

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：危険ドラッグを中心とした中枢神経系に作用する物質の迅速検出方法の開発に関する研究
2. 研究開発代表者： 氏名 船田正彦（国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター）
3. 研究開発の成果

本研究では、危険ドラッグの「乱用による生体への危険性」を推測するための検出手法を開発する。

（１）細胞を利用した迅速かつ簡便な危険ドラッグ検出手法および（２）細胞からの抽出成分による発色系簡易キット開発を目指す。

### 1. 合成カンナビノイド検出：

危険ドラッグの危険性予測評価法の開発研究の一環として、合成カンナビノイド簡易検出キット(プロトタイプ)の作製を行った。合成カンナビノイド検出用の細胞(CHO-CB1細胞)を樹立した。流通している危険ドラッグ(脱法ハーブ)製品を検査対象として、CHO-CB1細胞細胞を利用して、合成カンナビノイドの混在について蛍光強度の変化を指標に検査を実施した。65種類の脱法ハーブ製品から、合成カンナビノイドが検出された。本細胞利用による検出結果は、機器分析の検出結果と一致し、検出用の細胞として利用できることを確認した。次に、CHO-CB1細胞を大量培養し、CB1タンパク質を抽出して抗原抗体反応を利用した発色系簡易検出キットのプロトタイプを開発を行った。CB1タンパク質をELISA法用のプレートに固相化して、発色試薬による競合アッセイを実施した。その結果、合成カンナビノイド10種類(CP-55,940, 5F-AMB, AB-CHMINACA, JWH-018, JWH-203, JWH-210, AM2201, RCS-4, RCS-8, CB65)について検討したところ、CB1受容体作用薬が存在することで発色強度が低下し、その検出が可能であった。一方、CB2受容体作用薬であるCB65では、有意な発色減少は検出されず、CB1選択的な検出が可能であった。

### 2. セロトニン受容体作用薬検出

新規流通危険ドラッグのセロトニン受容体アゴニスト活性を検討するために、5HT2A受容体を標的として、細胞内伝達経路の活性化を蛍光発光で検出するアッセイ系の構築を試みた。セロトニン2A受容体発現細胞を樹立し、細胞による検出を検討した。その結果、5-MeO-DIPT, 2C-T-7などのセロトニン作用薬の検出が可能であった。流通している危険ドラッグ製品に関して、セロトニン受容体作用薬含有の有無を、セロトニン受容体発現細胞と簡易キットを利用して評価したところ、セロトニン作用薬を含む製品を正確に同定することができた。したがって、5HT2A受容体発現細胞を利用した、危険ドラッグの検出は有用性が高いことが示された。

### 3. 動物サンプルからの検出

合成カンナビノイド検出キットおよびセロトニン受容体作用薬検出キットを利用して、マウス尿中および血中の合成カンナビノイドおよびセロトニン受容体作用薬の検出を試みたが、生体サンプルからの検出も可能であった。細胞を利用する検出手法は、高感度であり有用であることが判明した。

### 4. フェンシクリジン(PCP)様幻覚薬検出のための細胞樹立

新規流通危険ドラッグのPCP様幻覚薬活性を検討するために、NMDA受容体を標的として、細胞内伝達経路の活性化を蛍光発光で検出するアッセイ系の構築を試みた。一過性のNMDA受容体発現の細胞を利用して、作用の発現を検討したところ、PCPおよびケタミンの作用を検出することができた。NMDA受容体発現細胞は、PCP様幻覚薬の検出に利用できる可能性が示唆された。

## 総括

細胞による検出：カンナビノイドCB1受容体発現細胞、5HT2A受容体発現細胞、NMDA受容体発現細胞による危険ドラッグ検出手法は、（１）作用が発現する危険ドラッグ(受容体に作用)を選択的に検出できること、（２）生体からの検出も可能であることから、「危険性の予測」の観点から有用な方法であることが判明した。細胞からの抽出成分による発色系簡易検出法は、薬物の抽出方法等の改良が必要であるが、一時スクリーニングとして利用できることが期待される。