

ハワイアンウッドローズ種子抽出液の雄マウスの行動及び神経症状に及ぼす影響

福森 信隆, 安藤 弘, 久保 喜一, 湯澤 勝廣, 長澤 明道, 高橋 博,
矢野 範男, 不破 達, 大橋 則雄, 小縣 昭夫

ハワイアンウッドローズ種子抽出液の雄マウスの行動及び神経症状に及ぼす影響

福森 信隆*, 安藤 弘*, 久保 喜一*, 湯澤 勝廣*, 長澤 明道*, 高橋 博*,
矢野 範男*, 不破 達*, 大橋 則雄*, 小縣 昭夫**

東京都によるいわゆる脱法ドラッグ条例の制定と国による追従の結果、未規制薬物市場においては化学系違法ドラッグが減少する代わりに、植物系ドラッグが増加している。今回、リゼルグ酸アルカロイドの含有が疑われる市販品のハワイアンウッドローズ種子からの抽出液をマウスに経口投与して、行動及び神経症状に対する影響について我々が開発したスクリーニング試験法を用いて調べた。高用量群で、首振り運動や鎮静作用、音に対する外界反応の亢進、痛反応及び払いのけ反射の増強等がみられた。これらの変化には、脳内セロトニンの消長が関与するものと示唆された。

キーワード: ハワイアンウッドローズ種子抽出液, スクリーニング試験, 行動, 神経症状, 雄マウス

はじめに

いわゆる脱法ドラッグ条例の制定は、東京都における未規制薬物の乱用の防止あるいは蔓延の拡大防止に多大な役割を果たした。さらに国がこれに追従した結果、これまでの法律では含有成分の化学構造式に限定した規制であったものが、薬事法が改正され、現在は同様な作用を有する物質を違法として取り締まりの対象にしている。麻薬や覚醒剤と同様に多幸感や幻覚等の快楽的作用を追求する薬物は次から次と出現しているが、未規制薬物市場においては、化学系ドラッグの減少に対して規制の緩やかな植物系ドラッグが増加している。これに対して、厚生労働省と東京都は合同で店舗への立入検査を実施して必要な措置を行った¹⁾。検査では、幻覚作用等を有する成分を含有する植物が多数有り、観賞用植物あるいは植物標本として販売されていたことから、それらの植物を廃棄させ、製造、販売、広告等の中止及び自主回収の指導がなされた。しかしながら、現在の改正薬事法で規制している植物はサルビアのみで、他の植物系ドラッグについては十分な資料がないことから厳しく取り締まれないのが実状である。一方で、最近露店での植物系ドラッグの販売が時折みられ、今後、社会問題化する懸念がある。

本研究では、植物系ドラッグの市販品ハワイアンウッドローズを対象として、実験動物を用いて行動及び神経症状に対する作用を調べた。観察には、東京都薬物情報評価委員会に生体影響の情報を提供するために我々が開発した神経系のスクリーニング試験法²⁾により評価を行った。ハワイアンウッドローズは、天然型LSDと呼ばれリゼルグ酸アルカロイドやエルゴリンを含有しているため幻覚作用が想定され、安価で入手が容易であることから、ヨーロッパやアメリカの青少年に広まりつつある。中毒症状は、精神活動の障害や不安症状がみられ、使用の蔓延が危惧される³⁾。

実験方法

1. 被験物質

写真1に示すように植物標本として輸入雑貨店で販売していたベビーハワイアンウッドローズの種子を実験に使用した。禁止事項として、摂取及び成分抽出絶対禁止の注意が記されていた。種子は、一袋に10粒の包装で約8 mmの大きさがあり、殻でおおわれていた(写真2)。

2. 実験動物

動物は、日本チャールス・リバー社のCrIj:CD1(ICR)系雄マウスを5週齢で購入し、3日間の馴化飼育を行った後、体重約25 gで下痢等の異常が見られない動物を実験に使用した。

3. 飼育条件

飼育は、室温 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、照明時間午前6時から午後6時までの環境条件下のマウス飼育室でチップ床敷きのプラスチックケージに1匹飼育を行った。飼料は、日本クレア製の固形飼料CE-2を与え、水は給水瓶から自由に摂取させた。動物の症状観察に際して、汚れのない透明なプラスチックケージに移し、ポリエチレンコーティングされた白色ろ紙を床敷きとして使用し、観察が容易にできるようにした。

4. 試験及び観察方法

ヒトが1回で使用するハワイアンウッドローズの種子は、5粒といわれていることから、ヒトの体重を50 kgとすると、0.1粒/kg体重を1回のヒト使用量(低用量)と換算して、その10倍量(中用量)及び100倍量(高用量)に当たる用量を設定した。種子からの抽出は、通常ヒトで行われている方法に従った。外皮の殻を取り除いてから、粉碎器にかけて粉末状にしたものを蒸留水中に入れ、時々攪拌しながら3

* 東京都健康安全研究センター環境保健部生体影響研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

** 東京都健康安全研究センター環境保健部



写真1. ハワイアンウッドローズの市販品



写真2. ハワイアンウッドローズ種子の拡大

日間、冷蔵庫内で低温抽出した。最後に種子成分をろ紙でろ過して実験に用いるハワイアンウッドローズ抽出液とした。

1匹飼いにしたマウスを1群5匹として、対照群、低用量群、中用量群及び高用量群に群分けして、抽出液を動物の体重g当たり0.02 mLの割合で経口ゾンデを用いて1日1回計3回の連続強制投与を行った。実験期間中は動物の行動及び神経症状を観察記録して、最終投与から24時間後に解剖を行い、薬物の臓器に及ぼす作用を調べた。投与時には毎日体重を測定し、また3日間の飼料摂取量を調べた。

動物の行動及び神経症状の観察には、Irwinの方法⁴⁾を改良し、作用の発現形態あるいは作用強度を数値化して客観的評価が可能になった観察表及び平均評価値により行った²⁾。表1-3にまとめたように観察は、行動、中枢神経症状あるいは自律神経症状の多項目について薬物の作用を調べた。5匹の動物の数値を平均化した絶対値が、1以上であれば強い作用を持ち、0.8から0.6では作用が疑われ、0.4以下では作用がないと判定した。

観察終了後の解剖は、エーテル麻酔を施してから肉眼的に剖検を行い、臓器の異常変化を調べた。臓器重量は、脳、肝臓、肺、腎臓、心臓、脾臓、副腎、精巣を測定し、体重比当たりの相対重量を求め、主要臓器の重量変化を表4に示した。

結果及び考察

1. 行動及び神経症状観察

ハワイアンウッドローズ抽出液をマウスに経口投与した時の主な症状を写真3に示した。投与量と経過時間による変化を行動は表1に、中枢神経症状は表2に、自律神経症状は表3に総括的に平均評価値として数値化して表した。平均評価値が1以上では作用が強く認められ、プラス側は興奮、亢進作用を、マイナス側は抑制、鎮静作用を表すものとした。表では、作用が疑われる場合を黄色網掛けし、さらに強い作用を赤枠で囲み、作用強度を明確にした。

行動観察は、低用量群で若干の痛反応の増強がみられたが、他の項目は対照群と差を認めなかった。中用量群では、音等の外界反応や痛反応に増強傾向がみられたが、著しい作用ではなかった。高用量群は、反復動作として首を伸ばして頭部を上下に振る首振り運動が30分後からみられ、1時間後まで続いていた。2時間後でも、5匹のうち1匹で首振り運動の反復動作の継続がみられた。また、皮膚への触反応は弱かったが、外界反応と痛反応に増強が確認された。それに対して洗顔動作は抑制され、立ち上がり行動も抑制される傾向にあった。

中枢神経症状は、低用量群及び中用量群で払いのけ反射を除いて顕著な影響がみられなかった。高用量群では、2群と比べ払いのけ反射の著しい増強がみられ、これは痛反応の増強と一致すると考えられる。また、高用量群の投与後1時間までに後肢の麻痺症状がみられ、腹ばい姿勢となり自発運動の抑制を認めた。しかしこれらの症状は、2時間後にはほとんどみられなかった。

自律神経症状は、対照群と比較して低用量及び中用量群共に差がみられなかった。高用量群では、1時間後まで眼瞼の開裂を認めたが、2時間後では対照群とほぼ同程度であった。時折、首振り運動を行う際に眼瞼の半開き状態を呈した。マウスの首振り運動時には、目の眼瞼が開裂して、前方が定まらないような表情を特徴とする場合が多くみられた。また、軽度な立毛や充血によると思われる尾の赤色化が認められた。

以前から、種子に幻覚作用を持つ物質が含有していることはよく知られている⁵⁾。ヒルガオ科に属するハワイアンウッドローズは、LSDに近似したアルカロイドを成分として含んでいることから天然のLSDと称されてきた。しかし、その作用機序は明らかにされていない。今回の実験は、試薬のLSDを用いるのではなく、実際に市販されている種子成分からの抽出液を使用して行った。そのため、種子に含有されている複数の成分の複合作用が行動や神経症状に反映しているとも推察される。高用量群で観察される首を伸ばした頭部の首振り運動は、脳内神経伝達物質であるセロトニンと関連がみられ、通常はシナプス間でのセロトニンの増加によって出現する⁶⁾。一方では、インドールアルカロイドのセロトニンの構造類似体であるLSDのように神経終末からのセロトニン遊離を減少させ、神経活動を抑制した場合でも同様な首振り運動が出現するといわれている⁷⁾。いずれにしても行動でみられた首振り運動の増加は、脳内



蒸留水投与1時間後 (対照動物)
 ・うずくまり姿勢
 ・閉眼



中用量投与1時間後
 ・うずくまり姿勢
 ・閉眼



高用量投与1時間後
 ・首を伸ばし頭部の首振り運動
 ・眼瞼開裂



高用量投与1時間後
 ・腹ばい姿勢
 ・眼瞼開裂



高用量投与2時間後
 ・うずくまり姿勢
 ・半開眼



高用量投与2時間後
 ・首を伸ばし頭部の首振り運動
 ・立毛

写真3. ハワイアンウッドローズ抽出液投与で観察されたマウスの主要症状

でのセロトニンの消長に関係していると考えられる。

行動及び神経症状の観察から、自発運動の亢進はみられず、むしろ抑制的に作用しているものと思われる。このことについては、ハワイアンウッドローズがスコポラミンに類似した作用を持ち、LSDより強い鎮静作用を有するという報告がある⁸⁾。

植物系ドラッグのハルマラ種子の抽出液を投与した実験では、全身性のふるえや知覚過敏、眼瞼の開裂等の症状が5匹の動物間でほぼ一致して認められた⁹⁾が、今回行ったハワイアンウッドローズ抽出液では、投与2時間後で作用の残存している動物と回復している動物がみられた。このバラツキは、動物個体の感受性の相違によるもので、おそらく薬物の代謝速度の違いに基づくセロトニン受容体での作用の差に起因すると推察される。抽出液は、蒸留水で種子をまとめて操作し、同様な方法で動物に投与しているため、各種子による含有成分の差が異なる作用を現したとは考えられない。ヒトでLSDは、幻覚、妄想、不安、現実感喪失、集中力及び判断力の欠如等の認知傷害を惹起するが、その作用に個体差があるといわれている。約0.3%のリゼルグ酸アミドとエルゴリンを含有するハワイアンウッドローズは、ヒトでも吐き気やめまいの副作用の差異あるいは幻覚作用の有無が報告され、時に不快感のみ感じるヒトがいるように、反応が大きく違っているのが特徴的である⁵⁾。

高用量群で観察された外界反応は、ピンセットの音に対して増強がみられた。動物の知覚は、視覚に比べて聴覚が

発達していることから、幻覚作用を有するハワイアンウッドローズが音刺激に対して極めて過敏に反応したと考える。同様な幻覚作用を持つマジックマッシュルームも音刺激に対して敏感に反応した。

これに関連して、痛反応や払いのけ反射の亢進が認められたことは、痛覚においても知覚過敏になっていることが示唆される。

本実験に用いた市販品種子のリゼルグ酸アルカロイド量は明らかでないが、高用量群で対照群にみられない症状を示した。このことより、以前から実験動物でLSDの作用を把握することが困難といわれてきたが、通常使用する量の100倍量のような十分に高い用量を用いることで薬物の作用を分類評価できる可能性があるものと考えられる。しかし、行動や神経症状を察知しやすいアップー系あるいはダウンー系薬物と比較して、ハワイアンウッドローズのようなサイケデリック作用が強い薬物は、現れてくる作用形態をみつけることが難しい。例えば首を伸ばした首振り運動は、対照群においても背を伸ばす動作を時々認めるが、薬物投与動物の姿勢や目が遠方をみているような表情を呈することにより、明らかに対照動物と異なる薬物投与に依存した変化として検出できるものと思われる。

2. 体重及び摂餌量

投与3日後の体重及び摂餌量を表4に示した。体重、体重増加率及び摂餌量では、対照群に比べ若干減少している傾

表1. ハワイアンウッドローズ抽出液の行動観察における平均評価値

群	時間	観 察 項 目								
		攻撃性	消極性	反復動作	洗顔運動	発 声	外界反応	触反応	痛反応	立ち上がり
対照	0.5h	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低用量	0.5h	0	0	0	0	0	0	0	+0.4	-0.4
	1	0	0	0	0	0	+0.4	+0.2	+0.8	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	+0.4	0
中用量	0.5h	0	0	+0.4	0	0	+0.6	+0.2	+1.0	-0.4
	1	0	0	+0.4	0	0	+0.8	+0.2	+0.8	0
	2	0	0	0	0	0	+0.4	0	+0.4	0
高用量	0.5h	0	0	+1.2	-1.0	0	+1.0	+0.4	+1.2	-0.8
	1	0	0	+1.0	0	0	+0.8	+0.4	+0.8	0
	2	0	0	+0.2	0	0	+1.0	+0.2	+0.8	0

表2. ハワイアンウッドローズ抽出液の中樞神経症状観察における平均評価値

群	時間	観 察 項 目												
		自発運動	異常歩行	異常姿勢	筋緊張度	挙尾反応	正向反射	耳介反射	角膜反射	払いのけ	ふるえ	痙 攣	懸垂力	指趾開閉
対照	0.5h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低用量	0.5h	-0.4	0	0	0	0	0	0	0	+0.2	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	+0.6	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	+0.4	0	0	0	0
中用量	0.5h	-0.4	0	0	0	0	0	0	0	+0.8	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	+0.2	+0.2	+0.8	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	+0.2	+0.2	+0.4	0	0	0	0
高用量	0.5h	-1.0	-0.8	-0.8	0	0	+0.4	+0.4	+1.4	0	0	0	0	0
	1	-0.2	-0.2	-0.2	0	0	+0.4	+0.4	+1.0	0	0	+0.2	0	0
	2	0	0	0	0	0	+0.4	+0.2	+1.0	0	0	0	0	0

表3. ハワイアンウッドローズ抽出液の自律神経症状観察における平均評価値

群	時間	観 察 項 目												
		眼球突出	瞳孔	眼瞼開裂	流 涙	排 尿	便 (軟硬)	便 (回数)	よだれ	呼吸数	心拍数	立 毛	体 温	皮膚の色
対照	0.5h	0	0	0	0	0	-0.2	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	-0.2	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	+0.2	0	0	0	-0.2	+0.2	0	0	0	0	0	0
低用量	0.5h	0	+0.2	0	0	0	0	-0.2	0	0	0	0	0	0
	1	0	+0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	+0.2	0	0	0	-0.2	+0.2	0	0	0	0	0	0
中用量	0.5h	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	+0.4	0	0	0	+0.2	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	-0.2	+0.2	0	0	0	0	0	0
高用量	0.5h	0	+0.2	+1.6	0	-0.4	0	0	0	0	0	+0.6	0	+0.4
	1	0	0	+1.0	0	-0.2	0	0	0	0	0	+0.4	-0.4	+1.0
	2	0	0	0	0	-0.2	0	0	0	0	0	+0.4	0	+1.4

表4. ハワイアンウッドローズ抽出液の体重・摂餌量並びに主要臓器重量

群	最終体重 (g)	体重増加率 (%)	摂餌量/日 (g)	肝臓 (g)	心臓 (mg)	脾臓 (mg)	肺 (mg)	腎臓(右) (mg)	脳 (mg)
対 照	30.7 ± 1.0 ^{a)}	102.9 ± 3.7	5.3 ± 0.4	2.1 ± 0.1 ^{b)}	146.8 ± 11.5	106.0 ± 14.1	183.9 ± 11.3	262.0 ± 8.7	486.1 ± 22.1
				7.0 ± 0.3 ^{c)}	479.3 ± 47.2	345.5 ± 45.7	599.0 ± 20.5	855.4 ± 55.5	1586.6 ± 102.9
低用量	29.7 ± 1.3	100.8 ± 2.2	4.9 ± 0.6	2.1 ± 0.3 7.0 ± 0.6	135.7 ± 14.3 455.9 ± 34.2	104.3 ± 20.6 350.0 ± 59.9	172.4 ± 11.8 579.9 ± 25.9	255.9 ± 22.3 860.1 ± 52.1	489.4 ± 6.1 1649.4 ± 81.1
中用量	30.0 ± 1.0	101.2 ± 2.6	5.5 ± 0.9	2.0 ± 0.1 6.7 ± 0.5	143.1 ± 8.7 477.5 ± 19.0	118.7 ± 9.4 396.2 ± 25.0	176.9 ± 6.2 590.7 ± 22.5	277.3 ± 25.0 925.3 ± 73.3	485.1 ± 20.0 1619.5 ± 51.4
高用量	29.6 ± 1.6	100.2 ± 4.0	5.0 ± 0.3	1.9 ± 0.2 6.5 ± 0.5	141.9 ± 5.4 480.4 ± 40.0	111.1 ± 15.3 374.0 ± 33.7	181.5 ± 5.2 614.1 ± 45.2	239.4 ± 19.1* 806.9 ± 24.0*	469.7 ± 14.8 1588.8 ± 105.1

a) Mean ± SD

b) 絶対重量

c) 相対重量 (体重100g当たり)

*P<0.05

向がみられたが、いずれも有意な差ではなかった。種子の苦み等は、体重や摂餌に影響を及ぼさないとされる。

が示唆された。

3. 臓器重量

表4に主要な臓器の絶対あるいは相対重量を示した。高用量群で腎臓の重量が減少している以外に、記載していない副腎や精巣も含めて投与群で有意な差はみられなかった。腎臓重量の減少の原因は、短期間の実験なので明らかでないが、自律神経症状の項目で高用量群の排尿が軽度ながら低下していることと関連が推察される。なお、解剖時の剖検による肉眼的所見で、異常を示す変化は認められなかった。

ま と め

東京都薬物濫用防止条例の制定により、化学系違法ドラッグに代わり、植物系ドラッグが市販されている。麻薬や覚醒剤と類似した作用を持つ未規制薬物の蔓延は、健康被害と共に社会問題化しつつある。今回、安価で容易に入手可能なハワイアンウッドローズの市販品を対象に、行動及び神経症状の観察を開発したスクリーニング試験法を用いて調べた。種子から低温抽出した液をマウスに投与し、高用量群で首振り運動や鎮静作用、外界反応の亢進、痛反応及び払いのけ反射の増強等がみられ、セロトニンとの関与が示唆される結果を得た。更にこの試験法は、植物系ドラッグの作用をスクリーニングするために有用である可能性

文 献

- 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課：違法ドラッグ（いわゆる脱法ドラッグ）を植物標本、お香等と称して輸入販売等を行っていた業者に対する立ち入り検査等について、
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/07/h0728-3.html>
(2006年8月24日現在、なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 福森信隆, 田中豊人, 安藤 弘, 他：日本薬学会第125年会講演要旨集CD版, 2005.
- Gopel, C., Maras, A. and Schmidt, MH. : *Psychiatr Prax.*, **30**, 223-224, 2003.
- Irwin, S. : *Psychopharmacologia*, **13**, 222-257, 1968.
- 有栖脱兎：図解合法ドラッグ体験マニュアル, 20-24, 1999, 同文書院, 東京.
- 山本経之, 植木昭和：中枢神経系, 福原武彦, 小野 宏編, 機能毒性学, 21-30, 1989, 地人書院, 東京.
- 田中千賀子：セロトニンの作用, 田中千賀子, 加藤隆一編, *NEW薬理学*, 130-131, 2003, 南江堂, 東京.
- Borsutzky, M., Passie, T., Paetzold, W., et al.: *Nervenarzt.*, **73**, 892-896, 2002.
- 福森信隆, 安藤 弘, 久保喜一, 他：東京健安研七年報, **58**, 293-297, 2007.

**Effects on the Behavior and Neural Symptoms of Male Mice Administrated Extract of
Commercially Distributed Hawaiian Wood Rose Seed**

Nobutaka FUKUMORI*, Hiroshi ANDO*, Yoshikazu KUBO*, Katsuhiko YUZAWA*,
Akemichi NAGASAWA*, Hiroshi TAKAHASHI*, Norio YANO*, Tatsu FUWA*,
Norio OHASHI* and Akio OGATA*

The Tokyo Metropolitan Government enacted an ordinance on illegal drug abuse prevention. As a result, plant-derived drugs, rather than chemical drugs, have been dominating the market. Extract of commercially distributed Hawaiian wood rose seed containing lysergic acid alkaloids was administered by gavage to mice, and the neuro-behavior of these animals was observed using the screening method that has been developed in our laboratory. In the high dose group, head twitching, sedation, increased sound response, and reinforcement of pain response and tendon reflex were observed. These results suggest that an alteration in the serotonin level in the brain is involved in these changes.

Keywords: Hawaiian wood rose seed extract, screening test, behavior, neural symptom, male mice

* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan