

平成14年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬安全総合研究事業)

不正流通薬物対策に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成15(2003)年3月

主任研究者 平井 俊樹

平成14年度 総括・分担研究報告書

不正流通薬物対策に関する研究

研究班構成員氏名

主任研究者	日本薬剤師研修センター 専務理事	平井 俊樹
分担研究者	東京大学大学院薬学系研究科 教授	長野 哲雄
分担研究者	大阪大学大学院薬学研究科 教授	那須 正夫
分担研究者	九州大学大学院薬学研究院 教授	山田 英之
分担研究者	お茶ノ水女子大学生生活環境研究センター 教授	佐竹 元吉
分担研究者	国立医薬品食品衛生研究所筑波薬用植物栽培試験場 場長	関田 節子
分担研究者	国立医薬品食品衛生研究所生薬部 部長	合田 幸広
分担研究者	国立医薬品食品衛生研究所筑波薬用植物栽培試験場 主任研究官	吉松 嘉代
研究協力者	東京大学大学院薬学系研究科 助手	浦野 泰照
研究協力者	国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長	花尻 瑠理
研究協力者	国立医薬品食品衛生研究所有機化学部 室長	福原 潔
研究協力者	関東信越厚生局麻薬取締部 鑑定官	牧野 由紀子
研究協力者	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授	太田 茂
研究協力者	大阪大学大学院薬学研究科 教授	高木 達也
研究協力者	滋賀大学教育学部生物学生物学研究室 教授	横山 和正
研究協力者	大阪大学遺伝情報実験センター 助手	黒川 顕
研究協力者	日本学術振興会 リサーチアソシエイト	小川 倫洋
研究協力者	塩野義製薬株式会社医薬研究開発本部 主管研究員	加藤 研治
研究協力者	近畿厚生局麻薬取締部 鑑定官	木本 茂
研究協力者	昭和大学薬学部 教授	吉田 武美
研究協力者	昭和薬科大学薬学部 教授	北條 博史
研究協力者	長崎大学薬学研究科 教授	中島 憲一郎
研究協力者	日本薬剤師研修センター 嘱託	我妻 豊
研究協力者	九州大学大学院薬学研究院 教授	正山 征洋
研究協力者	神奈川県衛生研究所食品薬品薬事毒性科 主任研究員	小島 尚
研究協力者	愛知県衛生研究所薬品化学科化学部 主任研究員	三上 栄一
研究協力者	理化学研究所植物機能研究室 基礎科学特別研究員	高上馬 希重
研究協力者	国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官	代田 修
研究協力者	国立医薬品食品衛生研究所生薬部 研究員	丸山 卓郎

目 次

研究班構成員氏名	(2)
I. 平成 14 年度総括研究報告書	
「不正流通薬物対策に関する研究」	1
主任研究者	平井 俊樹
II. 平成 14 年度分担研究報告	
1. 「不正流通薬物対策における調査研究」	9
主任研究者	平井 俊樹
① 日本で乱用されている Ecstasy 錠剤について	11
主任研究者	平井 俊樹
② 体毛中の薬物分析に関する研究	20
研究協力者	花尻 瑠理
③ 代謝モデル反応を用いた乱用薬物の検出法のための予備的検討	29
研究協力者	福原 潔
2. 「覚せい剤の Profiling Analysis に関する UNDCP との共同研究」	34
分担研究者	長野 哲雄
① フェネチルアミン系乱用薬物の Profiling Analysis に関する基礎研究	37
分担研究者	長野 哲雄
② フェネチルアミン系乱用薬物(ATS)の Profiling Analysis	41
研究協力者	太田 茂
③ 覚せい剤の Profiling への非線形分類法・非線形要因解析法の応用	45
研究協力者	高木 達也
④ 日本で押収された覚せい剤の Profiling Analysis	51
研究協力者	牧野 由紀子
3. 「向精神作用を有する植物の分類と含有成分に関する研究」	54
分担研究者	那須 正夫
① 遺伝子を指標とした幻覚性キノコの系統分類	57
—DNA 増幅用プライマーの選択—	分担研究者 那須 正夫
② 遺伝子を指標とした幻覚性キノコの系統分類	60
—遺伝子の増幅およびシーケンス決定—	研究協力者 黒川 顕
③ シビレタケ属を中心とする幻覚性きのこに関するデータベース作成	64
研究協力者	横山 和正
④ 食用キノコ類中のサイロシビン類の LC/MS による測定	68
研究協力者	加藤 研治
⑤ イオンペアーHPLC による幻覚性キノコ中サイロシビンの定量分析	73
研究協力者	木本 茂

4. 「乱用薬物の簡便分析方法構築の試み」	77
分担研究者	山田 英之
① γ -Hydroxybutyric acid の簡易分析法:蛍光誘導体化の試みと呈色試験	82
分担研究者	山田英之
② 磁性ラテックスを用いた LAIRT 法による毛髪試料中モルヒネの定量法の改良とマジックマッシュルーム含有成分サイロシビン及びサイロシンの特異的抗体の作成	91
研究協力者	吉田 武美
③ サイロシンを認識する特異的抗体の調製	98
研究協力者	北條 博史
④ 痩身用健康食品と称する未承認医薬品の分析 —フェンフルラミン及びニトロソフェンフルラミン—	102
研究協力者	中島 憲一郎
5. 「ミャンマーにおけるケシ代替植物の開発」	108
分担研究者	佐竹 元吉
① ミャンマーにおけるケシ代替植物の調査	110
分担研究者	佐竹 元吉
② ミャンマーの山岳地帯でのケシ代替植物の栽培	117
研究協力者	我妻 豊
6. 「大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学的研究」	120
分担研究者	関田 節子
① 大麻鑑定のための AFLP マーカーの開発	127
分担研究者	関田 節子
② 大麻成分の生合成酵素遺伝子に関する研究	133
研究協力者	正山 征洋
③ いわゆる”ケミカルドラッグ”の実験動物の行動に及ぼす影響	135
研究協力者	小島 尚
④ 酵素免疫測定法による健康食品に添加された甲状腺ホルモン成分の迅速検出法	140
研究協力者	三上 栄一
7. 「幻覚性キノコの DNA 解析等による鑑定法確立に関する研究」	145
分担研究者	合田 幸広
① 幻覚性キノコの DNA 解析による鑑定法確立	149
分担研究者	合田 幸広
② サイロシビン類を検出する ELISA の開発	153
研究協力者	代田 修
8. 「ケシ属植物の遺伝的・形態的・植物化学的特性に関する研究」	159
分担研究者	吉松 嘉代
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	170
IV. 研究成果の刊行物・別刷	171

総括研究報告書

不正流通薬物対策に関する研究

主任研究者 平井 俊樹 財団法人 日本薬剤師研修センター 専務理事

研究要旨 中東及び北朝鮮問題と世界情勢の激変にともない、薬物の不正流通対策においても的確な対応が求められている。世界的には国連主導の不正薬物密造原料規制の監視体制確立、空港や港での水際対策の連携強化、不正な資金流通の監視等諸外国が協力して効果的な対策を実施しつつある。それにより、乱用される薬物の密造所や密造法、不正流通ルートに変動が生じている。我が国で乱用される覚せい剤、大麻、エクスタシー等の薬物のほとんどが海外からの密輸入品で、その密造地、仕出し地の変化は取締対策に影響を与えている。このような状況を考慮し、乱用される薬物の不正流通対策に役立つ科学的な観点からの研究を目指して研究班を組織し、下記の8テーマで研究を行った。

1) 不正流通薬物対策に関する調査研究

日本で押収された Ecstasy 錠剤の調査、ヒト体毛中の乱用薬物分析で考慮すべき倫理問題及び対処法についての検討、代謝モデル反応による psilocin 分析法の検討を行った。その結果、様々なロゴマークの MDA 類含有錠剤及びケタミンやメタンフェタミン等を含有する複合成分含有錠剤の存在の確認、ヒト体毛試料採取用プロトコル作成、サイロシンの活性酸素種による分解物の生成を明らかにした。

2) 覚せい剤の Profiling Analysis に関する国連薬物統制計画(UNDCP)との共同研究

Methamphetamine(MA)に含まれる炭素、窒素原子の同位体比を測定する新たな Profiling 法の検討により、その有用性を明らかにした。押収起源の異なるフェネチルアミン系乱用薬物錠剤及び覚せい剤結晶の Profiling を行い、日本での流通品の実態を明らかにした。データ解析法としては、Kohonen 自己組織化ニューラルネットワーク(SOM)法を適用し、未知情報を分類した結果、密造法との関連で覚せい剤結晶の Profiling に有効であることを確認した。

3) 向精神作用を有する植物の分類と含有成分に関する研究

幻覚性キノコに関し、遺伝子配列による系統的分類と成分特性の検討、日本での流通品の分布に関するデータベースの構築、含有成分微量分析法の検討を行った。その結果、幻覚性キノコの分類に適する RNA 遺伝子増幅による塩基配列決定、データベースによる輸入販売キノコの出産地推定、含有成分に関する食用きのこの差違の確認、イオンペア-LC 法によるサイロシビン分析法を確立した。

4) 乱用薬物の簡易検査法に関する研究

γ -Hydroxybutyric acid (GHB)の簡易分析法の構築、ラテックス凝集阻止反応試験法による毛髪試料中からのモルヒネ検出の検討、サイロシビンおよびサイロシンに対する特異的抗体作成の試み、瘦身用健康食品に含まれるフェンフルラミン類の簡便で高

感度な分析法について検討した。その結果、GHB のプロモクレゾールグリーンによる呈色反応の有用性の確認、除蛋白によるモルヒネの毛髪試料からの検出限界の向上、サイロシンのインドール骨格の4位 OH 基を修飾した誘導体による特異的抗血清の作成、HPLC-蛍光法によるフェンフルラミン類の定量法を確立した。

5) ミャンマーにおけるケシ代替植物の開発

ミャンマー北部カチン州の海拔 1,200m から 1,800m の地域で、昨年度より栽培している薬用植物の生育状況の調査、カチン独立軍地域へのケシ代替植物栽培の指導、野生薬用植物の分布調査と資源保護、ミャンマー連邦での薬用植物栽培の振興、健康増進に役立つ知識の普及、新規導入薬用植物としてラン科植物について収集と講演会を行い、ケシ代替植物の定着を着実に推進することができた。

6) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学的研究

分子生物学的手法による大麻鑑定法として、特異的なプライマーを設計することによりマーカーの開発を行った。大麻成分生合成酵素遺伝子 polyketosynthase(PSK)のクローニングと大腸菌における発現、発現タンパクの性状、基質特異性等を検討した。未規制不正流通薬物であるケミカルドラッグのマウス行動量に及ぼす作用を検討し、化学構造の違いによる中枢作用の差異を明らかにした。また、健康食品に添加された甲状腺ホルモンの酵素免疫測定法の開発に成功した。

7) 幻覚性キノコの DNA 解析等による鑑定法確立に関する研究

幻覚性キノコの rRNA 遺伝子(LSU)の塩基配列解析を行い、その結果を基に基原種の分類をおこなったところ、国内市場品には6種類あり、その内2種が9割を占めていることを明らかにした。更に、マジックマッシュルーム及び食用キノコの LSU 配列の比較によりマジックマッシュルームに特異的な領域を見出し、この領域を利用した TaqMan PCR による鑑定法の構築を可能とした。また、ELISA 法構築のため、サイロシンをモチーフとしたハプテンを合成しウサギ及びマウスに免疫を行い、血清中のサイロシンに対する抗体価の上昇について検討した。

8) ケシ属植物の遺伝的・形態的・植物化学的特性に関する研究

園芸用として輸入されたケシ種子やオーストラリアから導入したケシ種子を人工環境下で隔離栽培し、形態観察とアルカロイド分析を行ったところ、モルヒネ等の麻薬アルカロイドが高い含量で含まれていた。また、筑波試験場で保存栽培を行っている *Papaver orientale* 及び *P. bracteatum* の形態観察とアルカロイド分析を行った結果、*P. orientale* 完熟果殻からテバインが検出され、*P. bracteatum* と *P. pseudo-orientale* の交配種であると推定される植物の存在が確認された。

A. 研究目的

国際的な薬物監視体制強化による覚せい剤の密造法や流通ルートの変動、デザイナードラッグの混在する錠剤の乱用、大麻押収量の増加等に対処するため、諸

外国の薬物乱用の状況について科学的な情報を的確に得て、乱用薬物の不正流通防止対策を効果的に行っていかなければならない。本研究は、我が国で乱用される薬物の不正流通対策に役立つ科学的な

観点からの研究を目指している。

B. 研究方法

1) 不正流通薬物対策に関する調査研究

過去3年間に日本で押収された100検体の Ecstasy 錠剤の物理的特長の把握、覚せい剤乱用者体毛試料採取時における倫理規定の検討、サイロシンを対象とした各種酸化剤による酸化的モデル代謝反応を行った。

2) 覚せい剤の Profiling Analysis に関する UNDCP との共同研究

押収 MA 中の炭素、窒素原子の同位体比測定法の検討、UNDCP より依頼されている不純物標品の合成、北朝鮮の港を仕出地とする覚せい剤1試料を含む日本で押収された覚せい剤結晶やエクスタシー錠剤の Profiling Analysis 及びデータ解析法の検討を行った。

3) 向精神作用を有する植物の分類と含有成分に関する研究

Genbank に公開されている幻覚性キノコのリボソーム DNA 配列 105 本を取得しての分子系統樹の構築、幻覚性キノコのリボソーム its 領域の遺伝子配列決定、Guzman 及び Gerhardt のデータに我が国のキノコ標本データを加えての幻覚きのこデータベース作成、農林水産省林野庁を通じて入手した食用キノコ40種48検体でのサイロシビン及びサイロシン含有の確認、移動相に四級アルキルアンモニウム酢酸塩を添加してのイオンペア-HPLC による psilocybin 定量法を検討した。

4) 乱用薬物の簡易検査法に関する研究

GHB のケイ光誘導体化と呈色反応の検討、ラテックス凝集阻止反応試験(LAIRT)法による毛髪試料中モルヒネの

検出感度向上についての検討、マジックマッシュルームのスクリーニングキット用特異的サイロシン抗血清作製、フェンフルラミン類の HPLC-蛍光および UV 定量法について検討した。

5) ミャンマーにおけるケシ代替植物の開発

ミャンマー連邦森林局の協力を得てのモデル研修薬草園造り、薬草栽培研修に必要な種苗の導入、ミャンマー研修薬草園での植物成育調査や野生薬用植物のカチン州での分布調査の実施、新規導入薬用植物として野生ラン科植物の収集を行った。

6) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学的研究

DNA の AFLP 分析による大麻系統識別用マーカー開発、大麻成分の生合成酵素遺伝子の最上流の PKS の機能の解析、ケミカルドラッグの販売実態調査及び中枢作用の指標としてマウスの行動に及ぼす作用の検討、甲状腺末中のトリヨードチロニン(T3)及びチロキシン(T4)の酵素免疫測定法によるスクリーニングへについて検討した。

7) 幻覚性キノコの DNA 解析等による鑑定法確立に関する研究

マジックマッシュルーム試料として国内で購入された42検体、日本国内で採集された自生品5検体、オランダの市場で購入された2検体、国内栽培食用キノコ6試料を用い、DNA 解析を行った。幻覚性キノコの ELISA 法による検出法開発のため、シロシンをモチーフとしたハプテンを合成し、ウサギ及びマウスに対する免疫について検討した。

8) ケシ属植物の遺伝的・形態的・植物化学的特性に関する研究

つくば市周辺の観賞用目的で栽培されていたケシの観察、輸入品のボタンゲシやシドニー近郊で販売されていたけしの種子及び *P. orientale*(オニゲシ)や *P. bracteatum*(ハカマオニゲシ)の栽培を行い、アルカロイド成分を HPLC で定量分析した。

C. 研究結果

1) 不正流通薬物対策に関する調査研究

日本で乱用されている Ecstasy 錠剤の概観からのプロファイリングに必要な観察項目を列記したシートの作成、デジタルカメラを用いた写真撮影時の詳細な条件の設定、100 検体の錠剤の外観と含有成分についてのポスターの試作をおこなった。体毛提供者の人権擁護を患者本人によるインフォームド・コンセント(IC)と患者情報の保護により担保することとした基本方針による試料採取用プロトコルを作成した。様々な酸化条件下における psilocin の反応性を調べた結果、飽和酸素溶液下では psilocin は安定に存在する一方、活性酸素種に対しては速やかに反応して様々な分解物が生成することを明らかにした。

2) 覚せい剤の Profiling Analysis に関する UNDCP との共同研究

合成エフェドリンと麻黄由来の天然品の炭素・窒素安定同位体比は $\delta^{13}\text{C}$ (‰)の値に差はなかったが、 $\delta^{15}\text{N}$ (‰)値に有意な差があった。合成した MA 中の炭素、窒素同位体存在比と各原料エフェドリンの $\delta^{13}\text{C}$ (‰)及び $\delta^{15}\text{N}$ (‰)値は一致していた。エクスタシー錠剤 100 錠の活性成分としては、MDMA、MDA、MDEA、エフェドリン、カフェイン、ケタミン及びメタンフェタミンが検出された。ロゴマー

クは 44 種類あり、同じロゴ同じ色の錠剤であっても異なる事犯における MDMA 量は一定ではなかった。近年の押収覚せい剤結晶には、主要な 4 密造法で合成されたと推定できるものが実際に流通していることを確認した。押収品のデータ解析法としては、クラスター分析法(Ward 法)及び SOM 法で類似の分類結果得られることが明らかとなった。

3) 向精神作用を有する植物の分類と含有成分に関する研究

各種幻覚性キノコのリボソーム DNA 配列の its-1 及び its-2 領域を用いると幻覚性キノコ近縁種間の分解能が他領域より高く、系統的分類に適していることが明らかとなった。15 検体中 11 検体において、ゲノム DNA リボソーム its-1 及び its-2 の 2 領域の DNA の増幅が確認された。23 種のマジックマッシュルームを調査したところ、自生するものが 18 種(うち幻覚性 13 種)、海外から持ち込まれたものと思われるもの 5 種であった。日本産の食用キノコ 48 検体について、LC/MS²によるサイロシビン、サイロシンの微量分析を行ったところ、すべての検体からこれらの麻薬成分を検出できなかった。イオンペア-HPLC でマジックマッシュルーム試料中のサイロシビン定量試験を行ったところ、含有率は 0.07~1.13% であった。

4) 乱用薬物の簡易検査法に関する研究

GHB を含むカルボキシル基を有する 36 化合物について、アクリフラビンおよびプロモクレゾールグリーンによる呈色を比較したところ、GHB は他のカルボン酸類と異なり、アクリフラビンとプロモクレゾールグリーンのどちらに対しても発色しなかった。毛髪中モルヒネの

LAIRT法による検出では、抗原—抗体結合凝集塊を、抗体に結合しているラテックスの磁性を利用して除き、上清の透過度を測定したところ1 mg hair 当りに換算して5~1000ng モルヒネの範囲で定量性があることを確認した。サイロシンの butylsuccinamic acid 誘導体をヘモシアニンに結合させたハプテンでウサギを感作したところPSI-BSAに対して高い力荷を示す抗サイロシン抗体が得られた。HPLC-蛍光法で、毛髪中のフェンフルラミン及び主代謝物であるノルフェンフルラミンを定量下限 0.036 ng/mg および 0.016 ng/mg と高感度で分析できた。キラル分離条件では *d*-および *l*-フェンフルラミンの分別も可能であった。

5) ミャンマーにおけるケシ代替植物の開発

2002年4月より、ミャンマー政府は薬用植物栽培を国家事業としてとりあげるための検討を開始し、モデル研修薬草園の建設用地域として、2002年10月に4ヶ所を提供してきた。カチン独立軍より研修生を1名受け入れ研修を行うことができた。昨年度つくり上げたミャンマー研修薬草園における栽培植物の成育調査を行ったところ、継続的な栽培でトリカブトの開花が見られ、人参も発芽がよく、セイロン人参は数株残っており、特にガイテイ地区での成育がよかった。6~7月の雨期にミャンマー国内の自生薬用植物の調査を行い、野生薬用植物を採集した。採集した植物は国立医薬品食品衛生研究所で成分抽出し、活性試験を行っている。

6) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学的研究

セレクトィブプライマー24種類全ての組み合わせにおいてバンドの増幅生成

が認められ、AFLP分析により *C. sativa* と他の植物を明確に識別することが可能となった。PKSと各種基質との反応性を検討した結果、脂肪族 CoA が基質となりうることを確認された。ケミカルドラッグ5種類のマウス行動量への影響は、濃度依存的に行動量が有意に増加するもの、観察開始2時間過ぎにみられる行動量増加が抑制されるもの、亢進また抑制いずれの作用も軽微であるものがあった。また、高用量投与した場合、死亡する個体が確認された。T4のELISA法によるスクリーニングとESI-LC/MSによるT4確認を行ったところ、ELISAによるT4検出スクリーニング法とLC/MS分析の結果が同一であった。

7) 幻覚性キノコのDNA解析等による鑑定法確立に関する研究

国内市場品で入手した42検体の幻覚性きのこはITS及びLSUの塩基配列から6種類に分類された。それぞれの長さは、ITSが約280-310 bp、LSUが970-978 bpであった。LSU配列の解析結果に、データベース中の *Psilocybe* 属及び *Panaeolus* 属の配列を加え、分子系統樹を作成したところ、見出された3つの属はそれぞれ個々のクラスターに分類され、これまでの形態学的な分類の結果をよく反映していた。また、*Psilocybe* 属のクラスターはさらに2つに分れ、幻覚性の有無を区別するものであった。また、マジックマッシュルームに特異的なLSU配列が見出された。合成したサイロシンハプテンをキャリアタンパク質に結合させ、免疫実験を行ったが、サイロシンとの競合的阻害実験では、弱い競合阻害しか観察されなかった。

8) ケシ属植物の遺伝的・形態的・植物化

学的特性に関する研究

観賞用として誤って生育されているケシのなかに、桃～赤花八重咲きのいわゆる「ボタンゲシ」や *Papaver setigerum* DC. が確認された。オーストラリアで食用スパイスとして販売されていた種子は、ファイトロン内で正常に発育し、葉や根から高含量のアルカロイドが検出されたが、一貫種で検出されるパバベリン、ノスカピンが検出されなかった。*P. orientale*として導入し保存栽培を行っていた株のなかに「ハカマオニゲシ」と類似するものが確認された。

D. 考察

1) 不正流通薬物対策に関する調査研究

我が国における Ecstasy 錠剤の Profiling 結果は、薬物取締関係機関から注目された。Ecstasy 錠剤の密輸入ルート解明等の不正薬物の取締対策に利用するためにデータベースを試作したが、捜査情報の収集が難しく今後の課題となった。ヒト試料採取時の研究倫理指針の作成は、今後ヒト試料を用いた乱用薬物の基礎的研究をさらに進めていくうえで役立つものである。代謝モデル反応を用いた薬物の安定性や分解物の解析は、不正流通薬物のプロファイリングや生体内での代謝反応の推定に役立つもので、今後の本班の研究への活用が期待できる。

2) 覚せい剤の Profiling Analysis に関する UNDCP との共同研究

覚せい剤密造原料の Ephedrine が天然物由来か化学合成品かを窒素の同位体比を測定することで識別でき、窒素の同位体比值測定は今後の Profiling において重要な役目を果たすことが期待される。Ecstasy 錠剤の Profiling においては、ログ

のみで流通経路を推定することは危険であることが確認された。また、日本で乱用されている "Ecstasy" には、高濃度のものであることが明らかとなったと同時に、ケタミンやカフェイン等が添加された複合錠剤が 26 検体あり、成分による作用の特異性については今後の課題であるが、危険性が予測され注意が必要である。Profiling をおこなった押収品覚せい剤の一つに北朝鮮の港が仕出地の結晶があり、それは麻黄由来の Ephedrine を用い Emde 法で合成されていたものであると推定された。今後の継続的な検証が必要である。覚せい剤 Profiling でのデータ解析法としては、注意深い条件を選択すると SOM 法により合理的な Profiling ができると考えられる。

3) 向精神作用を有する植物の分類と含有成分に関する研究

多種の幻覚性キノコについて、遺伝子配列による系統的分類を適用し、分子系統学的特徴の抽出を行う計画を立てることができるようになったことや作成した幻覚性キノコの分布データベースを利用し、調査対象のきのこの解析をすれば、キノコ原産地がある程度正確に特定できるようになったことは大きな成果であった。我が国で食用として供されるキノコについては、引き続き多種類の食用キノコや野生キノコについても高感度 LC/MS² 法やイオンペア-HPLC 法によりサイロシビン類の定性定量分析を継続していく予定である。

4) 乱用薬物の簡易検査法に関する研究

GHB は分子内のカルボン酸基が水酸基との水素結合で不活性な状態にあるため、プロモクレゾールグリーンによる非

特異的な酸性薬物呈色反応で陰性になり、この判定法は粉末として押収された GHB の簡便なスクリーニングに応用できる可能性が出てきた。毛髪溶解液中のモルヒネ検出に LAIRT 法を利用する際、試料中の蛋白を色素とともに除去すると感度を向上することができ、GC/MS と同程度の高感度測定が可能となった。サイロシン特異的抗体の作製では、サイロシン構造以外を認識する非特異的抗体も混在し、実用のためには更に特異性上昇を目指して検討する必要がある。問題となった健康食品から *N*-ニトロソフェンフルラミンとフェンフルラミンが同時に検出された製品中のフェンフルラミンは製造・保管過程での *N*-ニトロソフェンフルラミンの分解物か合成原料が残存していたもののいずれかであることが考えられた。今回開発した HPLC-蛍光法による毛髪分析法は非常に高感度であり、微量のフェンフルラミンを十分追跡できるもので、*N*-ニトロソフェンフルラミンあるいはフェンフルラミンを摂取したヒトの毛髪分析が可能であるものと期待される。

5) ミャンマーにおけるケシ代替植物の開発

栽培可能な薬用植物がほぼ決まり、採算可能な栽培方法の検討段階に入った。引き続き、調整加工法の修得について研修を行う必要がある。野生薬用植物では、人參の新種と思われるものが見つけ出された。この他に中国で保護されている植物が多数見つかった。ミャンマーでの活動及びラン類の研究機関として認知を要請するために、お茶の水ミャンマーフォーラムを設立し、月例で研究会を開き、様々な分野での活動を相互に理解することで、各々の目的達成の推進力を得ることがで

きた。

6) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学的研究

DNA を利用した鑑別法の検討を進め AFLP マーカーの開発をおこなったところ、本マーカーは 23 系統の識別の一端を担うことが明らかとなり、今後の大麻起源解析に有用なものとなった。PKS を検討した結果本物質がアサの生理品種に関わる重要な生合成酵素であることが明らかになった。カンナビノイドは全てカルボン酸タイプであるが、PKS が触媒した生成物は殆どが脱炭酸タイプであり、この点は疑問の残るところであり、今後の検討課題となった。ケミカルドラッグとして販売されている化学物質 5 種類は生命への危険性や安全性への問題のあることが予測され、今後関連の実験結果や収集された情報を公開することが必要であると考えられる。ELISA による T4 検出スクリーニング法は従来数日を要した機器分析と異なり、数時間で T4 検出が可能となり、迅速、簡便、高感度なスクリーニング法として良好な結果が得られた。しかしながら、ELISA は食品など複雑な成分の混合物の分析で擬陽性反応を示すことも否定できないため、ELISA によるスクリーニング法において陽性と判定された試料については LC/MS を用いた精密試験を併用することも必要と考える。

7) 幻覚性キノコの DNA 解析等による鑑定法確立に関する研究

日本国内に流通するマジックマッシュルームの基原種は比較的少数に限られていて、同一種内で rRNA 遺伝子塩基配列のバラつきが小さいことが明らかになり、本遺伝子の配列を利用した TaqMan PCR 法による簡易鑑定法の構築が可能

となった。今後、確立された簡易鑑定法を用いた場合、擬陽性となる種の出現も予想され、種の確認が必要と考える。また、スクリーニング用に設計したサイロシンのハプテンは、空気酸化に不安定であるサイロシンの構造を安定なものとした点で、優れたものと考えられるが、作成した抗体はサイロシンを特異的に認識するものではなかった。次年度に、新たなハプテンの設計を行い、再度免疫を行う予定である。

8) ケシ属植物の遺伝的・形態的・植物化学的特性に関する研究

観賞用に栽培されているケシには、規制対象のものもあり、不注意で栽培されたものが広まることを注意する必要がある。簡便なケシの見分け方を園芸愛好家の方々に指導をしていかなければならない。オーストラリアで生産されているケシ殻濃縮物用のケシには、モルヒネ含量の高い製品とテバイン含量の高い製品がある。特に最近では、合成麻薬原料となるテバイン含量の高い製品がより重要になってきており、テバインからモルヒネにいたる生合成制御機構の解明を行い品種改良に役立てていく必要がある。また、*P.orientale* (オニゲシ)として導入し保存栽培を行っている株のなかに他の株とは花の形態が異なり、果殻からオリパビンが検出されず、比較的高含量のテバインが検出されるものがあり、*P.orientale*ではなく、*P.bracteatum*と*P.pseudo-orientale*の交配種であると推察された。今後、分子生物学的手法による確認をおこなっていく予定である。

E. 結論

不正流通薬物対策に関する8研究課題の

なかで、幻覚性きのこや大麻等の植物起源の不正流通薬物の起源解明に遺伝子解析法が有用な方法であることが明らかになってきたことは、大きな成果であった。更に、幻覚性きのこの現場でのスクリーニング用モノクローナル抗体の早期作成が待たれるところである。押収品の覚せい剤結晶やエクスタシー錠剤のProfilingで、日本で流通しているものの実態がある程度明らかになり、今後の薬物取締対策に役立つ知見が得られた。また、新たな覚せい剤のProfiling法として検討した窒素・炭素の安定同位体比測定は画期的な手法であり、原料規制対策に役立つものである。ケシ代替植物の開発は、国連の薬物対策の主課題の一つであり、ミャンマーで生育できる薬用植物を見出し、研修の実施等によりその定着を推進した。今後も専門家の方々の協力を仰ぎ、研究を継続して行かなければならない。薬物問題は一国のみの課題ではないので、科学的な面でも諸外国と積極的に情報交換し対処していく必要がある、人的な交流も今後の課題である。

分担研究報告書

不正流通薬物対策に関する調査研究

主任研究者 平井 俊樹 財団法人 日本薬剤師研修センター 専務理事

研究要旨 日本で押収された Ecstasy 錠剤の実態を把握するため、過去3年間に日本で押収されたMDA類含有錠剤を無作為に100検体選んで、外観及び含有成分について検討した。様々なロゴマークをもった錠剤が密輸入されていることやMDA類以外にケタミンやメタンフェタミン等を含有する錠剤も存在していることを確認した。薬物分析における薬物中毒者の体毛の有用性についての基礎的検討を行うにあたり、体毛試料の提供を受ける際の倫理問題及びその対処法について、医療・科学・法律の専門家の意見をもとに検討を行い、試料採取のプロトコールを作成した。乱用薬物の分解生成物に焦点を絞り、酸化分解物についての化学情報を得ることを目的として、サイロシンを例に有機化学的手法による代謝モデル反応を行った。その結果、サイロシンは活性酸素種に対して速やかに反応し、また、活性酸素の種類によって異なる分解物を生成することが示唆された。

研究協力者

花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部 室長

福原 潔 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部 室長

牧野由紀子 関東信越厚生局麻薬取締部
鑑定官

A. 研究目的

本研究は、現在の不正流通薬物対策上の諸問題に対処できる乱用薬物の科学的な情報収集法の構築や薬物試験における問題点の調査研究を行い、薬物乱用防止対策に資する情報を提供することを目的としている。

B. 研究方法

1. 日本で乱用されている Ecstasy 錠剤について
過去3年間に日本で押収されたMDA

類を含有する錠剤を無作為に100検体選び、ロゴマーク、重さ、形状等の観察項目と錠剤の両面と側面からの写真撮影法について検討した。

2. 体毛中の薬物分析に関する研究

研究に使用する体毛試料の部位、試料提供対象者、試料採取依頼機関、試料採取機関の状況について調査した後、医療、科学、法律の各方面の専門家の方々と検討会議及び書簡の交換を行った。

3. 代謝モデル反応を用いた乱用薬物の検出法のための予備的検討

サイロシンを対象とし各種酸化剤を添加して酸化的モデル代謝反応を行い、生成物を解析した。また、サイロシンの有機酸素ラジカルに対する反応性を Galvinoxyl Radical (G·)を用いて解析した。

C. 研究結果

1. 日本で乱用されている Ecstasy 錠剤に

ついて

錠剤のプロファイリングに必要な観察項目を列記したシートの作成、デジタルカメラを用いた写真撮影時の詳細な条件を設定した。

得られた100検体の錠剤の概観と含有成分の状況を見やすくするために写真集を作り、ポスター形式に結果をまとめた。

2. 体毛中の薬物分析に関する研究

試料提供者の人権擁護を考慮した試料採取の基本方針としては、患者本人によるインフォームド・コンセント(IC)と患者情報の保護により担保することとし、試料採取のプロトコルを作成した。

3. 代謝モデル反応を用いた乱用薬物の検出法のための予備的検討

様々な酸化条件下における psilocin の反応性を調べた結果、飽和酸素溶液下では psilocin は安定に存在する一方、活性酸素種に対しては速やかに反応して様々な分解物が生成することが明らかになった。psilocin は有機酸素ラジカル G• に対し、天然抗酸化剤よりも非常に速い反応速度で水素移動が進行し、psilocin 自らはラジカルとなって酸化体へと変化することが予測された。

D. 考察

試作したポスターは、我が国における Ecstasy 錠剤の実態を明示したものであったため、薬物取締関係機関からの注目を集めた。Ecstasy 錠剤の密輸入ルート解明等の不正薬物の取締対策に利用するためにデータベースを試作したが、捜査情報とのリンクは現時点では行うことはできなかった。今後の課題である。ヒト試料採取時に考慮しなければならない研究

倫理指針の検討は、「法規制薬物使用」「薬物中毒患者」という要素を含むため、従来のヒト試料利用研究とは異なる側面もあるが、今後、ヒト試料を用いた乱用薬物の基礎的研究をさらに進めていくうえで必須の事項であり、今後の研究において役立つ重要な課題であった。代謝モデル反応を用いた薬物の安定性や分解物の解析は、不正流通薬物のプロファイリングや生体内での代謝反応の推定に役立つもので、今後の本研究への利用に活用できるものである。

E. 結論

日本における"エクスタシー"錠剤の実態の把握やデータベース化に関する調査研究、従来の研究における常識を明確にした乱用薬物研究における人試料の取り扱い上の倫理問題の検討、代謝モデル反応の不正流通薬物研究への応用といった実学的な検討が行われた。今後、これらの成果を乱用薬物の流通防止対策に生かし、科学的な面から薬物取締行政を支援できるものに発展させていかなければならない。

分担研究報告書

日本で乱用されている Ecstasy 錠剤について — 外観からのプロファイリング —

主任研究者 平井 俊樹 財団法人 日本薬剤師研修センター 専務理事
研究協力者 牧野 由紀子 厚生労働省関東信越厚生局麻薬取締部 鑑定官

研究要旨 Ecstasy 錠剤の乱用は世界各国に拡大しており、近年日本でも押収量が急増している。特に若年層の乱用が諸外国で深刻な問題となっている。日本においても乱用の増加により深刻な問題が発生することが懸念されており、乱用されているエクスタシー錠剤の実態を正しく把握することが求められている。過去3年間に日本で押収されたエクスタシー錠剤を無作為に100検体選んで、検討したところ、様々な錠剤が密輸入されていることが確認された。得られた結果を取締業務で利用しやすくするため100検体の錠剤のデータベースとポスターを試作した。

A. 研究目的

近年、日本で押収量が急増している Ecstasy 錠剤には 3,4-methylenedioxy-amphetamine(MDA) 、 N-methyl-MDA (MDMA)、 N-ethyl-MDA (MDEA)のいずれかが主成分として含有されている。MDA 類は比較的密造が容易であるため安価で、その乱用も世界各国に拡大しており、特に若年層の乱用が諸外国で深刻な問題となっている。今後乱用の増加により深刻な問題が発生することが懸念されており、乱用されているエクスタシー錠剤の実態を正しく把握することが求められている。

欧州ではドイツの連邦犯罪捜査研究所 (BUNDESKRIMINALAMT、BKA)を中心に、Ecstasy 錠剤についての情報を収集し、密造地推定を行う試みが数年前より行われている。蓄積された多数のデータが解析され、取締対策に役立てられている。

我が国においても、MDA 類の急速な

乱用拡大を阻止するため、日本に密輸入されている MDA 類の特徴をつかみ、ドイツを中心とした欧州の各国との情報交換を可能にし、取締対策等の一助とすることを目的として検討した。

B. 研究方法

検討対象にした錠剤としては、過去3年間に日本で押収された MDA 類を含有する錠剤で国庫に帰属されたものを研究用麻薬として関東信越厚生局麻薬取締部で交付を受け、そのなかから、無作為に100検体選んだ。外観からの特徴については、BKA方式を参考にして、ログ、重さ、形状等の観察項目と錠剤の表面、裏面及び側面からの写真撮影法について検討した。概観の測定等は関東信越厚生局麻薬取締部の協力を得て行った。更に、錠剤の写真及び各錠剤の含有成分を記載したポスターの作成を試みた。含有成分については、覚せい剤のプロファイリングについての本研究班の分担研究で検討

された結果を使用した。

C. 研究結果

1. 錠剤の外観観察

ロゴ、重さ、形状等の観察項目は下記

の Tablet Identification Sheet (Table 1)を作成し、各同一 ID の任意の 1 錠を用いて各項目を測定し、記載した。錠剤の重量、直径及び厚さの範囲は Table 2 に示す通りであった。

Table 1. Tablet Identification Sheet

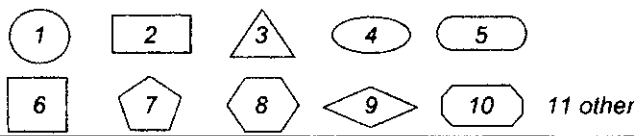


ID number	固有の数字を記載
Photo number	ロゴ-色-ID 番号を用いた写真番号を記載
Reference number	袋等に記載されている記号を記入
Logo	ロゴ名を記入
Cleavage	裂け目があるかないかを記入
Coat	表面がコートされているかないかを記入
Vertical view	上面から見た形状が以下のどの番号に該当するか記入する。 
Horizontal view	側面から見た形状が以下のどの番号に該当するか記入する。 
Diameter	マイクロ計りで測定した直径を記入する (mm 単位)
Thickness	マイクロ計りで測定した厚さを記入する (mm 単位)
Weight	電子天秤で測定した重量を記入する (mg 単位)
Smell	臭いの有無
Outside color	外側の色 <i>white black red rose green blue purple</i> <i>grey brown orange silver gold yellow</i>
Inside color	内部の色 (同上)
Color pattern	色パターン <i>mono two-tone mixed other</i>
Toughness	錠剤を粉碎時、硬いか柔らかいかを記入
Capping	キャッピングの有無を記入
Components (%)	MDMA() MDA() MDEA() MA() Caffeine() Ketamine () Ephedrine () Cocaine () other()
Note	備考
HPLC	HPLC のデータのファイル名を記入
GC/MS data number	GC/MS data のファイル名を記入

Table 2. Characteristic Range of Physical Properties of 100 tablets

Weight (mg)		Diameter (mm)		Thickness (mm)	
Min	Max	Min	Max	Min	Max
120	417	7.0	10.6	3.1	6.4

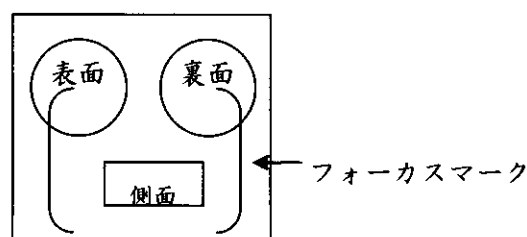
2. 写真撮影

写真撮影はオリンパス光学社製デジタルカメラ C-3040 ZOOM を使用し、特別な撮影設備がなくともできる撮影条件を検討し、下記の要領で撮影した。

- 1) カメラを撮影面より 20 cm の高さになるよう固定した撮影台にセットする。
- 2) 光源は自然光を用い、蛍光灯等の室内灯は消しておく。暗天の場合には撮影は行わない。戶外光が明るすぎる場合には、ブラインド等により明るきの調整を行う。
- 3) デジタルカメラのピント、ホワイトバランス、絞り、露光の補正の設定をあらかじめ下記の要領で行っておく。
 - (1) フォーカスをマニュアルにする。
 - (2) ストロボを Off にする。
 - (3) レンズを(T)拡大側へ最大にする。
 - (4) メニュー  を押して MF (マニュアル・フォーカス) にする。次に、MF で 20 cm になるように、カメラ上
 - ▲ 部のボタンを黒塗り方向に押す
 - ○ して、接写距離を設定する。
 - ▼ 設定終了後、OK を押す。
 - (5) メニュー  を押して、画面上表示のホワイトバランス、次に、プリセット、続けて曇天（天候によっては調整）を押して設定後、OK を押す。
 - (6) ▲ (カメラ上部のボタン) 黒
 - ○ 塗り方向を押して、絞りを F10
 - ▼ に設定する。
 - (7) カメラ上部の黒塗り方向のボタンを押して、露光修正を-1.7に設定する。

(8) 写真の解像度は画質モード HQ(記録サイズ 2248×1536)に設定する。

- 4) 錠剤を配置する台としては、清浄な黒色実験台表面を用いる。
- 5) 同一 ID 番号の錠剤から任意の 3 錠を選び、撮影面の左上に表面、右上に裏面、下部に側面を配置し、正面から見てそれぞれの錠剤の中心点を結ぶ線が逆正三角形になるように配置する。
- 6) カメラのファインダーをのぞき、フォーカスマークと錠剤が次図の配置になるように設定する。



- 7) 同一 ID の錠剤が、1 又は 2 錠しかない場合には、表面、裏面及び側面を別々に撮影し、画像処理ソフト(Adobe 社製 Photoshop Elements)を用いて、表面、裏面及び側面が上述の配置になるように写真を合成する。

D. 考察

撮影した画像や外観観察項目を取締業務に活用するために、マイクロソフト社製の"アクセス"ソフトを利用してデータベースを試作した。錠剤の写真は画像処理ソフト(Adobe 社製 Photoshop Elements)を用いて、トリミングを行い、右下端にナンバーを記入して写真集として保存するとともに、アクセスのデータベースの

中にリンクさせて、写真を利用できるようにした。写真のナンバーは(ロゴナンバー:3桁)-(カラーナンバー:2桁)-(ID・ナン

バー:3桁)の計8桁を用いることとした。ロゴナンバー及びカラーナンバーとしては、下記の Table 3 & 4 を作成した。

Table 3. List of Logo Numbers

Logo No.	Logo	Logo No.	Logo
001	Double stack HQ	023	Crown
002	"FF"	024	"R"
003	Euro	025	Tulip
004	Butterfly	026	"TP"
005	Armani	027	"SKY"
006	"RN"	028	Dolphin
007	"CU"	029	Sunshine
008	"007"	030	Shell
009	Superman	031	Angel
010	Channel	032	"888"
011	Mitsubishi	033	Butterfly
012	Tasmanian devil	034	Dolce & Gabbana
013	Peace symbol	035	Clover
014	Sunkist	036	Elephant
015	"T"	037	"cK"
016	"F1"	038	Twins
017	"SV"	039	"RN" (Ruff)
018	Question mark	040	Teletubbies
019	Heart mark	041	Dove of Peace
020	@ at	042	Sparrow
021	Monkey	043	Female mark
022	Buddha	099	no logo

Table 4. List of Color Numbers

No.	Color	No.	Color
01	White	08	Gray
02	Black	09	Brown
03	Red	10	Orange
04	Rose	11	Silver
05	Green	12	Gold
06	Blue	13	Yellow
07	Purple		

100錠のロゴの写真と各錠剤の含有成分名と含有量は Fig.1 の通りである。アクセスを利用したデータベースの画面の一例を Fig.2 に示す。

Fig.1 Photographs of 100 tablets with Logo Name and Amount of Active Ingredient

