

薬物の有害作用を評価する

依存性薬物研究室 室長 船田 正彦

(1) 精神依存性の評価法

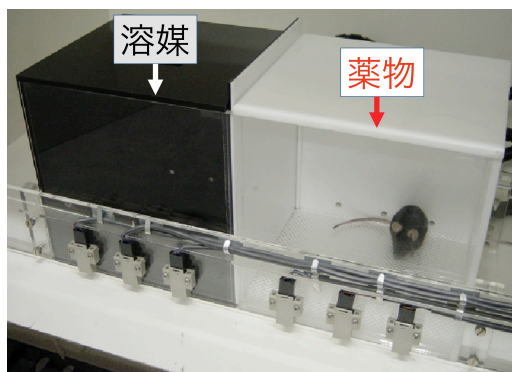
危険ドラッグを含む製品が流通しており、その乱用は社会問題となっている。危険ドラッグは、法規制をかいくぐる化学物質であり、その依存性や毒性等の有害作用については、迅速に評価し適切な規制を施す必要がある。同様に、医薬品の開発において、中枢神経系に作用する薬物は原則として薬物依存性試験が義務付けられている。

こうした化学物質の法規制の迅速化、医薬品開発の効率化のために、簡便かつ精度の良い評価法が求められている。薬物依存性の本質は、精神依存であることから、精神依存性を評価する方法の確立は極めて重要である。現在、薬物依存性の評価に使用されている代表的な方法について概説する。

(a) 薬物自己投与方法：本法は、動物が自らの意思で「レバーを押す」ことにより薬物（薬液）を自由摂取させる技術であり、薬物の依存性評価においては、現在最も信頼性の高い方法として利用されている。動物の維持などは必ずしも容易ではなく、実際の実験を行うためには専門性の高い訓練が必要である。

(b) 条件付け場所嗜好性試験¹⁾

本法は操作が簡単であり、短時間で評価ができるため広く利用されている。実験には、白黒の2区画の実験箱を使用し、薬物投与による条件付けと、その後実施する試験試行から構成されている。



条件付けの方法としては、まず、薬物を動物に投与して、60分間白区画内に入れる。次の日には、生理食塩液を投与して黒区画内に60分間入れ、繰り返し6日間条

件付けを行う。7日目に試験試行として、動物には薬物も生理食塩液も投与せずに、白および黒区画を自由に移動できる環境にし、滞在時間を測定する。この評価方法を擬人的に捕らえると、薬物が依存性薬物であれば快感や多幸感が得られ、薬物を投与された動物は、その時入れられていた白区画の環境と快感等の効果が条件付けされると考えられている。したがって、薬物で条件付けした白区画の滞在時間が延長すれば、その薬物は、精神依存形成能を有する危険性があると判断できる。

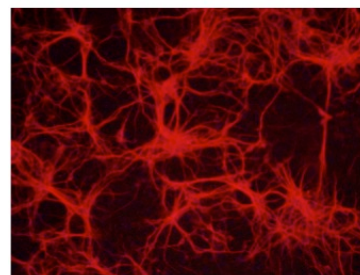
当研究部では、条件付け場所嗜好性試験により、合成カンナビノイドやカチノン系化合物と行った危険ドラッグをはじめ、有機溶剤の評価等にも応用しており、汎用性の高い手法である。

(2) 毒性評価法

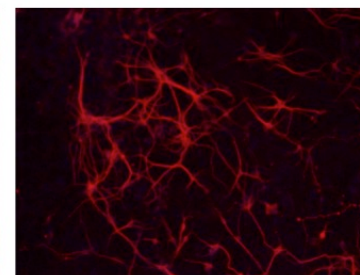
当研究部では、薬物の毒性評価については、培養細胞を利用した評価を実施している。危険ドラッグ等のように数多くの種類の薬物を検討する場合、培養細胞による解析は、迅速かつ高感度であり、有効である。

脳初代神経培養細胞を利用する方法や特定のタンパク質が発現している樹立安定細胞などを利用することで、迅速かつ高感度検出が可能になる。当研究部では、合成カンナビノイド細胞毒性を中心に、培養細胞による毒性評価を実施している^{2,3)}。

正常細胞



危険ドラッグで処理



参考文献

- 1) 船田正彦: 条件付け場所嗜好性試験による薬物報酬効果の評価: 基礎と応用. 日薬理誌. 126:10-16, 2005.
- 2) Tomiyama K., Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids found in "Spice" products: The role of cannabinoid receptors and the caspase cascade in the NG 108-15 cell line. Toxicol. Lett., 207:12-17, 2011.
- 3) Tomiyama K, Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death, Toxicol Appl Pharmacol. 274:17-23, 2014.