induced head-twitch response in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 177: 224-229, 2004.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sogawa K, Funada M., Effects of cannabidiol on the viability and neuronal differentiation of human iPS cells. *Toxicol Lett.* 2026 Feb;416:111812. doi: 10.1016/j.toxlet.2025.111812. Epub 2025 Dec 31.
- 2) Tomiyama KI, Funada M. The synthetic opioid isotonitazene induces locomotor activity and reward effects through modulation of the central dopaminergic system in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2025 Jul;500:117361
- 3) Hosoya R, Kitajima K, Sogawa K, Ikegami D, Terajima T, Kato H, Funada M, Kagaya H, Uesawa Y., Principal component analysis of antiseizure medication-induced hostility /aggression and factor analysis of levetiracetam using the food and drug administration adverse event reporting system. *Epilepsy Res.* 2025 Dec;218:107626. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2025.107626. Epub 2025 Jul 21.
- 4) Arita, Hironobu; Tomizawa, Tsukasa; Kikukawa, Shuntaro; Sakata, Haruka; Nishimoto, Mizuha; Tabata, Hidetsugu; Nakamura, Kayo; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Determination of the absolute configuration of 1-(2-amino-3-methylphenyl) ethanol based on the modified Mosher and microcrystal electron diffraction methods. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin.* 2025, 73, 520-525.
- 5) Ichimaru Y, Kato K, Sogawa K, Egawa D, Kato H, Katakawa K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Synthesis and anticancer activity of bis(2-picoyl)amine derivatives with a biaryl moiety as a photosensitizer. *Chemistry.* 2025; 7(2): 41.
- 6) Ichimaru Y, Kato K, Jin W, Kurihara M, Kurosaki H: Bis[5-(anthracen-9-ylmeth-yl)-1,5,9-tri-azacyclododecan-1-ium] tetra-chlorido-zincate. *IUCrData.* 2025; 10(5): x250356.
- 7) Sogawa K, Kato K, Sano M, Nakayoshi T, Yoshioka H, Kato H, Oda A, Funada M, Suzuki T, Kurihara M, Ichimaru Y: Indirubin derivatives bearing an oxirane moiety are promising chemosensitizers for combination treatment in pancreatic cancer. *Med Chem Res.* 2025; 35: 105-117.
- 8) Kato H, Ichimaru Y, Kurihara M, Sogawa K, Funada M, Suzuki T: Possible involvement of hallucinogenic effects in the aversive effects induced by kappa-opioid and 5-HT2A/2C receptor agonists in mice. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2025; 45(4): e70075.
- 9) 荒井裕美子, 湯山円晴, 市丸嘉, 船田正彦, 佐藤忠章, 栗原正明. 定量的構造活性相関 (QSAR)による THC 類縁体および HHC 類縁体のカンナビノイド受容体 1(CB1)親和性インシリコ予測. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス.* 2025; 56(5): 408.

### 2. 学会発表

- 1) 船田正彦, 池上大吾, 富山健一「米国におけるオピオイド乱用・依存問題の現状」日本薬学会 第145年会 (福岡, 2025年3月)
- 2) 船田正彦. 改正大麻取締法の現状:大麻の医療応用と濫用問題の狭間で. 特別講演 2. 第18回日本緩和医療薬学会年会 (千葉、

2025.6.21.)

(福岡、2025年3月)

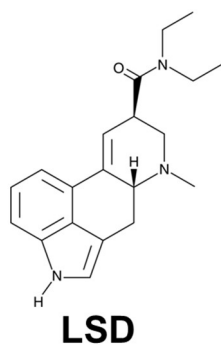
- 3) 船田正彦. 米国における大麻規制の変化と社会的影響. 教育講演. 日本法中毒学会 第44年会(山口、2025.6.28.)
- 4) 船田正彦. 大麻取締法改正の背景と現状. シンポジウム: 改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第146年会(大阪、2026.3.27)
- 5) 富山健一、船田正彦. 海外の大麻規制と医療応用の展開-米国を中心とした現状と課題. シンポジウム: 改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第146年会(大阪、2026.3.27)
- 6) 曾川 甲子郎、細谷 龍一郎、池上 大悟、加藤 英明、船田 正彦. カンナビジオールの医療応用と細胞毒性評価. シンポジウム: 改正大麻取締法の現状と今後の課題. 日本薬学会 第146年会(大阪、2026.3.27)
- 7) 富山健一、船田正彦: 新規合成オピオイド nitazene 系化合物の薬理学的特性の解析. 2025 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会(東京、2025.10.24).
- 8) Arita, S. Kikukawa, T. Tomizawa, M. Funada, K. Tomiyama, H. Tabata, K. Nakamura, T. Oshitari, H. Natsugari, H. Takahashi, Fentanyl-Type Antagonist of the  $\mu$ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality in the Active Conformation, International Narcotics Research Conference 2025, A41, Italy, July 2025
- 9) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する  $\mu$  オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 第23回次世代を担う有機化学シンポジウム. (愛知、2025年5月)
- 10) 有田浩暢, 菊川俊太郎, 富澤幸, 坂田遥佳, 西本瑞葉, 船田正彦, 富山健一, 橋本勝, 田坂友彦, 田畑英嗣, 中村佳代, 忍足鉄太, 夏苺英昭, 高橋秀依, フェンタニル骨格を有する  $\mu$  オピオイド受容体アンタゴニストの構造解析, 日本薬学会第145年会. 2025年3月,

#### 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

#### 健康危険情報

本事業成果は、危険ドラッグの細胞毒性および依存性に関する評価解析であり、結果はすべて健康危険情報に該当する。



<b>1V-LSD</b>		<b>LSD-A</b>	
<b>1T-LSD</b>		<b>LSD-B</b>	
<b>1cP-LSD</b>		<b>LSD-C</b>	

Fig.1. Chemical structure of LSD and LSD derivatives.

LSD (lysergic acid diethylamide)

LSD derivatives: 1V-LSD、1T-LSD、1cP-LSD、LSD-A、LSD-B、LSD-C

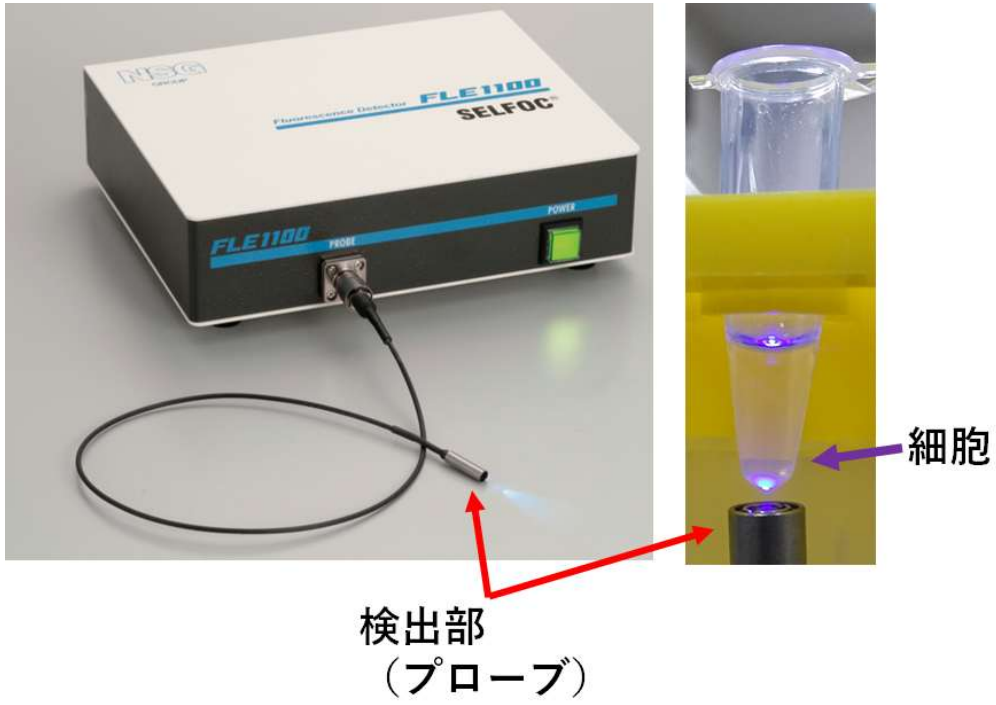


Fig.2. Compact fluorescence detector for mobile use using probes of optical fiber.

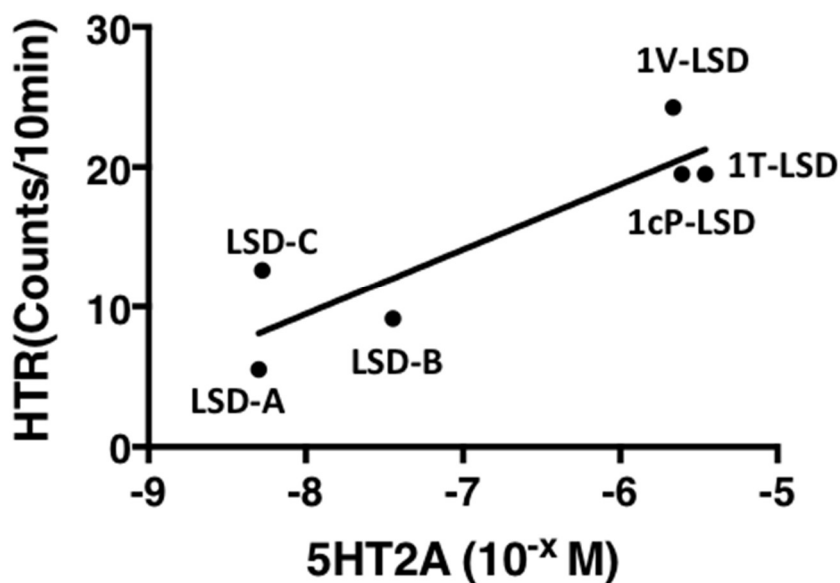


Fig.3. Correlation between head-twitch response (HTR) expression in LSD Derivatives and serotonin receptor activity intensity.

The head-twitch response (HTR) expression in LSD derivatives was measured using a magnetometer. After administering an LSD derivative (3 mg/kg, i.p.) to mice, the number of HTR expressions was measured over a 10-minute period. Effects of LSD derivatives (1V-LSD, 1T-LSD, 1cP-LSD, LSD-A, LSD-B, LSD-C) on intracellular Ca<sup>2+</sup> levels in CHO-5HT<sub>2A</sub>-GCaMP cells. Changes in intracellular Ca<sup>2+</sup> levels were detected as changes in fluorescence in the Flexstation 3. Each column represents the mean with S.E.M. of three independent experiments.

\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs Veh-treated group.

Table 1 Comparison of effects of LSD derivatives

	HTR(10min)	5HT2A(M)	小型蛍光検出器 (F. I.)
LSD-A	5.5	5.04E-09	○
LSD-B	9.125	3.58E-08	○
LSD-C	12.625	5.29E-09	○
1cP-LSD	19.5	3.476E-06	○
1T-LSD	19.5	2.464E-06	○
1V-LSD	24.25	2.175E-06	○

a)据え置き型蛍光検出器 (Stationary fluorescence detector)

b)小型蛍光検出器 (Miniaturized fluorescence detector)

F.I.: Fluorescence intensity