The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	中枢神経作用を有する化合物の乱用防止を指向した危険ドラッグの分析研究
Author(s)	淺田, 安紀子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72338
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　淺田　安紀子　）	
論文題名	中枢神経作用を有する化合物の乱用防止を指向した危険ドラッグの分析研究

論文内容の要旨

近年、規制薬物の構造を基に設計された『危険ドラッグ』の流通が世界的な問題となっている。危険ドラッグとは「麻薬や覚せい剤、または向精神薬には指定されていないが、それらと類似の作用を示す可能性が高い物質であり、人に乱用させる目的での製造・販売がなされるもの」やそれらを含む製品を指す。2010年代前半には、危険ドラッグの使用が原因と考えられる薬物乱用者による事件・事故が頻発し、その蔓延が重大な社会問題として広く知られるようになった。危険ドラッグには主に興奮、抑制、幻覚等の中枢神経作用を有する化合物が含まれており、構造類似の化合物や異なる作用を有する化合物が複数配合されている場合もある。加えて短期間で数多くの構造類似体や異性体が次々に出現する傾向にあり、法規制による取り締まりが後手に回らざるを得なかったため、いたちごっこの状態が長く続いてきた。

このような背景のもと、分析研究の観点から薬物乱用問題を解決する方策として、未規制の危険ドラッグ化合物について構造の明らかな合成標準品の科学的データの取得、正確かつ簡便な分析法の開発、中枢神経系への作用を中心とする危険性の評価を行う必要が生じた。特に海外で新たに検出された危険ドラッグ化合物の乱用拡大を未然に防ぐためには、新規化合物が日本国内に流入する前に先んじて対応しておくことが重要であると考えられた。著者はまず実際に国内で流通している危険ドラッグ製品を分析し、製品に含まれる中枢神経作用を有する化合物を明らかにするとともに、その過程で検出された主化合物の合成不純物あるいは分解物と考えられる化合物の同定に取り組んだ。さらに、より実効的な危険ドラッグ対策を目的として、海外で新たに検出された危険ドラッグ化合物について情報収集を行い、それらの分析法を開発した上で、生体影響の指標の一つとなる受容体機能評価を実施した。

はじめに、店舗もしくはインターネット販売によって入手した危険ドラッグ製品より検出された化合物であるLY2183240およびLY2183240 2’-isomer（内因性カンナビノイドの作用増強に関与する化合物）について、製品から同時に検出された分解物と考えられる化合物の構造同定を行った。同定には合成した標準品あるいはX線結晶構造解析を利用した。さらに分解物の生成条件について詳細に検討を行い、LY2183240およびLY2183240 2’-isomerの両方から生じる分解物とLY2183240 2’-isomer片方のみから生じる分解物があることを明らかにした。次にα-PVTおよびα-PBT（覚せい剤に類似の作用を示すカチノン系化合物）について、製品に含まれていた合成不純物と考えられる複数の臭素化体の構造同定を行った。さらに化合物合成時に用いる反応試薬の当量の違いにより、生じる合成不純物の量が異なることを明らかにした。また、アミノ酸由来の光学活性をもつ合成カンナビノイド化合物（大麻成分に類似の作用を示す化合物）を含む製品について、LC-QTOF/MSとキラルカラムを用いた光学異性体の分離分析を実施した。その結果、国内に流通している製品はS体のみを含むものがほとんどであったが、微量のR体を含む製品が存在することも明らかにした。

次に、海外の公的情報において２種類の位置異性体が混同している事態が疑われた、Adamantyl-THPINACAおよび5Cl-APINACA（アダマンチルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物）について、GC-EI-MS分析によって得られるフラグメントパターンに基づく簡便な位置異性体識別法を開発した。また、この識別法が他の置換基を有するアダマンチルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物についても適用可能であることを確認した。さらに、アダマンチルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物のEI-MSフラグメントパターンには含窒素骨格の種類が大きく影響することを示した。

また、国内外で複数の類似化合物の検出が報告されているクミルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物７化合物（CUMYL-PINACA、CUMYL-5F-PINACA、CUMYL-PICA、CUMYL-5F-PICA、CUMYL-THPINACA、CUMYL-BICA、CUMYL-5F-P7AICA）とアミノ酸由来の光学活性をもつカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物（AB-FUBINACA 2-fluorobenzyl isomer、EMB-FUBINACA、5F-EMB-PINACA、APP-CHMINACA、MDMB-FUBICA）とその光学異性体の計１０化合物をそれぞれ合成し、

カンナビノイド受容体（CB_1/CB_2）に対するアゴニスト活性を測定した。その結果、クミルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物については７種類すべての化合物が両方のカンナビノイド受容体に対するアゴニスト活性を有していることを明らかにした。さらに、アミノ酸由来の光学活性をもつ合成カンナビノイド化合物については、光学異性体間でアゴニスト活性に差が生じることを示した。中でも、（R）MDMB-FUBICAが片方の受容体サブタイプ（CB_2）に対して選択的な活性を有することを見出した。

以上のように、本研究では中枢神経作用を有する化合物の乱用防止に向けて、不純物等を含めた実際の危険ドラッグ製品の成分分析を実施した。さらに将来的に乱用される可能性の高い新規危険ドラッグ化合物の分析法開発および活性評価に取り組んだ。なお、本研究で合成・活性評価を行った化合物の一部は、大阪府条例に基づいて大阪府知事指定薬物として規制されたのち、改めて厚生労働大臣指定薬物として日本国内で規制されている。このように本研究で得られた成果は国内の薬物対策に資するものであると考えられる。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（淺田　安紀子）		
論文審査担当者	（職）	氏　　名
	主 査　教授	小比賀　聡
	副 査　教授	赤井　周司
	副 査　准教授	有澤　光弘

論文審査の結果の要旨

危険ドラッグ化合物を含む薬物の乱用は社会に悪影響を及ぼす大きな問題であり、特に化合物の変遷に迅速に対応するためには製品の実態調査と海外で検出されている化合物の調査研究が重要である。申請者は、実際の危険ドラッグ製品の成分分析および海外で流通する新規危険ドラッグ化合物の分析と活性評価を行い、以下に示す通り興味深い知見を得た。

1) LY2183240およびLY2183240 2'-isomerを含む危険ドラッグ製品より、主成分以外に２種類の分解物を同定した。さらにその分解条件について明らかにした。
2) カチノン系化合物であるα-PVTおよびα-PBTを含む製品より複数検出された臭素化体の構造を、合成した標準品を用いてすべて同定した。さらにその生成条件について検討し、合成時の不純物である可能性が高いことを示した。
3) アミノ酸由来の不斉炭素中心をもつ合成カンナビノイド化合物を含む危険ドラッグ製品についてLC-QTOF/MSとキラルカラムを用いた分離分析を実施し、その多くがS体で構成されていることを示した。
4) 海外において位置異性体の混同が疑われたAdamantyl-THPINACAおよび5Cl-APINACAについて、GC-EI-MSによる簡便な位置異性体識別法を開発した。また、この識別法が他のアダマンチルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物についても適用可能であることを示した。さらに、アダマンチルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物のEI-MSフラグメントパターンには含窒素骨格の影響が大きいことを示した。
5) 海外で流通するクミルカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物と不斉炭素中心をもつカルボキサミド型合成カンナビノイド化合物を合成し、カンナビノイド受容体に対するアゴニスト活性を明らかにした。その中で、エナンチオマー間でアゴニスト活性に大きな差がみられる化合物や受容体のサブタイプに対して大きな選択性を有する化合物を見出した。

以上、本研究の成果は国内外で流通する危険ドラッグ化合物の実態解明と薬物規制の強化につながるものであることから、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。