

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15182

研究課題名(和文)危険ドラッグの神経メカニズムに関する研究

研究課題名(英文)A study on the neural mechanisms of illegal drugs

研究代表者

金子 周司 (KANEKO, SHUJI)

京都大学・薬学研究科・教授

研究者番号：60177516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、危険ドラッグとして我が国で蔓延した合成カンナビノイドの一種5F-ADBはカンナビノイドCB1受容体に対する強い親和性を示す一方、パニックなどの精神神経症状、頻脈などの心血管系症状を起こす。本研究では5F-ADBがドパミン・セロトニン神経機構に与える影響について検討した。急性単離中脳冠状切片において5F-ADB(1 $\mu$ M)はドパミン神経の自発発火頻度を有意に増加させCB1受容体遮断薬の存在下ではその増加作用は消失した。一方で縫線核セロトニン神経の自発発火頻度に関しては5F-ADBは影響を与えなかった。以上より5F-ADBはセロトニン神経活動に対して直接的な影響を示さないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：5F-ADB is the most potent synthetic cannabinoids and elicits severe psychotic symptoms in humans, sometimes causing death. To investigate the neuronal mechanisms underlying its toxicity, we examined the effects of 5F-ADB on midbrain dopaminergic and serotonergic systems, which modulate various basic brain functions such as those in reward-related behavior. 5F-ADB-induced changes in spontaneous firing activity of dopaminergic and serotonergic neurons were recorded by ex vivo electrophysiological techniques. In dopaminergic neurons, 5F-ADB (1  $\mu$ M) significantly increased the spontaneous firing rate, while the same concentration of 5F-ADB failed to activate dopaminergic neurons in the presence of the CB1 antagonist AM251 (1  $\mu$ M). However, 5F-ADB did not affect serotonergic-neuron activity. These results suggest that 5F-ADB activates local CB1 receptors and potentiates midbrain dopaminergic systems with no direct effects on midbrain serotonergic systems.

研究分野：薬理学

キーワード：薬物依存 薬剤感受性

### 1. 研究開始当初の背景

我が国において 2012 年頃から急速に蔓延し始めた危険ドラッグは、化学構造的には大麻類似のカンナビノイドや覚せい剤類似のカチノン系化合物といった既存の依存性薬物の範疇に属するにもかかわらず、従来から知られている違法薬物と比べて一部は並外れて強力かつ迅速な有害作用をもたらす結果、多くの予期せぬ自動車事故や健康被害をもたらしている。

申請者は 2012 年より全国の都道府県警察および検察の求めに応じて、これら危険ドラッグが関与した事件について、その化合物の作用に関連する専門的情報を 100 件以上にわたってアドバイスしてきた経験をもつが、事故を引き起こす化合物は薬理学的に見て「教科書的な」メカニズムでは説明できない作用をもつことに気づいた。例えば 1 分以内に起こる一過性の前向き健忘とカタレプシー、血圧上昇を伴わない頻拍、心停止・呼吸停止や横紋筋融解症をもたらす異常興奮、大麻より遙かに強い精神依存性など、数多くの未解明な薬理現象がその危険性の本質である。

しかしながら現在のところ、国際的に見ても危険ドラッグの急性および慢性作用メカニズムに関して詳細な薬理学的研究はほとんど行われていない。このことが、規制の科学的根拠や適切な治療法の欠如といった深刻な社会問題を引き起こしている。

### 2. 研究の目的

吸引により自動車事故や健康被害を誘発する危険ドラッグは、人類歴史上かつてないほど強力な精神毒であるが、その作用機序は明らかにされていない。本研究は、その中枢作用点と想定される腹側被蓋野および黒質ドパミン (DA) 神経、縫線核セロトニン (5-HT) 神経、青斑核ノルアドレナリン (NA) 神経、さらに脊髄前角運動神経に焦点をあて、ウイルスベクターによる特異的蛍光標識と電気生理学的測定を組み合わせ、急性および慢性の作用メカニズムを詳細に解明する。さらに、多点平面電極システムを用いて、簡便な作用定量法を開発する。これらの成果は、健康被害を最小限に食い止める方策の創出と、今後も次々に現れると考えられる違法薬物の規制に対する迅速かつ適切な科学的根拠を提供する。

### 3. 研究の方法

新鮮脳脊髄切片を用いたモノアミン神経からの電氣的記録あるいは光学的記録と、培養脳切片を用いたモノアミン神経系への各種の影響について、強力な毒性をもつ合成カンナビノイドの作用を検出し、その背後にあるメカニズムを各種阻害薬などの作用から大まかに浮かび上がらせた。このとき、特定の神経系からの記録を容易にするため、ウイルスベクターによる蛍光標識を行った。

### 4. 研究成果

近年、危険ドラッグとして認知され、我が国で蔓延した合成カンナビノイドの一種、N-[[1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-3-methyl-D-valine methyl ester (5F-ADB) は古典的なカンナビノイド類とは全く異なる indazole 骨格を持つ化合物で、カンナビノイド受容体に対する強い親和性を示すことが判明している。カンナビノイド類への依存が、脳内報酬系のドパミン神経活動の亢進に由来することはよく知られたものであるが、一方でパニックや痙攣といった精神神経症状、頻脈や血圧上昇などの心血管系症状といった急性中毒症状のメカニズムに関しては、現在も詳細なメカニズムが判明していない。こうした精神神経症状、心血管症状は、脳内セロトニン神経機能の過剰な活性化によって誘発される症状と類似していることより、カンナビノイドの中毒症状におけるセロトニン神経系の関与が示唆されている。そこで、本研究では 5F-ADB がドパミン・セロトニン神経機構に与える影響について、急性単離中脳冠状切片を用いて検討を行ったところ、5F-ADB (1  $\mu$ M) はドパミン神経の自発発火頻度を有意に増加させ、CB1 受容体遮断薬の存在下ではその増加作用は消失した。一方で縫線核セロトニン神経の自発発火頻度に関しては、5F-ADB は影響を与えなかった。以上より、5F-ADB は既存のカンナビノイド類と同様に、ドパミン神経活動を亢進させるが、セロトニン神経活動に対しては、直接的な影響を示さないことが示唆された。

我が国では 2012 年から 2014 年 (平成 24-26 年) にかけて規制薬物に類似の化学構造と薬理作用を有する化合物、いわゆる「危険ドラッグ」が大流行し、数多くの交通事故が発生した。後に発表された警察庁の統計資料によると、危険ドラッグに関連した交通関係法令違反での検挙事例は 2012 年に初めて 19 件発生し、翌年には 38 件、2014 年には 157 件と急激に増加した。その後、法令の整備や摘発の強化が進んで 2015 年には検挙数が激減し、その後も現在まで沈静化しているように思われる。筆者はこの 3 年間で起こった 214 件の検挙事例のうち、96 件 (約 45%) について警察あるいは検察から情報提供の依頼を受け、それらの事例の詳細や鑑定結果を見聞するに至った。今回、それらを振り返って分析することで、交通事故に至った危険ドラッグの危険性と交通事故との関係を改めて整理する。

交通関係法令違反による検挙事例 96 件の発生日は 2012 年 5 月から 2014 年 12 月までで、事故内容としては人身事故が 55 件、うち死亡者が生じたのが 4 件、その他は物損あるいは自損事故であった。事故の発生場所は、当初 2012 年は大阪、東京、名古屋を中心とした大都会が多かったが、2014 年には全国津々浦々にまで蔓延し、96 件の分布は 23 都

道府県にわたった。

これらの検挙事例において所持物・車内あるいは運転者の血液や尿・唾液から検出された危険ドラッグとして、大麻様の中枢抑制作用をもたらす合成カンナビノイド(SC)がほとんどの例を占めており、SCが検出されなかった例は幻覚剤であるジフェニジンとその類似物(ジフェニジンの2-メトキシ体)が用いられた3例のみであった。SCは2012年頃にはカチノン系興奮剤(カチノン類)や他のSCと併用されるケースが多かったが、併用例は次第に減少し、2014年では単一SC例が半数以上となった。カチノン類のみでの事故例はなかった。

危険ドラッグは人体に対して興奮、抑制または幻覚的作用を有する化合物である。当該96事例で事故直後の目撃情報がなかった7件を除くと、運転者が意識朦朧で発見された例が73件と圧倒的に多かったが、錯乱や興奮状態(常同行動を含む)が目撃された例も16件あった。この錯乱・興奮が観察された例においてカチノン類やジフェニジン類を併用していたのはわずか2件であり、他はすべて単一SCあるいはSC併用例であった。つまり、SCは人体に対して主として意識朦朧とさせる中枢抑制効果をもつが、状況によっては錯乱・興奮を引き起こす場合もあることがわかる。その理由については不明であるが、欧米での報告でも様々な症状が報告されており、中枢抑制薬であるアルコール泥酔状態や大麻乱用で多種多様な行動が現れることを想起させる。

一般にカチノン類やジフェニジン類はSCに比べて水溶性が高く、尿から検出されやすい。また快楽を得るために摂取される量もSCより多量を必要とするため、血液からも検出される例が多い。しかしながら後述するように、SCは微量で薬効を発揮し、血液からの消失が早く、脂溶性で尿に出づらいため生体試料からの検出は難しい。

事例によっては生体試料の採取を行っていないことがあるので、検査数に基づく統計ではないが、SCが用いられた93例でSCが検出された内訳をみると、血液あるいは尿からの検出という摂取の事実を証明する証拠は全体の3分の1でしか得られていない。しかし、SCとカチノン類あるいはジフェニジン類が併用され生体試料が採取された20例で検出率を比較すると、12例で血液あるいは尿からカチノン類またはジフェニジン類が検出されているのに対して、同じ20例でSCを血液あるいは尿から検出できたのは、わずか5例であった。

以上のように、2012年から多数生じた自動車事故はSCが主因であった。しかし、その3年間の間に数々のSCが巧妙に法令をかいくくりながら生産され、国内に蔓延した。そこでそのSCの変遷に焦点を当てて話を進めていきたい。

96事件で検出された危険ドラッグを1年の四半期ごとに件数で表すと、現在までに指定薬物として規制されているSCは1,000種類を超えているが、自動車事故に繋がったSCはわずかに22種類であった。また、その化学構造は大きく3種類に分類することができ、インドール環(またはインダゾール環)とナフタレン環や脂溶性アミノ酸などの官能基を連結している構造によって、メタノン系、エステル系、アミド系にわけることができた。このように分類したSCを流行した時期によって、それぞれを第一世代、第二世代、第三世代と考えることができる。以下、それぞれの分類ごとに個別のSCをみていく。

2012年に流行したSCは欧米ですでに流行していた' Spice 'や' K2 'の成分であるJWH-018類似のナフトイルインドールを基本構造とするものと、その変種であった。これら第一世代SCは大麻成分9-テトラヒドロカンナビノール(THC)の作用点であるカンナビノイドCB1受容体に対して同等あるいはそれ以上の親和性をもち、さらに部分アゴニストであるTHCとは異なり完全アゴニストであることから、THC以上の向精神作用と毒性をすでに有していた。

国内で検出例が最も多かったMAM-2201の効果についてはヒトCB1受容体に対するアゴニスト活性がJWH化合物群のプロトタイプとも言えるWIN-55,212と同等であり、小脳シナプス機能に対してJWH-018やWIN-55,212より強力に抑制することを電気生理学的に証明し、運動協調機能に与える悪影響を明らかにした。

MAM-2201は我が国で2012年5月に見出されているが、これはスウェーデンでの発見(2012年10月)より早い。この報告によると使用者151名での平均血中濃度は1.04 ng/g全血液であり、分子量からの濃度換算で3 nMという微量で有効性を発揮していることがわかる。

第一世代SCは脂溶性の高い物性のため尿にそのまま排出されづらく、肝代謝によって水溶性代謝物となり排出されることから、尿での検出のためには代謝物を同定する必要がある。また高い脂溶性のため血中から脂肪組織に速やかに移行し、血液からの消失も速い。実際、第一世代SCが使用された11例中、尿から検出された例はなく、血液からの検出例も1例に留まっている。この第一世代SCは2013年2月に公布された包括規制によってほぼ駆逐され、その代わりに異なる骨格を有するSCが流通することになった。

2013年3月施行の包括規制によっていったんは国内の危険ドラッグ関連自動車事故は終結したかのように思われたが、4月になると新たな成分が現れ多数の事故が発生した。そこで使用した植物片から見出されたのは、その頃に国内で初めて発見されたQUPIC(別名:PB-22)とそのフッ化物5F-PB-22だった。これらの特長はインドー

ル環（またはインダゾール環）とキノリン環（またはナフタレン環）がエステル結合によって架橋された骨格である。

特に、5F-PB-22 は 2013 年 4 月以降、指定薬物となることが公布された 10 月までの半年に起こった 15 件の事故例すべてで検出された。5F-PB-22 はヒト CB1 受容体に対するアゴニスト活性でみた場合、MAM-2201 の 80 倍もの強い効力を有しており、それまでの SC に慣れた使用者であっても容易に中毒量に至ったものと思われる。

5F-PB-22 の血液からの検出例は 6 件、濃度が定量できたのは 5 件で、平均 0.45 ng/mL（中央値 0.35 ng/mL）範囲 0.274-0.93 ng/mL であった。この平均濃度はわずかに 1.2 nM に相当し、第一世代 SC より低濃度で運転に有害な影響を与えたことがわかる。5F-PB-22 の使用によって死亡した欧米での 4 例で血中濃度範囲は 1.1-1.5 ng/mL であり、中毒量に致死量が迫っている危険な化合物である。エステル結合は血中エステラーゼによって切断される可能性が考えられるため、血中濃度は分解による減衰と半減期を考慮する必要があるかもしれない。少なくともラット体温でみた場合の効果持続時間は第一世代 SC と大きく変わることはないようである。

この大流行した 5F-PB-22 が規制された後も 2014 年にかけて後発の第二世代が様々に登場した。しかし、効果の強さや血中濃度に関するデータは不足しており、FUB-PB-22 について 2 例で血中濃度が定量された（1.74 ng/mL, 0.79 ng/mL）のみである。尿からの検出例は第二世代 SC 全体を通じても FUB-PB-22 に 1 例しかなく、第一世代と同じく脂溶性が高いためと思われる。

第三世代 SC は第二世代とほぼ同時期に誕生していたが、第二世代が次第に指定薬物として規制されていく中でさらに強力な成分が流通し、2014 年に爆発的な流行を起こした。その流行は 2014 年 7 月に行われた緊急指定と、その前後に発生した重大事故や死亡事件が大々的にマスコミ報道されることで年末には急速に収束していった。

第三世代で驚いたことは、それまでナフタレン環など脂溶性官能基があった部分がアミノ酸であるバリン類似残基で置換されていたにも拘わらず、受容体へのアゴニスト活性が第二世代と同等か、さらに強まっていたことである。なおかつ、バリン類似残基がアミド結合によってインドール環やインダゾール環と連結されているため、生体内でより分解されやすい構造になったと考えられた。ただ、分子の脂溶性は全体的に低下したため、第三世代 SC は血液よりも尿で検出される例が増えた（第三世代 SC 全体で 17 例ある）。なお、この基本骨格はファイザー社が 2009 年に取得した特許情報を利用しており、密造者は最先端の化学情報を丹念に調べ、構造活性相関に基づくコンビナトリアルケミストリーを実践していたことになる。

2013 年から見つかった AB-PINACA による事故例は 1 件のみだったが、その後に登場した 5F-AB-PINACA は第二世代の 5F-PB-22 を上回る効力をもち、多数の事故を起こした。また、5F-AB-PINACA の 5-フルオロペンチル基がシクロヘキシルメチル基になった AB-CHMINACA、4-フルオロフェニルメチル基になった AB-FUBINACA が登場し、いずれも強い効力で多くの事故を引き起こした。

この第三世代 SC で特筆すべき化合物はバリンのカルボキシル基をメチル化した 5F-AMB、さらにバリン側鎖にメチル基を足した 5F-ADB である。特に 5F-ADB はヒト CB1 受容体を介したアゴニスト活性の EC50 値が 1 nM を下回る最強クラスの化合物 13) である。少量で十分な効果を発揮し、代謝分解も早いと考えられるため、血液でこれらの化合物を定量できた例は 3 例しかなく、濃度範囲も 0.07-0.25 ng/mL と極めて低濃度であった。

なお、2014 年は危険ドラッグの使用が原因と思われる死者が国内で 112 名にも及んだが、主たる原因は強力な第三世代 SC の過剰摂取と考えられる。死体に残存した薬物を定量した国内の報告によると、1 例で 5F-AMB、AB-CHMINACA、ジフェニジンの 3 種が検出され、別の 1 例で 5F-ADB(15)と ADB(別名 MAB)-CHMINACA(16)が検出された。これらの研究で、ジフェニジンが血液、尿を含めた全身の臓器で大量に検出されたのに対して、4 種類の第三世代 SC は尿からは検出されず、血液からの検出は ADB-CHMINACA のみであり、その代わり脂肪組織など脂質に富む臓器に大量の蓄積が見られた違いが明らかになった。SC の高い脂溶性が脂肪組織への蓄積を招き、血中においては死後も次第に分解されている状況が考えられるが、SC によって異なる体内分布を示すことも明らかになっており、SC の代謝排泄経路は多様だと推察される。

長年にわたる大麻および 20 世紀に創製された SC の研究によって、マウスに CB1 アゴニストを投与すると自発運動の低下、鎮痛、体温低下、カタレプシー（不自然な姿勢での静止）が見られることがよく知られており、それらは今回取り上げた最新の SC でも同様にマウスで観察される。しかしながら人間においては最初に述べたように鎮静効果が現れる例だけではなく、錯乱や興奮が現れるケースも多い。他にも SC の臨床症状としては、前向き健忘、悪心・嘔吐、頻脈、けいれんなどが報告されており、これらは今回の自動車事故例でも数多く目撃され、医療記録としても残されている。

今回とりあげたケースで特に目立つこととして、事故前後の様子を記憶している運転者が皆無である一方、記憶がない時間帯も含めて吸引後しばらくは事故に至らず運転していた例が多いことが挙げられる。これは目

から入力する情報に応じて運転操作を行っている(つまり意識がある)にもかかわらず、起きている事象を記録できない前向き健忘に陥っていることを意味する。

また、特に重大事故例では事故現場に向かってハンドルを切らずまっすぐに、かつアクセルを踏んだまま加速しながら突っ込んだ事例が多くあったが、これはアクセルに置いた右脚が強直するようなカタレプシーが起こったことを意味する。実際、事故後に駆動輪のタイヤが融けるまで空転していた場合や、右脚を車外に出そうとしても硬直していた場合があったということで、筋が脱力するようなマウスで見られるカタレプシーとは異なる症状が起こるらしい。さらに、強力な第三世代 SC では嘔吐や流涎を来した例が多く、5F-ADB を吸引した 23 件のうち 14 例で目撃されている。

SC の作用のうち、運動失調は小脳や大脳基底核、前向き健忘は海馬におけるシナプス伝達の抑制として解釈できる。しかし、カタレプシーについてはマウスを用いた研究でセロトニンシナプス伝達の抑制と報告されているが、人間で起こる強直の原因はよくわからない。SC 吸引者で見られる興奮、けいれん、強直、頻拍、悪心・嘔吐などの症状は抗うつ薬によるセロトニン過剰が原因のセロトニン症候群に似ていることから、我々は縫線核セロトニン神経に対する 5F-ADB の効果を検討してみたが、中脳ドパミン神経活動を活性化する濃度でセロトニン神経活動に影響はなく、神経メカニズムは今のところ不明である。

以上のような SC の薬理作用を時間軸に沿って概念的に表すと、脂溶性が高いため、喫煙に似せた加熱吸引によって用いられる SC は直ちに肺から吸収され、血液に乗って心臓を経て脳に到達する。作用の立ち上がり速度は吸引器具や量によって若干異なるが、タバコの喫煙で強心作用や覚醒効果が短時間で感じられるように、遅くとも数分以内には自覚され、作用がピークに達する。中枢薬理作用はアルコールの場合になぞらえて、ほろ酔いレベル、酩酊レベル、泥酔レベル、致死レベルで表したが、最初にフワッとするような多幸感、心拍の上昇が吸引後まず感じられるだろう。酩酊レベルになると運動失調が顕著になり、自動車事故を起こしやすい状況になる。さらに血中濃度が上昇すると記録障害による前向き健忘を来し、さらに常同行動やカタレプシーが起こる。使用量が過剰な場合には意識障害を起こし、このときに運悪く嘔吐を起こすと窒息死する危険性が高い。

これらの作用が持続する時間は、これまで述べてきたように SC の体内分布や代謝速度によって異なる。第一世代 SC では数時間の作用が続くと言われているが、第三世代 SC では作用持続時間はかなり短く、事故 30 分後には正常に歩行、会話できていた場合も多い。そのとき、薬物はすでに血中から消失し、

脂肪組織などに蓄積され、後からゆっくりと血中に放出され肝臓で代謝分解される運命をたどっていると考えられる。短時間で効き目が切れると、また次のドラッグを吸引したくなるため、使用者は容易に薬物依存に陥ることになる。

危険ドラッグの大流行とは、高度な現代化学の知識と先端技術が悪用された人類の歴史上で類を見ない知能犯の仕業と言える。そういう意味ではコンピュータウイルスによるサイバーテロに似ていて、再び新たな危険ドラッグがいつ流通しても不思議ではない。

また、いったん薬物依存に陥った多数の常習者は新たな依存性薬物を求め、覚せい剤、大麻、あるいは睡眠薬などに移っているのが現状である。中でも特に睡眠薬に関しては医薬品であるために規制が難しく、検出も難しいことから新たな社会問題を引き起こしつつある。人類と依存性薬物の関係は次々と新しい局面を迎えることを念頭に置くべきと思われる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Asaoka N, Kawai H, Nishitani N, Kinoshita H, Shibui N, Nagayasu K, Shirakawa H, Kaneko S. A new designer drug 5F-ADB activates midbrain dopaminergic neurons but not serotonergic neurons., Journal of Toxicological Sciences, 査読有, 46-1 巻, 2016, 813-816. DOI: 10.2131/jts.41813

金子周司, 危険ドラッグ吸引と自動車事故 -2012年から2014年にかけて国内で起こった96の事例-, 法科学技術学会誌, 印刷中 2017.

Shuji Kaneko, A case series of motor vehicle collisions caused by 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB. Forensic Toxicol.,35, 244-251, 2017.

〔学会発表〕(計 2 件)

金子周司, 100 件の自動車事故で検出された様々な薬物とその薬理, 平成 28 年 7 月 1 日, 日本法中毒学会第 35 年会, 大阪産業創造館 (大阪府・大阪市)

浅岡希美, 河合洋幸, 西谷直也, 木ノ下晴子, 澁井紀宏, 永安一樹, 白川久志, 金子周司, 危険ドラッグ 5F-ADB のドパミン・セロトニン神経活動に対する作用, 第 130 回日本薬理学会近畿部会, 平成 28 年 11 月 19 日, 京都大学百周年時計台記念館 (京都府・京都市)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

金子 周司 (KANEKO, Shuji)  
京都大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：6 0 1 7 7 5 1 6

##### (2) 研究分担者

##### (3) 連携研究者

##### (4) 研究協力者

( )