

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)
指定薬物の指定に係る試験法の評価検証に資する研究

分担研究報告書

幻覚発現薬による行動パターン解析：再現性と用量反応性

分担研究者：北中純一 兵庫医科大学 薬学部

【研究要旨】

グルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファン（幻覚発現薬の一つ）を投与されたマウスで認められる異常行動は、首振り、前肢洗顔行動、伏臥位、後肢引っ掻き行動であった。そのうち再現性・用量反応性が認められる異常行動は伏臥位であった。この成績は、セロトニン 5-HT2A 受容体作動薬 1-(4-iodo-2,5- di-methoxyphenyl)propan-2-amine 塩酸塩 (DOI)や κ オピオイド受容体作動薬 U-50,488H を投与されたマウスでの結果と同様であった。伏臥位に着目した場合 DOI をマウスに一日一回、一週間の連続投与し、11 日間休薬後、DOI を刺繍投与すると、伏臥位の発現が増強傾向を示した。伏臥位は、一般的な睡眠姿勢とは明らかに異なり、簡便に観察できるうえ、再現性と用量反応性が認められる行動であり、幻覚発現薬をマウスに投与した場合の危険度を客観的に評価できる系となり得る。

A. 研究目的

幻覚発現薬を一度投与した場合、5-HT2A 受容体作動薬、1-(4-iodo-2,5- di-methoxyphenyl)propan-2-amine 塩酸塩 (DOI) や κ オピオイド受容体作動薬 U-50,488H は、それぞれ特有の異常行動を発現、あるいは同一の異常行動を呈することがある (1)。その中で首振り行動は、古くから幻覚発現薬をマウスに投与したときの行動として報告されてきた (2)。その中で、「伏臥位」は用量反応性と再現性において両薬物で等しく認めら

れる異常行動であり、幻覚作用の評価に有望な異常行動といえる。

単一の受容体たんぱく質に幻覚発現薬が結合することで異常行動が発現すると仮定すると、投与する幻覚剤の用量や頻度に依存して、行動の変化、特に異常行動は増悪することが想定される。その異常は、連続投与後の休薬期間によって発現強度が大きくなることが予想される。

本研究では、グルタミン酸 NMDA 受容体拮抗薬デキストロメトルファンを一度投与した場合のマウスの異常行動を詳細に検討

し、DOIやU-50,488H投与の場合と比較した。また、連続投与後に11日間の休薬期間を設けて、改めてDOI単回投与すると、退薬症状が認められるか、あるいは発現強度に変化があるかを検討して、幻覚発現薬DOIの生体作用を追求した。

B. 研究方法

ICR系雄性マウス（日本エスエルシー㈱；実験時11-13週齢）に対して、生理食塩水に希釈したデキストロメトルファン（0, 1, 3, 10, 30, 50 mg/kg）を一回投与し、直ちに観察用アクリルボックス（30×30×35 cm高；床面に約25 g分の木くず）に戻した。行動観察および運動量の自動測定（Supermex®センサ、室町機械製）を行った。行動観察は、投与薬物が知らされていない熟練した2名の観察者によって行われた。DOIによる特異的な行動の観察項目は、伏臥位（Prone position）のほか、簡便に観察データが取得できる前肢洗顔行動（Preening）、後肢引っ掻き行動（scratching）、首振り（Head-twitching）とし、5分刻みで記録した。

（観察のポイント）

Prone position（腹臥位）：うつぶせの体位で前肢を前に出し、腹ばいになった体勢のこと

後肢引っ掻き行動（scratching）：単独で発現した場合後肢引っ掻き行動と判断する。一方、後肢引っ掻き行動に合わせて、前肢洗顔行動や、躯体や尾を舐めるなどの行動が入れ替わり連続して発現するときは、毛繕い（Grooming）と判断した。

次に、DOIを連続投与した場合の伏臥位の

発現程度について、マウスに対して一日一回1.0 mg/kg DOIを7日間腹腔内投与し、その後11日間の休薬期間を設けた。最後に1.0 mg/kg DOIを投与して直ちに1時間目視観察を行ったのち、高架式十字迷路試験や尾懸垂試験を実施した。

（倫理面への配慮）兵庫医科大学動物実験委員会の承認を得た（承認課題第24-005A, 24-006A, 24-024A）。「動物実験に関する日本薬理学会指針」ならびに「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」（日本学術会議、2006年6月1日）および兵庫医科大学動物実験規程を遵守した。動物逃避防止を徹底し実験動物に苦痛を与えないよう最大限配慮を行い、人道的エンドポイントを十分配慮のうえ安全対策を講じて、承認を受けた実験室でのみ実施した。

C. 研究結果

デキストロメトルファンの単回投与によって、特異な行動観察記録のうち、伏臥位および後肢引っ掻き行動については用量反応性が認められた（図1）。一方で、前肢旋回行動や首振りに用量反応性は無かった（図2）。幻覚発現薬が結合する受容体がそれぞれ異なる3種類の幻覚発現薬DOI, U-50,488H, デキストロメトルファンで認められる異常行動を比較したものが表1である。伏臥位が3種類の幻覚発現薬に共通の異常行動であることを示している。

DOIの連続投与において、連続投与期間の最終日にDOI投与後に伏臥位の発現程度が増加傾向を占めた（図3）。しかし高架式十字

迷路テストや尾懸垂テストでは行動変化は認められなかった (data not shown)。

特異的な行動の観察項目についてそのほかの口周りの行動、立ち上がりについては、DOI 連続投与はその後の DOI 作用に影響しなかった。

D. 考察

簡便な体制に基づく行動観察によって、再現性の良い幻覚発現薬の評価指標が強く望まれている。その観点から、睡眠姿勢とも一線を画する伏臥位を評価指標とすることは他の異常行動と明確に区別することが出来て実施しやすい。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、伏臥位が DOI によって誘発される主たる幻覚様作用であることを想起させ、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ることで、異常行動の強度変化を定量化して、その危険度を推測することが可能となることを示唆する。

E. 結論

DOI、U-50,488H、デキストロメトルファン
の単回投与によって、伏臥位発現はいずれも用量反応性および再現性が認められた。幻覚発現薬の標的となる受容体の種類に寄らず、同一の行動指標が再現性良く確認された。その伏臥位を引き起こす DOI 連続投与は、その後の DOI 投与後の運動量変化や mood (不安や抑うつ) に影響を与えなかったが、発現強

度が強くなる傾向を示した。このことは、概して幻覚発現薬が作用して伏臥位を引き起こすメカニズムが、ヒトにおいて DOI 誘発幻覚作用を表現すると考えられるマウスの代表的行動ととらえてよいと思われるので、今後幻覚発現薬危険度をより明確に予測できる行動観察体制を考えてゆきたい。

F. 参考文献

- (1) Halberstadt A.L. & Geyer M.A. Effect of hallucinogens on unconditioned behavior. *Curr Top Behav. Neurosci.* **36**, 159-199 (2018).
- (2) Canal C.E. & Morgan D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal.* **4(7-8)**, 556-76 (2012)

研究発表

論文発表

- (1) Matsuda K., Kitanaka N., Hall F.S., Hamana T., Nakai M., Yuze S., Tomita K., Igarashi K., Sato T., Uhl G.R. & Kitanaka J. Pretreatment with LY2090314, a potent glycogen synthase kinase-3 inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotyped behavior but not hyperlocomotion in mice. *Behav. Pharmacol.* **36(8)**579-587 (2025)
- (2) Hamana T., Kitanaka N., Hall F.S., Amagata K., Matsuda K., Morita C., Nakai M., Niki R., Yuze S., Tomita K., Igarashi K., Sato T., Uhl G.R. & Kitanaka J.: Wortmannin, a potent

phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, suppresses methamphetamine-induced stereotypy and hyperlocomotion in mice. *Behav. Pharmacol.* **37**, 97-106 (2026)

学会発表

1. 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. 実験的モルヒネ主作用および副作用への選択的GSK3 阻害薬の効果. 第 18 回日本緩和医療薬学会 2025.6.20-22 (千葉)
2. 三好愛梨奈、北中順恵、松尾萌絵、三好絢貴子、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、湯瀬祥、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. マウスにおける幻覚剤 DOI 単回投与によって引き起こされる異常行動に対する大防風湯の効果. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
3. 三好絢貴子、北中順恵、松尾萌絵、三好愛梨奈、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、濱名貴大、仲井聖典、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、北中純一. マウスにおけるモルヒネ単回投与による Straub の挙尾反応及び鎮痛作用に対する PI3K 阻害薬 pictilisib の効果. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
4. 松尾萌絵、北中順恵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、服巻里佳、上田紫暉、山本ひとみ、松田健太郎、小林千紗、富田和男、五十嵐健人、佐藤友昭、中尾周平、北中純一. プロテインホスファターゼ 2A 阻害薬 LB-100 による覚せい剤誘発常同行動の抑制. 第 99 回日本薬理学会年会

2026.3.16-18 (仙台)

5. 村上風沙、北中順恵、松尾萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、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、北中純一. デキストロメトルファンを単回投与することにより誘発される異常行動の特徴について. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
6. 北中順恵、松田萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、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、北中純一. 幻覚剤 DOI を連続投与したマウスでは、退薬症状としての伏臥位が強く発現する傾向にある. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
7. 北中純一、北中順恵、富田和男、五十嵐健人、松田萌絵、三好絢貴子、三好愛梨奈、村上風沙、佐藤友昭. マウスにおける銀ナノ粒子前処置によるメタンフェタミン誘導過運動の選択的抑制. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)
- (1) 富田和男、戸澤紗圭、五十嵐健人、桑原義和、北中純一、北中順恵、田中康一、栗政明弘、佐藤友昭. 大柴胡湯はミトコンドリア機能を回復させ、歯周病菌由来 LPS による炎症を抑制する. 第 99 回日本薬理学会年会 2026.3.16-18 (仙台)

知的財産権の出願・登録情報

特になし

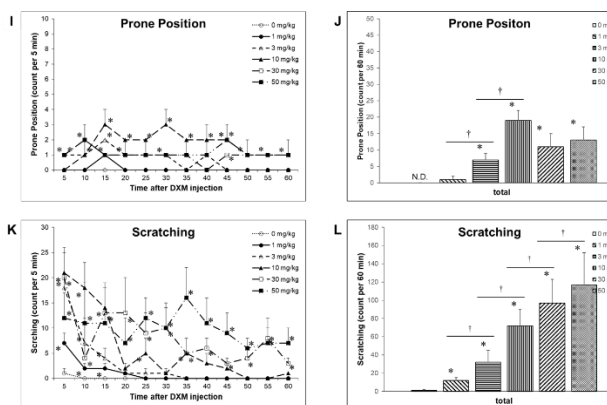


Fig. 1 デキストロメトルファンを単回投与したとき、用量反応性が認められる行動

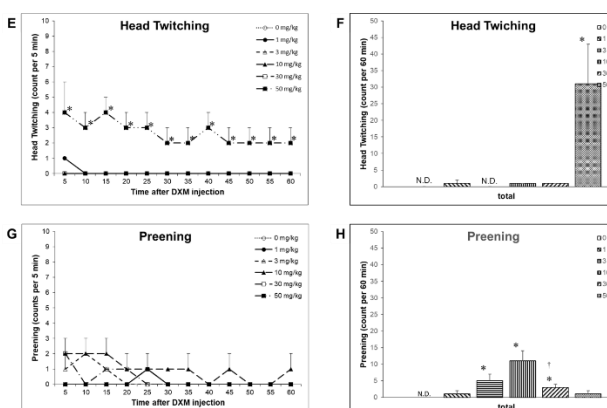


Fig. 2 デキストロメトルファンを単回投与したとき、用量反応性が認められなかった行動

表1 3種類の幻覚発現薬に共通する、あるいは特異的な行動

Variations in drug-induced abnormal behavior

	U-50,488H	DOI	DXM
Locomotion	±	+	±
Rearing	+	Not Tested	±
Jumping	+	±	±
Freezing	+	N.D.	±
Head Twitching	±	+	+
Preening	N.D.	+	+
Prone Position	+	+	+
Scratching	N.D.	+	+

N.D.=Not detected.

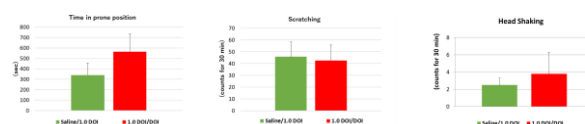


Fig. 3. DOI 連続投与による代表的な異常行動（左から伏臥位、後肢引っ掻き行動、首振り）の発現