

令和元年6月16日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09218

研究課題名(和文) 横紋筋融解を引き起こす危険ドラッグに関する網羅的研究

研究課題名(英文) Exhaustive study on dangerous drugs causing rhabdomyolysis

研究代表者

前田 秀将 (Maeda, Hideyuki)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：60407963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：危険ドラッグは幻覚や異常行動から、危険運転や突然死を惹起し、社会問題化している。初年度はSDラットに合成性カンナビノイド(CB)系薬物であるMDMB-CHIMICAを投与し、その生理学的変化(血圧、脈拍、体温)、血液生化学的検査、組織学的検査を行い観察した。また、危険ドラッグ成分である25B-NBOMeにおいてはゼブラフィッシュにおいて骨格筋の破綻を確認した。これらについて学会発表および論文報告した。最終年度においてはMDMB-CHIMICAにおいて異常行動をすることを突き止め学会発表および論文報告した。そしてゼブラフィッシュにおいても刺激反応における行動異常について分析し論文投稿準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

危険ドラッグがもたらす異常行動や生理学的な反応、解剖学的変化を分析し、その機序を解明することで危険性やその治療への応用が期待できる。また、危険ドラッグはどんどん新しく開発されてしまうので行動異常はそのスクリーニングシステムに応用できる可能性がある。未知の危険ドラッグやそのほかの薬物があつたときにその薬剤が生体に及ぼす影響を分析し、その薬剤の危険性や危険性のある濃度が推定することが可能になると考えらる。

研究成果の概要(英文)：Designers drugs are causing social problems by causing dangerous driving and sudden death from hallucinations and abnormal behavior. In the first year, SDrats were treated with synthetic cannabinoid (CB) drug MDMB-CHIMICA, and its physiological changes (blood pressure, pulse, body temperature), blood biochemistry, and histologic examination were performed. In addition, in 25B-NBOMe, which is a dangerous drug component, disruption of skeletal muscle was confirmed in zebrafish. The conference presentation and the paper were reported about these. In the final year, we identified anomalous behavior in MDMB-CHIMICA and reported on the conference presentation and dissertation. And also in zebrafish, it analyzes about the behavioral abnormality in the stimulus response and is preparing the paper contribution.

研究分野：法医学分野

キーワード：危険ドラッグ カンナビノイド カチノン 行動異常 光刺激 ゼブラフィッシュ ラット 横紋筋融解症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

危険ドラッグの中でカンナビノイド(CB)と構造が類似した化合物が次々に合成され、幻覚や異常行動から危険運転や突然死を惹起し社会問題化されている。本研究の前段階として合成CB系薬物の1つであるMDMB-CHIMICAをラットに投与し、その生理学的変化(血圧、脈拍、体温)、血液生化学的検査、組織学的検査および行動を観察した。またCB受容体(CB1およびCB2)のアンタゴニストを投与し同様に観察した。その結果、MDMB-CHIMICA投与後、顕著な除脈が認められた。これらはCB1レセプターアンタゴニストがCB2レセプターアンタゴニストより強く抑制していることを示す。行動観察において投与後約5分間はカタレプシー様に無動となり、その後小刺激によって四肢伸展しながら駆けまわるなどの異常行動が観察された。これらの行動異常のメカニズムを分析することによって薬剤の危険性、また、複数薬剤の相互・相乗作用について分析することと、未知の薬剤のスクリーニングシステムの確立を目指す。

2. 研究の目的

MDMB-CHIMICAをラットに投与することによって血圧・脈拍等の生理学的変化、また、行動異常を観察し可視的に測定することができた。そこで、安価で小さいながら、生体で横紋筋組織異常を観察でき、同時・多数・迅速な薬毒物検出が可能なゼブラフィッシュ(ZF)を用いて筋組織異常の他、生理学的変化、行動異常を観察し分析する。また、未知の薬剤におけるスクリーニングシステムの構築を目的とする。

3. 研究の方法

SDラット:6週齢ラットに1%セボフルランで麻酔をかけ薬剤を腹腔内投与。投与前、投与直後、5分おきに30分まで血圧、脈拍を測定。また、独自で制作した観察箱に入れ上方から行動観察をビデオカメラで動画撮影し分析した。また、ZFでスクリーニング後、その薬剤をラットに投与し血液生化学検査及び生体サンプルを分析する。

ゼブラフィッシュ:野生型ZFを交配し、受精卵を入手。28にセットしたインキュベーターで孵化させ、生後4日目に96穴プラスチックプレートに各1匹ずつZFの稚魚を入れる。コントロールの他、薬剤溶媒および濃度を振った薬剤を投与し、30分孵化させたのち、ダニオビジョン®(行動解析装置)にセットし、光刺激または打撃刺激を加え観察する。

4. 研究成果

初年度はSDラットに合成性カンナビノイド(CB)系薬物であるMDMB-CHIMICAを投与し、その生理学的変化(血圧、脈拍、体温)、血液生化学的検査、組織学的検査を行い観察した。また、危険ドラッグ成分である25B-NBOMeにおいてはゼブラフィッシュにおいて骨格筋の破綻を確認した。ラットにおいては薬剤投与後約5分間カタレプシー様の状態となり無動となるが小刺激を与えると“ころげまわる”異常行動をとることが観察された。これを可視化し、カンナビノイドのアンタゴニストCB1およびCB2を用いその行動異常への影響を調べた。MDMB-CHIMICAはCB1レセプターに優位に働いていることが分かった。これについて論文作成した。また、ゼブラフィッシュにおいては法医学実務において横紋筋融解が発症し死亡した事例を経験し、その時使用していた25B-NBOMeをZFに投与したところ横紋筋の融解を観察することができた。これにおいても論文報告をしている。

また、横紋筋融解を起こすと思われる危険ドラッグにおいて薬剤濃度によってZFの行動変化が観察された。また光刺激を加えることで薬剤の各濃度において行動に顕著な変化を認めることができた。横紋筋融解においてはZFを用い危険ドラッグ成分25B-NBOMeにて横紋筋融解を観察できたがラットにおいては観察できなかった。現在その行動とメカニズムについて引き続き検討中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

- 1)Maeda H, Nagashima E, et. al., MDMB-CHIMICA induces thrashing behavior, bradycardia, and slow pressor response in a CB1- and CB2-receptor-dependent manner in conscious rats. *Forensic Toxicol.* 2018 Feb 1
- 2)Maeda H, Kikura-Hanajiri R, et. al., AB-CHMINACA-induced sudden death from non-cardiogenic pulmonary edema *Clinical Toxicology.* 2018 Vol.56, Page 143-145
- 3)Kawahara G, Maeda H, et. al., The psychoactive drug 25B-NBOMe recapitulates rhabdomyolysis in zebrafish larvae *Forensic Toxicol.* 2017 April 6; 1-7

〔学会発表〕(計10件)

- 1)蓮見昭洋 前田秀将他,ゼブラフィッシュモデルによるハロペリドール誘導型カタレプシーの検証及び、カンナビジオール介入による行動への影響 第87回日本法医学会学術関東地方集会 2018.11 (東京)
- 2)川原玄理 前田秀将他, 麻薬成分25D-NBOMeを用いた横紋筋融解症ゼブラフィッシュモデ

ル 第 181 回東京医科大学医学会総会ポスター発表 2018.6 (東京)

- 3)Yoshida KI, Maeda H, et. al., A new psychoactive designer drug 2-(4-Bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-N-Benzyl-substituted phenethylamine (25B-NBOMe) induces rhabdomyolysis in zebrafish: A new mode for rhabdomyolysis and serotonin syndrome, 10th International Symposium Advances in Legal Medicine (ISALM) 2017.9 (ドイツ)
- 4)Yoshida KI, Maeda H, et. al., A case of fatal intoxication due to the new designer drug 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine (25B-NBOMe), 10th International Symposium Advances in Legal Medicine (ISALM) 2017.9 (ドイツ)
- 5)川原玄理 前田秀将他 麻薬成分 25B-NBOMe はゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する, 日本筋学会第3回学術集会 2017.08 (東京)
- 6)川原玄理 前田秀将他 25B-NBOMe 投与による横紋筋融解症モデルフィッシュ, 第179回東京医科大学医学会総会 2017.06 (東京)
- 7)前田秀将 永嶋瑛利香他合成カンナビノイド系薬物 MDMB-CHMICA は、ラットに徐脈・昇圧作用と行動異常を惹起する、日本法中毒学会 第36年会 2017.05 (東京)
- 8)吉田謙一 前田秀将他 25B-NBOMe はゼブラフィッシュに横紋筋融解症を惹起する, 日本法中毒学会 第36年会 2017.05 (東京)
- 9)Nagashima E, Maeda H, et. al., Cannabinoid-induced Bradycardia in Rats Is Mediated by CB1 Cannabinoid Receptors 第178回東京医科大学医学会総会 2016.11 (東京)
- 10)永嶋瑛利香 前田秀将他カンナビノイド系危険ドラッグ(MDMB-CHMICA)に誘導される毒性・病態に関する研究 第85回日本法医学会学術関東地方集会 2016.10 (神奈川)

〔図書〕(計 1件)

- 1)吉田謙一 前田秀将 INTENSIVIST Vol.9 No.3 2017 (特集:中毒) 2017.8 分著

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 吉田 謙一

ローマ字氏名: Ken-ichi Yoshida

所属研究機関名: 東京医科大学

部局名: 医学部

職名: 主任教授

研究者番号(8桁): 40166947

研究分担者氏名: 川原 玄理

ローマ字氏名：Genri Kawahara
所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：准教授
研究者番号（8桁）：40743331

研究分担者氏名：林 由起子
ローマ字氏名：Yukiko Hayashi
所属研究機関名：東京医科大学
部局名：医学部
職名：主任教授
研究者番号（8桁）：50238135

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。