

課題番号：28-1

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）、橋本謙二（千葉大学）、三島健一（福岡大学）、関口正幸（国立精神・神経医療研究センター神経研究所）

1 研究目的

本研究は、「危険ドラッグによる有害作用の発現メカニズム」と「有害作用の予測に関する効率的な評価技術の開発」を目的としている。具体的な危険ドラッグとしては、最大の流通量が確認された合成カンナビノイドにターゲットを絞って研究を進める。

合成カンナビノイド処置により薬物依存形成、行動異常、条件性恐怖記憶について各種実験動物モデルを作製し、脳内神経回路、機能タンパク質、神経伝達物質の変化を解析する。また、評価技術に関する研究として、合成カンナビノイドによる行動変化や生体シグナル変化、脳内および末梢血液における生体成分の変動を全身レベルで解析し、危険ドラッグの危険性予測および検出のための生体マーカー検索を実施する。

本研究を通じて、危険ドラッグとして流通している合成カンナビノイドの作用発現の分子基盤に基づいた乱用危険性等の有害作用を評価する総合システムの確立を目指す。

2 研究方法

カンナビノイド受容体作用薬および拮抗薬について、動物実験および細胞による実験を実施し、有効作用および有害作用について検討した。すべての実験はNCNP および各分担研究施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

3 研究結果及び考察

合成カンナビノイド：船田らは、合成カン

ナビノイド、PINACA、ABC、UR-144 および 5F-ADB について conditioned place preference (CPP)法により精神依存性および CB1 受容体発現細胞株 CHO-CB1 細胞を利用して毒性を解析した。合成カンナビノイドは CPP を示し、精神依存形成能を有することが明らかになった。また、薬物添加 5 時間後の CHO-CB1 細胞生存率は有意に低下し、細胞毒性の発現が確認された。本研究により、PINACA、ABC、UR-144 および 5F-ADB は精神依存性および細胞毒性を惹起することから、乱用することにより重篤な健康被害の発生が危惧される。本研究の危険ドラッグに関する機能評価から、その作用強度を解析する評価システムは、危険ドラッグの有害作用発現の迅速な評価法として有用であり、得られる科学データは規制根拠として活用できると考えられる。橋本らは、合成カンナビノイドの慢性投与モデルマウスにおいて、覚せい剤による中枢興奮作用の発現が増強されることを明らかにした。本動物モデルでは、側坐核において、BDNF-TrkB シグナルが亢進していることを見出した。また、この効果は TrkB 拮抗薬 ANA-12 により抑制されることから、危険ドラッグの異常行動に対する治療薬としての可能性を見出した。関口らは、扁桃体シナプス伝達に対する合成カンナビノイドの影響を検討した。恐怖記憶の形成に重要な役割を果たす扁桃体基底外側核錐体ニューロンにおいて、合成カンナビノイドである WIN55,212-2 は興奮性シナプス後電流を用

量依存性に抑制した。合成カンナビノイドは、恐怖神経回路の活動に影響を与える事から、不安症等の精神疾患の発症に関与する可能性が示された。本研究成果を通じ、合成カンナビノイド 4 種が麻薬として規制に至った。

評価技術：栗原らは、コンピュータシミュレーションを利用し、CB1 の X 線構造を基にホモロジーモデリングにより CB2 の 3 次元構造の構築を行い、構築 CB2 モデルにて CB2 に結合するリガンドの設計解析が可能であることを明らかにした。本 CB2 モデルを利用することで、新規の CB2 リガンドの創製が可能になると期待される。三島らは、成熟ラットが発声する超音波と情動の変化の関連性について検討した。電気刺激直後の 5 分間、ラットの超音波発声は電流強度依存的に増加した。このとき、ラットの超音波発声は 22kHz 付近に集中していた。一方で、電気刺激を与えなかったラットには 22kHz 付近の超音波発声は認められなかった。また、大麻成分である THC は空気刺激後のラットの 22kHz 帯の超音波の発声回数を有意に増加させた。ラットの嫌悪刺激の検出に特定の生体シグナルを利用できることが確認された。嫌悪刺激によって生じた情動の変化はラットの 22kHz の超音波発声に反映されることが示唆された。

4 結論

合成カンナビノイドの有害作用評価システムおよび検出システムを構築した。

5 研究発表

口頭発表 20 件、論文発表 10 本

1. Funada, M, Takebayashi-Ohsawa M.: Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1

receptors and glutamatergic transmission. *Toxicol Appl Pharmacol.* 338, 1-8, 2017.

2. Egashira, N. et al.: Role of vasopressin V1a receptor in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced cataleptic immobilization in mice. *Psychopharmacology* 234, 3475-3483, 2017.

3. Yamada D et al.: Common hepatic branch of vagus nerve-dependent expression of immediate early genes in the mouse brain by intraportal L-arginine: comparison with cholecystokinin-8. *Front Neurosci.* 11, 366-369, 2017.

4. K. Okitsu, T. et al.: Development of a small hybrid molecule that mediates degradation of His-tag fused proteins. *J Med Chem.* 61, 576-582, 2017.

6 知的所有権の出願・取得状況

なし

7 自己評価

1) 達成度について：当初の目標を達成した。

2) 学術的、国際的、社会的意義について：合成カンナビノイドの有害作用評価システムを構築した。また、得られた研究成果については、国内外での学会会議および国際的学術誌にて発表した。

3) 行政的意義について：薬物取り締まり等の関連行政機関へ危険ドラッグの規制根拠として、有害作用に関する情報提供を行った。

4) その他特記すべき事項について：危険ドラッグおよび大麻の有害作用について、新聞やテレビニュースなどへ情報を提供し、国民への薬物乱用防止に係る啓発活動を行った。