

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462766

研究課題名(和文) 脱法ハーブ中毒の作用機序の解明とその治療法の開発

研究課題名(英文) The mechanisms of a quasi-legal drug toxicity

研究代表者

塩田 勝利 (shioda, katsutoshi)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40398516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脱法ハーブは、カチノン系薬剤や合成THCが含有され様々な精神症状や高体温・痙攣等の身体症状を引き起こすが、その治療法は確立していない。そこでこれらの作用機序の解明を行い治療薬の開発を目指した。カチノン系薬剤であるMDPHPをマウスに投与すると速やかに体温は上昇するが、リスペリドンを前投与とすると有意にMDPHPによる高体温を抑制した。この結果からリスペリドンはカチノン系薬剤中毒の治療薬になることが示唆された。また合成THCであるAM2201をマウスに投与すると有意に脳波での異常spike波や脳内細胞間隙グルタミン酸濃度が上昇することが判明し、合成THCのけいれん誘発の機序の一端が解明された。

研究成果の概要(英文)：A quasi-legal drug contains a cathinone drug and synthetic THC. These constituents cause various mental and physical symptoms such as hyperthermia and convulsions. However, no definitive treatment method has been established. Therefore, this study aims to reveal the mechanisms of action involved and develop therapeutic strategies. When the cathinone drug MDPHP was administered to mice, their body temperature quickly increased. It was observed that pretreatment with risperidone significantly suppressed this MDPHP-induced hyperthermia. The results of the present study indicate that risperidone may be an effective drug for the treatment of cathinone-induced hyperthermia in humans. When a synthetic THC AM2201 was administered to mice, an abnormal EEG spike wave was revealed. In addition, AM2201 administration induced intercellular glutamate concentration in the brain. These results may be a part of the mechanism of convulsions, associated with the use of synthetic THC.

研究分野：精神薬理学

キーワード：脱法ハーブ 高体温 けいれん 違法薬物 薬物乱用

1. 研究開始当初の背景

脱法ハーブは近年本邦で流行している乱用性薬物である。脱法ハーブは細かく刻まれた乾燥植物片として販売されているが、植物片には作用効果が無く、植物片に混入されている化学物質が効果を発現させている。脱法ハーブに混入される化学物質は様々な成分が報告されているが、現在の調査では大麻の主成分である Tetrahydrocannabinol(THC) と類似した合成 THC 及び覚せい剤や MDMA と同様な効果を持つ cathinone 系化合物が主流となっている。脱法ハーブの乱用で幻覚や妄想、興奮等様々な精神症状及び頻脈や高血圧、高体温、痙攣等の身体症状を呈し救急部を受診する症例が増加している。また脱法ハーブの使用で交通事故や自傷他害を引き起こす例が爆発的に増加し社会問題にもなっている。しかし脱法ハーブの精神症状や身体症状への薬物治療は確立されておらず、それらの症状に対しては対症療法が行われるのみであり、その治療法の開発が切望されている。

2. 研究の目的

合成 THC は大麻の主成分である THC と類似した構造式を持ち、THC と同様に cannabinoid (CB) 受容体に結合して効果を発揮すると考えられている。しかし大麻と合成 THC の臨床症状や健康被害は一致していない。具体的には合成 THC では大麻ではあまり見られない激しい興奮や痙攣、交感神経刺激症状の出現が頻繁に報告されている。特に大麻そのものは難治性てんかんに治療薬として使用されている地域もあるが、合成 THC では痙攣を引き起こすことが報告されており、全く逆の効果をもたらしている。そこで我々は合成 THC の痙攣作用機序の解明を、マウスを用いて合成 THC が引き起こす脳波変化や脳内グルタミン酸濃度変化を明らかにすることで試みた。

また cathinone 系化合物薬物は amphetamine 系薬剤と同様に脳内 monoamine (dopamine (DA), serotonin (5-HT), noradrenaline(NA))濃度を上昇させ、高体温や活動性増加、頻脈、高血圧、興奮等の中毒症状を引き起こすことが知られている。申請者らは以前の研究において amphetamine 系薬物で引き起こされる中毒症状は脳内細胞間 monoamine 濃度が上昇し、DA1 受容体及び 5-HT2A 受容体が活性することで引き起こされることを明らかにした。さらに DA1 受容体及び 5-HT2A 受容体拮抗作用を有する新規抗精神病薬である risperidone が amphetamine 系薬剤の中毒症状を抑制したことを報告している。これらの結果から risperidone が cathinone 系化合物の中毒症状に有効でないか、つまり脱法ハーブの中毒症状の治療薬に成り得るのではないかと期待をしている。そこで中毒症状の指標として、体温上昇を選択し、マウスを用いて risperidone が cathinone 系化合物による体温上昇を抑制するか検討した。

今回の研究で脱法ハーブ中毒の機序解明を行い、中毒治療薬の開発に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

実験は雄性 ICR マウスを用いて行った。Cathinone 系薬剤の体温実験は、マウスを室温 24℃、食餌・水分はフリーアクセスで飼育し、個別のゲージに移動し実験を行った。非定型抗精神病薬である risperidone が cathinone 系化合物である MDPHP (3',4'-Methylenedioxy- α -pyrrolidinohexiophenone)による高体温を抑制するか検討した。Risperidone 0.5mg/kg または対照群として生理食塩水を MDPHP 投与 15 分前に腹腔内投与し、その後 MDPHP 10 mg/kg を腹腔内投与した。MDPHP 投与後 240 分後まで 30 分毎に直腸温を測定した。

また合成 THC である AM2201 をマウスに腹腔内投与し、frontoparietal cortex での脳波を測定した。また AM2201 が hippocampus のグルタミン酸濃度を上昇させるか、Pinnacle Technology 社のグルタミン酸測定システムを用いて検討した。

4. 研究成果

MDPHP を腹腔内投与すると、マウスの直腸温はすみやかに上昇し、投与後 30 分後には 38.5 を超え、90 分後から徐々に低下していく。Risperidone 前投与群では MDPHP 投与時の 0 分から投与後 120 分まで体温上昇は有意に抑制された(図 1)。

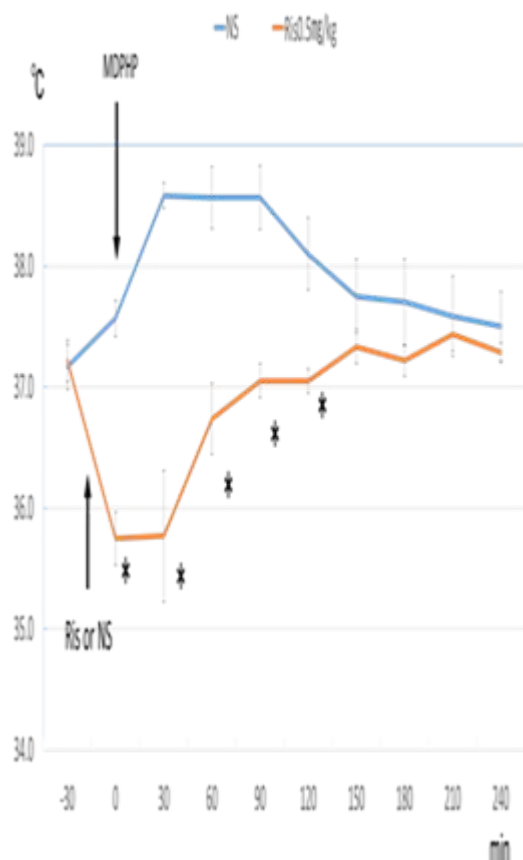


図 1 *p<0.05

この結果からすでに臨床で使用されている非定型抗精神病薬である risperidone が cathinone 系化合物配合の脱法ハーブの治療薬となる可能性が示唆された。

合成 THC である AM2201 0.5 mg から 2 mg/kg をマウスに腹腔内投与すると用量依存的に有意に脳波上異常 spike 波を引き起こすことが示された。また AM2201 2mg /kg の腹腔内投与は有意に脳内グルタミン酸濃度の上昇を引き起こすことが示された。この結果より合成 THC 含有の脱法ハーブによるけいれん誘発の機序の一端が解明され、脱法ハーブ中毒の治療薬開発への道筋が示された。

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)

Synthetic cannabinoid AM2201 induces seizures: Involvement of cannabinoid CB1 receptors and glutamatergic transmission. Funada. Takebayashi-Ohsawa. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1; 338:1-8. 2018

【危険ドラッグ】危険ドラッグの薬理作用と毒性. 船田 正彦. *日本病院薬剤師会雑誌* (1341-8815)52 巻 8 号 Page999-1001. 2016.

危険ドラッグの有害作用 薬理学研究から探るその正体. 船田 正彦. *メディカル朝日* (0919-7818)45 巻 6 号 Page30-31. 2016.

[学会発表](計 0 件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩田 勝利 (SHIODA, KATSUTOSHI)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 40398516

(2) 研究分担者

船田 正彦 (FUNADA, MASAHIKO)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・薬物依存研究部室長)

研究者番号: 20299530

西嶋 康一 (NISHIJIMA, KOICHI)

自治医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号: 30198460

岩村 憲樹 (IWAMURA, TATSUNORI)

松山大学・薬学部・教授

研究者番号: 70184900

小林 聡幸 (KOBAYASHI, TOSHIYUKI)

自治医科大学・医学部・教授)

研究者番号: 70296101

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし