

課題番号：28-1

研究課題名：危険ドラッグの有害作用発現機序の解明と評価技術開発に関する研究

主任研究者：船田正彦（国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所）

分担研究者：栗原正明（国際医療福祉大学 薬学部）

橋本謙二（千葉大学 社会精神保健教育研究センター 病態解析研究部門）

三島健一（福岡大学 薬学部）

斎藤顕宜（国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所）

関口正幸（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所）

1 平成29年度の研究成果

危険ドラッグの精神症状を反映する異常行動、痙攣、恐怖記憶を対象として、危険ドラッグ有害作用の評価法確立並びに発現機序に関する検討を実施した。

合成カンナビノイド：マウス思春期モデルにおける合成カンナビノイドの投与が、成人期の行動（覚せい剤投与による感受性）に影響を与えること、また側坐核における脳由来神経栄養因子(BDNF)-TrkB系が亢進している事を見出した。TrkB拮抗薬ANA-12の投与は、合成カンナビノイド投与による覚せい剤投与後の運動量亢進を有意に抑制した。以上の結果からTrkB拮抗薬は、これらの障害の治療薬として有用であることが示唆された(橋本)。カンナビノイドCB1受容体リガンドとして研究に使用される合成カンナビノイドが聴覚性恐怖記憶と光遺伝学的に単離された聴覚野→扁桃体シナプス伝達に対して強い修飾作用を持たないことを見出した(関口)。

カチノン系化合物：MDB-C4をマウス側坐核領域に還流させたところ、細胞外DA濃度は、選択的DA再取込み阻害薬に比べ、極めて高い上昇効果を示す事が明らかになった。従って、MDB-C4のDA動態への作用は、再取込み阻害作用以外の機序の存在が示唆された。

評価技術：行動薬理学的手法等による有害作用評価法を検討した。脳波を利用したマウス薬物誘発痙攣の評価システムを構築し、合成カンナビノイドによる痙攣発現の定量化を実現した(船田)。また、ラットの超音波発声に関する研究を行い、大麻成分THCを投与したラットが空気刺激に対し、過剰に反応することを明らかにした(三島)。コンピュータシミュレーションにより、カンナビノイドCB2受容体のホモロジーモデリングを行った。CB2の構造に

基づいたジフェニル誘導体リガンドの設計を行った(栗原)。

2 平成30年度の研究計画と期待される研究成果

合成カンナビノイドにおいては、覚せい剤の感受性亢進、痙攣、恐怖記憶についてマイクロダイアリス法、電気生理学的手法により脳内メカニズムを調べる。また、合成カンナビノイドの有害作用検出法開発の一環として、生体外環境からの刺激に対する応答時の超音波発声に与える影響を測定する。さらに、CB2選択的リガンド合成を行い、その有害作用を検討する。

カチノン系化合物においては、側坐核領域におけるDA動態作用機序を詳細に明らかにする。

本研究では、薬物処置による精神症状を反映する異常行動、痙攣、恐怖記憶を対象として、発現機序に基づく危険ドラッグ有害作用の評価法の確立が期待される。

3 行政施策への貢献度

合成カンナビノイドおよび大麻乱用による健康被害の発生について、危険性に関する科学的な証拠が蓄積される。特に、思春期における大麻使用は、青年期以降の精神病発症につながる可能性があり、本研究成果は、大麻関連精神疾患の予防および薬物乱用防止を後押しする研究である。また、集積される危険ドラッグのデータは規制等に活用できるため、行政政策に大きく貢献できる。

4 研究発表

Funada M, Takebayashi-Ohsawa M.: Toxicol Appl Pharmacol. 338 :1-8 (2018).