

20030863

平成15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15年度 総括・分担研究報告書

平成16(2004)年3月

主任研究者 平井 俊樹

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	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
分担研究者	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	UNODC東アジア太平洋地域センター プロジェクト専門家	寺崎 隆弘
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	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 教授	北條 博史
研究協力者	昭和薬科大学 助手	山口 光峰
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	九州大学大学院薬学研究院 教授	正山 征洋
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	神奈川県衛生研究所理化学部 主任研究員	小島 尚
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
研究協力者	京都大学大学院生命科学研究所統合生命科学専攻教授	佐藤 文彦

目 次

研究班構成員氏名・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (2)

I. 平成 15 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 15 年度分担研究報告

1. 「不正流通薬物対策におけるレギュラトリーサイエンス」・・・・・・・・ 9

主任研究者 平井 俊樹

① 日本で流通している“エクスタシー”錠剤のプロファイリング・・・・・・・・ 12

主任研究者 平井 俊樹

② タイにおけるアンフェタミン型覚せい剤乱用傾向と

そのデータ収集に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22

研究協力者 寺崎 隆弘

③ 乱用薬物の化学反応性と生体への影響に関する基礎的研究・・・・・・・・ 27

研究協力者 福原 潔

2. 「覚せい剤の Profiling Analysis に関する UNODC との共同研究」・・・・ 32

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・・・・ 35

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

—エクスタシー錠剤中の Methamphetamine の光学異性体分析—・・・・ 39

研究協力者 太田 茂

③ 起源の推定されている覚せい剤結晶の Profiling Analysis・・・・・・・・ 41

研究協力者 牧野 由紀子

④ Kohonen 自己組織化 MAP 法及びカーネル主成分分析による

覚せい剤 Profiling の試みと考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 45

研究協力者 高木 達也

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」・・・・ 52

分担研究者 那須 正夫

① 規制対象外の乱用物質に関する調査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 56

分担研究者 那須 正夫

② 幻覚性きのこの分類学的位置・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 63

研究協力者 横山 和正

③ 野生キノコ類中におけるサイロシビン類の LC/MS による測定・・・・ 71

研究協力者 加藤 研治

④ 遺伝子を指標とした幻覚性キノコの分子系統学的分類・・・・・・・・ 74

研究協力者 黒川 顕

⑤ <i>N,N</i> -ジメチルトリプタミンを含有する植物の分析	78
研究協力者	木本 茂
4. 「現場における簡易かつ精度の高い薬物試験に関する研究」	83
分担研究者	山田 英之
① γ -Hydroxybutyric acid のケイ光誘導体化に基づく簡易分析法	88
分担研究者	山田英之
② 磁性ラテックスを用いた LAIRT 法によるコカインの定量法の開発	96
研究協力者	吉田 武美
③ 幻覚成分 Psilocin を認識するモノクローナル抗体の調製と簡易キットの構築	101
研究協力者	北條 博史
④ 毛髪中のフェンフルラミン類の分析	104
研究協力者	中島 憲一郎
5. 「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」	109
分担研究者	関田 節子
① 大麻 <i>Cannabis sativa</i> L. における cannabinoid 生合成酵素遺伝子の解析	112
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	117
研究協力者	正山 征洋
③ 新規麻薬指定成分のケミカルドラッグのマウス行動量に及ぼす作用	119
研究協力者	小島 尚
6. 「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」	123
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	128
分担研究者	合田 幸広
② 幻覚性キノコ(いわゆるマジックマッシュルーム)の 高感度検知法の開発	135
研究協力者	代田 修
7. 「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」	143
分担研究者	吉松 嘉代
① 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	148
分担研究者	吉松 嘉代
② ケシ属植物におけるアルカロイド生産能解析の分子基盤	161
研究協力者	佐藤 文彦
8. 「毛髪を中心とした生体試料中乱用薬物分析に関する研究」	166
① 新規麻薬指定3薬物(BZP, TFMPP 及びアミネプチン)の分析法に関する研究	
分担研究者	花尻 瑠理
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	174

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 国際的な原料物質規制強化による覚せい剤の密造法や流通ルートの変動、錠剤型麻薬の密輸入量の激増、外国人の関わるヘロインやコカイン乱用による死亡事故の発生等に加え、近年では麻薬と類似構造を有する化学物質や幻覚成分含有植物の乱用も発生しており、多様な薬物事犯に対する的確な対応が必要になっている。平成15年度には新たに3薬物が麻薬に指定されて規制対象となった。このような不正流通薬物を取巻く状況に対応すべく、本研究では、我が国で乱用される薬物の不正流通防止対策に役立つ研究を目指し、下記の8テーマで研究を行った。

1) 不正流通薬物対策におけるレギュラトリーサイエンス

日本で押収された Ecstasy 錠剤についてのプロファイリング分析、タイにおける薬物乱用についての調査及びサイロシンの化学反応性に基づいた分解物の検討を行った。その結果、覚せい剤や麻酔薬ケタミンを含む錠剤の増加、タイにおける覚せい剤結晶や MDMA 等の乱用の増加の確認、サイロシンの酸素や光による分解や DNA の酸化的損傷の発生を明らかとした。

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

新規の覚せい剤の Profiling 手法としての同位体分析法について詳細な研究を進め、同位体分析の持つ特長を明らかにした。エクスタシー錠剤中に含まれている覚せい剤の光学異性体分析法を確立し、含有されている覚せい剤は、右旋性のみではなく左旋性のもも存在することを明らかにした。更に、密造所や仕出し地情報のある覚せい剤結晶 18 試料について Profiling をおこない押収品の原料物質や密造法を推定した。データ解析法としてはカーネル主成分分析法で理解しやすい分類結果を導くことができた。

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

規制対象外の乱用物質調査で、化学物質として *N,N*-dimethyltryptamine(DMT)及び phenethylamine 類縁化合物が、植物としては DMT 及び harmaline 及び harmine を含むアヤワスカやサルビア・ディビノラムの流通を確認した。幻覚性キノコ及び非幻覚性近縁キノコの遺伝子配列を決定して比較し、キノコの分子系統樹を作成した。日本の野生キノコについて麻薬成分含量の測定を行ったところ、*Psilocybe*、*Panaeolus* 属以外からは検出されなかった。幻覚性キノコの麻薬成分含有量と生育環境・遺伝子との関係や近縁種との分類上の問題点について考察し、マジックマッシュルームをきのこの系統樹のなかに位置づけてみると、進化の頂点に位置していることが判明した。

4) 現場における簡易かつ精度の高い薬物試験に関する研究

GHB から生成する γ -butyrolactone の蛍光体への変換法及び GHB に特異的な蛍光誘

導体化物の生成について検討し、簡便で感度の高い分析法を確立できた。マジックマッシュルーム中のサイロシンの簡易試験キット用モノクローナル抗体の生成をおこない、イムノクロマトグラフィー法の確立に成功した。磁性ラテックスを用いるコカインのスクリーニング法について検討した結果、低濃度の cocaine 存在下でハプテン化抗原・抗体凝集阻止が目視され、本法の有用性が確認された。毛髪中のフェンフルラミン類の分析法開発を行い、フェンフルラミン及び代謝物を蛍光誘導体とし HPLC で毛髪から検出することに成功した。

5) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学研究

複数の系統の大麻について成分分析及び THCA 生合成酵素遺伝子のゲノム配列情報を解析した結果、THCA を含む系統の大麻に認められた特異的な3部位での一塩基多型は、アミノ酸レベルでは全て同じ配列となる置換で、遺伝子機能としては変化しないことが示された。THCA synthase の反応メカニズムについて検討した結果、本酵素は FAD 依存型のオキシダーゼであることが明らかとなった。ピペラジン系薬物の毒性及び中枢作用への指標としての行動量への影響について検討したところ、ピペラジン系化合物でも置換基により作用が異なることが明らかになった。

6) 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

幻覚性キノコの高感度鑑定法を開発するために、DNA 解析をベースとし、非幻覚性の *Psilocybe* 属キノコが陰性となる精度の高い鑑定法を確立した。また、免疫学的手法の構築では、psilocin をモチーフとしたハプテンを新たに合成し、マウスを用いて抗 psilocin モノクローナル抗体生産株のクローニングを検討した。

7) 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

オニゲシ、ハカマオニゲシ及び F1 交配種について形態観察とアルカロイド分析を行った結果、イソテバインを主アルカロイドとするオニゲシとテバインを主アルカロイドとするハカマオニゲシの交配種は全てテバインを含有し、花は両親の中間型であった。一方、ケシ、オニゲシからタンパク質を抽出し、イムノプロットによりイソキノリンアルカロイド生合成酵素の検出を試みた。また、オニゲシにおけるアルカロイド生合成遺伝子の単離を目的に norcoclaurine 6-O-methyltransferase の部分配列を決定した。

8) 毛髪を中心とした生体試料中乱用薬物分析に関する研究

新規麻薬指定3薬物、アミネプチン、1-ベンジルピペラジン及び1-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンについて、各種分析法を検討し基礎データを取得した。

A. 研究目的

国際的な原料物質規制強化による覚せい剤の密造法や流通ルートの変動、錠剤型麻薬事犯の激増、大麻押収量の増加等に加え、麻薬と類似構造を有する化学物質や幻覚成分含有植物の乱用も増加している。平成15年10月には新たに3薬物が麻薬に指定されて規制対象となった。

このような状況に対応するために、本研究では、我が国で乱用される薬物の不正流通防止対策に役立つ様々な観点からの研究を行う。

B. 研究方法

1) 不正流通薬物対策におけるレギュラトリーサイエンス

2002年及び2003年に日本で押収されたエクスタシー錠剤102検体についての外観、写真撮影及び含有主成分の分析、タイ政府からの資料及びUNODCの薬物乱用に関する質問書の回答分析、サイロシンの有機酸素ラジカルに対する反応性及び金属イオン存在下でのDNA切断活性の検討を行った。

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

製造法の異なるEphedrineの窒素同位体比の有意差の生じる理由の検討、入手可能な各種Ephedrineから合成した覚せい剤の炭素・窒素安定同位体比の測定、Ecstasy錠剤中の覚せい剤の光学異性体分析法の確立及び押収品錠剤への適用、仕出し地情報付き覚せい剤結晶のGC/MS、HPLC、安定同位体測定用MSによる分析、分類には非線形要因解析法であるカーネル主成分分析での検討を行った。

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

インターネットによる規制対象外の乱用物質の流通調査及び一部植物製品のGC/MS及びHPLCによる成分分析、幻覚性キノコ及び近縁キノコのDNA遺伝子配列の解析、形質からの分類を基にしたハラタケ類の系統樹作成と遺伝子による系統分類との比較検討、国内の自生キノコ10種17検体についてのLC-MS/MSによる麻薬成分定量を行った。

4) 現場における簡易かつ精度の高い薬物試験に関する研究

GHBのケイ光誘導体化について dansyl chloride 及びカルボン酸誘導体化剤 Br-DMEQ を用いての反応の検討、Psilocin のカルボン酸誘導体のキャリア

タンパク質への結合及びマウスへの免疫によるモノクローナル抗体の作成と金コロイド法をベースとしたイムノクロマトグラフィーの検討、cocaine 抗体とラテックス結合抗原の抗原-抗体反応に基づく凝集像の観察、フェンフルラミン類のヒト毛髪及び薬物投与ラット体毛中からの未変化体及び代謝物の蛍光HPLC法による検出法の検討を行った。

5) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学研究

出芽後40日目の大麻乾燥葉(23系統)エタノール抽出液中のTHCA及びCBDAの定量、生葉から抽出したDNA中のTHCA synthase の遺伝子配列決定、THCA synthase の昆虫培養細胞液からの精製及び分光学的性質の検討、変異導入用プライマーを用いたPCRによる種々の変異遺伝子の作製、4種類のピペラジン系薬物の急性経口毒性試験と自発運動解析装置を用いてのマウス行動量に及ぼす作用についての検討を行った。

6) 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

6種の菌株及び国内で採集された30種の野生キノコ、テングタケ、ベニテングタケのDNA解析及びDNA解析により陽性となった試料のPsilocin類のLC/MSによる確認、種々のスペーサーを持つハブテンの合成及びマウスを用いての抗psilocinモノクローナル抗体生産株のクローニングの検討、psilocinのグルクロン酸誘導体の合成法の検討を行った。

7) 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

ハカマオニゲシ、オニゲシ及び交配種の花の特徴、苞葉の有無の調査、未熟果実加傷による乳液中の薬物の分析、ケシ、オニゲシ種子及びオウレン葉柄の種々条

件下での培養による不定胚の誘導、オニゲシからのゲノム DNA 単離後、pT7blue ベクターにサブクローニングしての塩基配列決定を行った。

8) 毛髪を中心とした生体試料中乱用薬物分析に関する研究

新規麻薬指定アミネプチン、BZP 及び TFMPP についての呈色反応、TLC、UV、IR、NMR、LC/MS、GC/MS による分析法、ピペラジン誘導体の脱法ドラッグや三環系抗うつ薬との TLC、LC/MS 及び GC/MS による識別法の検討を行った。

C. 研究結果

1) 不正流通薬物対策におけるレギュラトリーサイエンス

エクスタシー錠剤の分析結果と写真掲載のポスター及び昨年データを含み CD-R 作成、タイにおける薬物乱用傾向の日本への類似傾向の把握、psilocin の酸素や光による影響と金属イオン存在下での酸化 DNA 損傷を確認した。

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

メチルアミンの繰り返し蒸留による蒸留分と残査の窒素安定同位対比測定で軽い方が優先的に蒸留されていることの確認、押収品のプレカーサーは天然由来のエフェドリンが主であることの把握、エクスタシー錠剤への右旋性又は左旋性の覚せい剤の添加の確認、近年の密造地等の情報付き覚せい剤には天然の ephedrine 又は P-2-P の両方の利用のあることが推定される結果を得た。

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

日本で購入可能な規制対象外乱用物質としての DMT 及び phenethylamine 類縁

化合物の存在及びアヤワスカやサルビア・ディビノラムを主とする植物を確認し、入手製品から DMT、TMA、mescaline、harmine、harmaline、scopolamine、ibogaine、kawain、thujone を検出した。日本に自生するきのこでは、*Psilocybe*、*Panaeolus* 属以外から麻薬成分は検出されなかった。DNA 解析により、*Psilocybe* 属キノコのリボソーム遺伝子配列の大部分を決定し、これらキノコの分子系統樹を作成した。*Psilocybin* 類産生種は遺伝的に決まり、子実体形成時の環境により含有量が変化することを見出した。

4) 現場における簡易かつ精度の高い薬物試験に関する研究

GHB は GBL を hydrazone 誘導体に変換後、dansyl chloride (DNC) と反応させると蛍光体に変換することや KCl 存在下で Br-DMEQ により特異的に蛍光誘導体化合物に変換されることを明らかとした。Psilocin 検出キット用抗体の特性を調べたところ、psilocin 及び dimethyltryptamine でのみ抗体に対する反応性が認められた。LAIRT 法による cocaine の検出は、用量依存的に凝集阻害が生じることが確認でき、cocaine のスクリーニングに適用可能であることが明らかとなった。フェンフルラミン含有食品を摂取したことが疑われているヒト毛髪試料を分析した結果、毛髪中から該当薬物を検出した。フェンフルラミン類を投与したラットの黒毛及び白毛のいずれからもフェンフルラミン類が検出され、連続投与した場合の白毛と黒毛間に濃度差は見られなかった。

5) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学研究

Cannabis sativa L.のうち、THCA を高含量に含む系統においては、一系統の例外を除く全てにおいて約 1.2kb にシング

ルバンドが検出された。バンドの得られた系統のゲノム領域内ではイントロン部位は存在せずエクソンのみで構成されていた。また特異的な3部位で一塩基多型が認められた。THCA synthase の組み換え酵素は flavoenzyme に特徴的な性質を有しており、FAD 結合部位を特定し、FAD が本酵素活性に必須であることを確認した。ピペラジン系薬物のマウスを用いての急性経口毒性試験を行った結果、LD50 のクラスは 200 - 300 mg/kg であった。BZP は中枢亢進作用が強く生体影響も強いこと、TFMPP は行動に及ぼす作用が小さく死亡例も少ないこと、3CPP は行動量に及ぼす作用はほとんど見られなかったこと、4MPP は行動量を抑制することが示された。BZP と 3CPP の併用モデル実験では、BZP 単独に比べ行動量は減少したが、死亡数が増加した。

6) 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

rRNA 遺伝子のサブユニット領域の解析結果をデータベースのものと比較することにより、*Psilocybe* 属キノコにおける psilocin 類含有種と非含有種とを区別可能な配列を見出し、この領域を利用して、昨年度構築した TaqMan PCR による鑑定法を改良した。本法をマジックマッシュルーム標品および食用キノコ類に適用したところ、幻覚性キノコ類と、非幻覚性の *Psilocybe* 属キノコや食用キノコ類を良好に区別することが可能であった。psilocin の 4 位水酸基にスペーサーをエーテル結合によりつなげ、キャリアータンパク質と結合させる方法により新規に抗原を調製し、マウスへの免疫及び抗体価を測定したところ、抗体価の上昇は見られたが、psilocin による競合的阻害は弱

かった。

7) 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

オニゲシ、ハカマオニゲシおよび F1 交配種の形態とアルカロイドを調べ、特徴一覧を作成した。ケシのアルカロイド生産能解析のための基盤的知見を得ることを目的に、タンパク質を抽出し、イムノプロットによる 4'OMT の検出を行った結果、オウレン由来の抗 4'OMT 抗体を用いたイムノプロットではケシの 4'OMT を検出するのが困難であることが判明した。ケシの遺伝子配列をもとに、オニゲシの相同遺伝子の部分配列を単離し、これら植物種間で塩基配列の違いが存在することを示唆する結果を得た。

8) 毛髪を中心とした生体試料中乱用薬物分析に関する研究

新規麻薬指定3薬物、ピペラジン系薬物及び三環系抗うつ薬の TLC, GC/MS, LC/MS による識別法を提示した。

D. 考察

1) 不正流通薬物対策におけるレギュラトリーサイエンス

昨年度の結果と比較すると、小さなサイズの錠剤の増加や新たなロゴマークの存在、ケタミン及び覚せい剤を含む錠剤の増加が確認され、東南アジアで流行しているものと類似しているものが増加していた。今後諸外国のエクスタシー情報の収集に努め、流通経路の解析の一助としていく必要がある。タイには常時 4~5 万人の日本人が滞在しており、薬物犯罪に巻き込まれる人も多く、乱用の実態が日本と類似していたことは、タイでの薬物乱用は日本の薬物乱用問題と密接に関係していることが明らかとなり、今後の

取締対策に生かせるものとする。psilocin は酸素や光の影響で容易に分解し、生体内では容易に酸化体へと分解されることや金属イオンが存在すると自身からラジカルを発生し生体に対し多様な影響を及ぼすことが示唆され、その特徴的な生体影響を明らかにできればマジックマッシュルーム摂取者の判定に有効な情報となると考える。

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

合成品とくらべ天然の ephedrine は窒素原子同位体比が有意に大きい値である理由として、原料となる methylamine を蒸留・精製する段階で、 $\delta^{15}\text{N}$ 値がマイナスである軽い methylamine が濃縮されたためであることを示すことができた。覚せい剤の $\delta^{15}\text{N}$ 値がマイナスとなった場合は、化学合成由来の ephedrine を原料としている可能性が極めて高いことが示唆された。日本で乱用されているエクスタシー錠剤には、右旋性のみではなく、左旋性の覚せい剤も使用されていることがわかり、仕出地情報との照らし合わせで流通ルートの解明に役立つものとする。また、平成 11 年に押収された北朝鮮由来と考えられる 2 試料のうち、1 試料は天然の ephedrine を原料に Emde method で合成されたと推定され、もう 1 試料は ephedrine がまったく検出されず、キー不純物もまったくない Reductive amination により合成されたと推定された。2 例ではあるが、同じ北朝鮮ルートでも仕出し地が異なっているものがあることが明らかになった。カーネル主成分分析法でキー不純物による分類と類似する結果を得ることができた。

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

精神作用の強い植物がその効果の宣伝により、多種流通し、これらによる二次犯罪の恐れもあり、何らかの乱用防止対策が必要と思われる。日本における野生キノコ成分試験では、センボンサイギョウガサから麻薬成分が検出されたが、幻覚性が指摘されるベニテングタケ、イボテングタケからは麻薬成分は検出できなかった。神経伝達に関係する serotonin はベニテングタケなどからも検出されており、psilocybin 等ときわめて類縁関係が高い化合物であるのでオオシロカラカサタケやテングタケ類で環境変化等によるセロトニン生合成系が異常発現した場合には psilocybin および psilocin 生合成が生じる可能性も考えられる。

4) 現場における簡易かつ精度の高い薬物試験に関する研究

GBL は hydrazone 誘導体にしたのち、DNC で誘導体化することにより、TLC や HPLC にて高感度に検出できる物質に変換できることを明らかにしたが、hydrazone 生成に用いる hydrazine が最終の DNC 反応を妨害することから、本法を実用に供するには、反応液中の hydrazine を除去する必要がある。また、GHB の Br-DMEQ による誘導体化には、層間移動触媒である 18-crown-6 と共にカリウム塩が必要であるが、 K_2CO_3 と KCl の違いによって反応状況が大きく変化するという興味ある結果を得た。Psilocin のモノクローナル抗体はインドール骨格には反応せず、インドール骨格 3 位のジメチルアミノエチル基を含めた分子構造を認識するため、psilocin を含むきのこの識別に有用な抗体であることが示唆され、迅速な psilocin 測定法として、この抗体

を利用したイムノクロマトグラフィー法はサイロシンを含むマジックマッシュルームの識別を可能とした。今後、多くのキノコに適用し、その正確性や精度について詳細に検討することが必要である。フェンフルラミンは、黒毛と白毛が混在する Zucker ラットを用いて検討した結果、体毛中の色素の有無に関係なく検出された。また、フェンフルラミン摂取が疑われる同一被疑者の黒髪と白髪中でも、ラットと同様に色素と濃度に関係なく検出されたことから、本薬物の毛髪への移行はメラニン色素に影響されないことが示唆された。

5) 大麻鑑定のためのゲノム分析手法の開発と植物生理学研究

大麻の THCA synthase の DNA 配列結果から、THCA を含む系統のゲノムに認められた特異的な3部位での一塩基多型はアミノ酸レベルでは全て同じ配列となる同義的置換であり、ゲノムレベルでは多型が存在するものの、遺伝子機能としては変化しないものと考えられた。ピペラジン系薬物のマウスに対する影響を検討したところ、BZP は中枢作用を指標とした行動亢進作用が強いことが示され、LD50 のクラスは同じでも 3CPP は致死作用が強く、BZP と 3CPP 併用により致死濃度が低下することが示され、ピペラジン系化合物でも置換基により作用が異なることが明らかになった。

6) 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

今回改良を加えた幻覚性キノコの DNA 解析等による鑑定法により、より高い精度で幻覚性キノコを鑑定できることを明らかにした。適用例において少数の例外が認められたが、これらは成分分析

法と組みあわせることにより除外することが出来、本方法は、幻覚性キノコの鑑定の一次スクリーニング法として有用であることが示された。

7) 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

ハカマオニゲシ、オニゲシおよび F1 交配種の形態観察を行ったところ、F1 交配種の花は変化に富んでおり、形態的に片親と区別するのは困難であったが、すべての植物の乳液においてテバインとイソテバインが検出されることで、両者との区別が可能であることが明らかとなった。ケシ科のハナビシソウ培養細胞を用いてアルカロイド含量と 4'OMT の発現を解析した結果、4'OMT タンパク質量とアルカロイドの生産性の相関は低いことが判明した。このことは、必ずしも、アルカロイド生合成系すべてが同様に活性化され、アルカロイド生合成に寄与しているわけではなく、律速段階があることが示唆された。一方、ケシ属植物における相同配列を PCR により増幅し、その塩基配列を決定した結果、ケシとオニゲシでその共通する生合成酵素 norcoclaurine 6-O-methyltransferase と想定される遺伝子配列が単離され、その配列に違いがあったことより、これら2種間で遺伝的分化が生じていることが示唆された。

8) 毛髪を中心とした生体試料中乱用薬物分析に関する研究

新規麻薬指定3薬物の各種分析法の確立により、鑑定現場での迅速定性分析を可能とする基礎データが得られたことは毛髪を含む生体試料の鑑定において役立つものであり、実際の検体の分析データの集積により、より精度の高い手法への

改良の基礎になるものである。

E. 結 論

幅広い不正流通薬物対策に関する本研究において、きわめて精度の高いマジックマッシュルームの簡易試験キットの開発に成功したことは大きな成果であった。平成 15 年度には学校現場でのエクスタシー錠剤の乱用事件も発生し、エクスタシー錠剤のポスターは捜査現場のみでなく教育現場やマスコミからも注目され、ポスターの請求が各機関からあり、1600 枚を配布した。今後も継続してデータの集積を行い啓発活動等に役立ててほしい。覚せい剤のプロファイリング分析の新たな手法である窒素の安定同位体比測定による検討はプレカーサー規制対策に直結するものであり、東南アジアの密造所のある国々の関係者から注目され、分析依頼の打診もあった。今後の課題としては、より多くの起源の明らかな覚せい剤のプロファイリングデータの収集が必須であり、積極的に密造所のある国の関係機関と情報交換をしていく必要があると思われる。また、GHB の高感度で簡便な TLC や HPLC 法の確立は有用な成果であり、鑑定分析での利用が期待できるものである。大麻のゲノム分析手法の開発は、化学的な分析では不可能な押収品の相同性の立証に役立つ実績を積み上げ、実用化をはかることが急務である。幻覚性キノコの DNA 解析等による鑑定法はより精度の高い鑑定法が確立できたことで、実際の押収品への利用が期待できる。年々多様化していく薬物問題に対応していくためには、的確な薬物分析及び化学情報の集積が必要であるが、そのためには積極的に諸外国の関連機関との情報交

換が必要であると同時に様々な問題のある薬物の分析に対応できる応用力のある人材の確保も重要な課題である。

分担研究報告書

1. 不正流通薬物対策におけるレギュラトリーサイエンス

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 昨年度の“エクスタシー”錠剤の調査研究に引き続き、2002年及び2003年に押収された錠剤102錠について外観及び主成分のプロファイリングを実施した。その結果、ケタミンやメタンフェタミンを含む錠剤が増加しており、エフェドリンを含む錠剤が減少していた。タイにおけるアンフェタミン型覚せい剤(ATS)を中心とする薬物乱用について調査したところ、1990年以降覚せい剤メタンフェタミンを含有する錠剤の乱用が主流となっていたが、2002年から2003年にかけては、その乱用は減少傾向を示しており、結晶メタンフェタミンやMDMA等の乱用が増加傾向を示していた。サイロシンの化学反応性に基づいた分解物に焦点をあてた検討をおこなったところ、サイロシンは酸素や光に非常に不安定で4位の水酸基が酸化を受けやすく、セロトニンと同様の酸化分解反応が進行することが示唆された。更に、サイロシンは金属イオン存在下でDNAに酸化的損傷を引き起こすことを明らかにした。

研究協力者

牧野由紀子 関東信越厚生局麻薬取締部
鑑定官

寺崎 隆弘 UNODC 東アジア太平洋地
域センター プロジェクト
専門家

福原 潔 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部 室長

検討対象とした錠剤は、2002年及び2003年に日本で押収されたエクスタシー錠剤から102検体を選び、外観、写真撮影及び含有主成分の分析を行った。

2. タイにおけるATSの乱用傾向とそのデータ収集に関する研究

タイの麻薬取締委員会事務局の需要削減担当部局より関連資料を入手するとともに、UNODCのATSを中心とした薬物乱用に関する質問書のタイにおける回答を分析し、各調査データから得られたATSを中心とする薬物乱用傾向について考察した。

3. 乱用薬物の化学反応性と生体への影響に関する基礎的研究

サイロシンの有機酸素ラジカルに対する反応性の解析及びCuCl₂及びFeCl₃水溶液中におけるサイロシンのDNA切断活性を検討した。

A. 研究目的

本研究は、不正流通薬物対策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する。

B. 研究方法

1. 日本で流通している“エクスタシー”錠剤のプロファイリング

C. 研究結果

1. 日本で流通している“エクスタシー”錠剤のプロファイリング

102 錠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、ポスター形式にした。更に、各錠剤のプロファイリングデータは今年のデータベースに追加し、CD-R に収録した。

2. タイにおける ATS の乱用傾向とそのデータ収集に関する研究

薬物乱用状況は、大麻、ヘロイン、モルヒネ、ケタミン、シンナー等吸引剤、咳止めシロップの乱用が増加傾向にあり、メタンフェタミンの乱用は減少傾向にあった。薬物乱用情報収集システムとしては、「逮捕者数・押収量関係統計」「全国民調査」「学校調査」「中毒者治療に関する調査」「注射による薬物使用者に関する HIV 調査」の他、適宜「薬物乱用に関する特別調査」が実施されていた。

3. 乱用薬物の化学反応性と生体への影響に関する基礎的研究

サイロシンは、天然抗酸化剤カテキンやクエルセチンよりも有機酸素ラジカルに対して速い反応速度で酸化反応が進行することを確認した。また、サイロシンは 4 位水酸基を保護することによって酸化を受けにくくなった。更に、サイロシンの DNA 切断活性には 4 位の水酸基が大きく影響していた。

D. 考察

1. 日本で流通している“エクスタシー”錠剤のプロファイリング

今年のエクスタシー錠剤のプロファイリング結果と比較すると、小さな錠剤が増加しており、ロゴマークの種類も新たなものが 41 種類あり、ロゴにも変化があ

った。欧米や東南アジアで流行しているものと比較し、流通経路の解析に役立てていく必要がある。含有成分の特徴は MDMA、ケタミン及びメタンフェタミンを含む錠剤が増加しており、エフェドリンを含む錠剤が減少していた。

2. タイにおける ATS の乱用傾向とそのデータ収集に関する研究

タイにおいて乱用されている ATS は、メタンフェタミン含有率が 25~30% である「ヤーバー」と呼ばれる錠剤が主であるが、純度の高いメタンフェタミン結晶の乱用が増大しつつある。また、エクスタシー錠剤の乱用が若者を中心に広がってきている点は日本と同様である。タイには常時 4~5 万人の日本人が滞在しており、薬物犯罪に巻き込まれる人も多く、タイにおける薬物乱用問題は日本の薬物乱用問題と密接に関係していることがうかがえる。

3. 乱用薬物の化学反応性と生体への影響に関する基礎的研究

サイロシンの有機酸素ラジカルに対する高い反応性は、保存状態によっては酸素や光の影響で容易に分解することを示しており、生体内では酸化代謝とともに、脂質の自動酸化によって絶えず発生する脂質ラジカルと反応して容易に酸化体へと分解されることが考えられる。また、サイロシンは金属イオンが存在すると自身からラジカルを発生することが確認されたが、これは多様な生体影響があることを示唆している。特に長期摂取に反映することが予測され、今後、サイロシンに特徴的な生体影響を明らかにできればマジックマッシュルーム摂取者の判定に有効な情報となることが考えられる。

E. 結論

日本における"エクスタシー"錠剤のプロファイリングデータを流通ルート解明に役立てていくためには、主成分以外の結合剤や糖類を含む錠剤構成成分の分析を行い、錠剤密造者の技術的な特徴をつかむことも必要で、次年度の課題とした。タイでは深刻な薬物乱用解決策として、2003年2月から首相主導による「War on Drugs」が展開され、特に薬物密売に対する徹底した取締りが実施された。タイ政府の発表によると2003年末にはタイにおいて既に薬物問題は制圧下であるとされている。今後のタイの薬物乱用状況に関するデータによって、「War on Drugs」の成果を確認し、評価する必要がある。サイロシンの分解物からのプロファイリング情報は乱用薬物の流通ルートの解明への化学情報の一つになりうると考えられ、今後他の乱用薬物においても活用できる手法として期待される。

分担研究報告書

日本で流通している“エクスタシー”錠剤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 “エクスタシー”錠剤の乱用は世界各国に拡大しており、日本でも押収量の増加が続いている。昨年度の日本で押収された“エクスタシー”錠剤の調査研究に引き続き、2002年及び2003年に押収された錠剤102錠について外観の観察及び主成分分析を行った。その結果、ケタミンやメタンフェタミンを含む錠剤が増加しており、エフェドリンを含む錠剤が減少していた。得られた結果を啓発や取締業務で利用しやすくするためデータベースとポスターとしてまとめた。

A. 研究目的

日本での薬物乱用の特徴は、覚せい剤関連の事犯が最も多く、次いで大麻関連事犯であるが、近年、錠剤型麻薬の押収量が急増し、その対策が大きな課題になっている。乱用されている錠剤型麻薬の主なものは“エクスタシー”錠剤である。平成10年の日本での押収量は約1万錠であったのが、その後急激に密輸入量が増加し、平成15年は39万錠を上回る錠剤が押収されている。特に本年度は中学校や高等学校内での密売や乱用が目立ち、大きな社会問題にもなった。昨年度の本研究による日本における“エクスタシー”錠剤の実態調査研究で明らかにした結果は、取締現場や教育現場における啓発活動等に広く活用された¹⁾。特に、ポスターは関係機関から多くの請求があり、麻薬取締部で1600枚印刷し配布した。本年度も“エクスタシー”錠剤について、より新しい情報を得るため、2002年及び2003年に押収された“エクスタシー”錠剤のプロファイリングを計画し、実施した。

B. 研究方法

検討対象とした錠剤は、2002年及び2003年に日本で押収されたMDA類を含む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、その中から、102検体を選んだ。外観からの特徴については、昨年検討し作成した Tablet Identification Sheet に記載の各項目について観察した。更に、昨年度決めた錠剤の表面、裏面及び側面からの写真撮影法に従い、撮影を行った。主成分の分析は、GC/MS 及び HPLC にて定性及び定量分析を行った¹⁾。いずれの作業も、関東信越厚生局麻薬取締部において実施した。

錠剤の前処理法は下記の手順で行った。

1. メノウ乳鉢で錠剤を砕き粉体とする。
2. 粉末 10 mg を採取し、リン酸緩衝液 (pH 7.0) 8 mL を加え、5分間攪拌する。
3. 攪拌した溶液を、3500回転で10分間遠心分離する。
4. HPLC での定性分析用に、上澄み液 100 μ L をオートサンプラー用ヴァイアルに小分けする。

5. 上澄み液 4 mL を塩基性化合物 (Ephedrine、MDA、MDMA 等)検出用にスピッツ管にとり、1 mL の炭酸ナトリウム水溶液(10%)を加えよく攪拌し、クロロホルム 3 mL を加えて5分間振とうし、5分間 3500 回転で遠心分離後、クロロホルム溶液をそのまま GC/MS 分析する。

6. 中性化合物(Caffeine)検出は、残りの上澄み液にクロロホルム 3 mL を加えて5分間振とうし、5分間 3500 回転で遠心分離後、クロロホルム溶液をそのまま GC/MS 分析する。

分析条件は下記の通りである。

GC/MS :

装置: JEOL Mstation

(二重収束質量分析計)/GC(HP 6890N)

カラム: Ultra-2 (30m x 0.2mm x 0.33 μ m)

キャリアガス: He

オープン温度:50 $^{\circ}$ C(1min) to 300 $^{\circ}$ C(4min),
at 10 $^{\circ}$ C/min.

イオン源温度: 300 $^{\circ}$ C

注入口温度: 250 $^{\circ}$ C Splitless mode

イオン化モード: Electron-impact

イオン化エネルギー: 70 eV

イオン化電流: 300 μ A

HPLC :

装置: Shiseido Nanospace series

カラム: ODS-type (CAPCELL PAK C18
UG 120 S5, 250 mm x 1.5 mm I.D.)

移動層:

塩基性物質用: 5mM SDS in 20mM
KH₂PO₄ -CH₃CN(65: 35), 温度 50 $^{\circ}$ C

中性物質用: H₂O-methanol (7:3), 35 $^{\circ}$ C

流速: 0.1 mL/min.

検出波長: Ephedrine, MDA, MDMA,
Methamphetamine, Ketamine と MDEA
用: 210 nm

Caffeine 用: 254 nm

HPLC での定量は、上記 HPLC 条件と同じであるが、内部標準物質として、塩基性物質用にはトロパコカイン塩酸塩 (50 mg/ 100 mL buffer sol.)を用い、カフェイン用にはテオフィリン(50 mg/ 100 mL buffer sol.)を用いた。検量線は下記の範囲で直線性を示した。

MDMA: 2.0 – 8.0 mg/mL R²=0.9997、

MDA: 0.6 – 3.0 mg/mL R²=0.9933、

Methamphetamine:

0.05 – 0.40 mg/mL R²=0.9993、

Ketamine 及び Ephedrine:

0.05 – 0.40 mg/mL R²=0.9996、

Caffeine: 0.8 – 3.0 mg/mL R²=0.998

C. 研究結果

ロゴ及び主成分の含有量は Fig.1 に示す通りである。重さ、直径及び含有率等は Table 1 の通りである。

D. 考察

1. 外観の特徴

昨年度プロファイリングした 100 錠と外観を比較すると、直径最大 10.1 mm、最小 4.3 mm で、厚さ最大 6.5 mm、最小 2.6 mm で、重さ最大 351 mg、最小 105 mg であった。小さな錠剤が昨年度より増加していた。ロゴマークの種類は昨年度の 100 錠は 44 種類であったが、新たなロゴマークの錠剤が 41 種類あり、ロゴにも変化があり、欧米や東南アジアで流行しているものと比較し、流通経路の解析に役立てていく必要がある。

2. 含有成分の特徴

活性成分としては MDMA、MDA、覚せい剤メタンフェタミン、覚せい剤原料エフェドリン、カフェイン、麻酔薬ケタ

ミンの含有を確認した。MDEA は今年度分析した錠剤では検出されなかった。単一成分の“エクスタシー”錠剤としては MDMA 錠剤が最も多く 65 錠(約 6 割)で、一錠あたりの含有量は 161 mg~37 mg であった。昨年の結果と比べると MDMA、ケタミン及びメタンフェタミンを含む錠剤が増加し 17 錠あり、エフェドリンを含む錠剤数は減少していた。

E. 結論

3,4-メチレンジオキシアンフェタミン(MDA)や 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA)の原料となる化学物質としては、サフロールが用いられる。図-2 に MDMA の密造法の概略を示す²⁾。密造者の技量にもよるが、サフロール 4.75 kg から 1 kg の MDMA が得られる³⁾。参考までであるが、覚せい剤の場合は、エフェドリン 1.5 kg からメタンフェタミン 1 kg が得られる³⁾。今後の課題として、覚せい剤結晶同様に合成原料や合成法に特徴的な不純物を検討し、密造法の特定や密造ルートを解明していく必要もある。また、覚せい剤メタンフェタミンが含ま

れている“エクスタシー”錠剤を服用した場合には、当然尿中から覚せい剤と MDMA が同時に検出される。このような場合に、“エクスタシー”錠剤として MDMA を服用し、別に覚せい剤を服用したのか、両者が混在している錠剤を服用したのかの判断は現時点では尿鑑定のみではできない。覚せい剤含有錠剤が増加傾向にあるので、今後の尿鑑定での大きな課題である。現時点では、捜査サイドで総合的に判断することが必要であると考える。

F. 論文発表

1. Y.Makino, S.Tanaka, S.Kurobane, M.Nakauchi, T.Terasaki, and S.Ohta: Profiling of Illegal Amphetamine-type Stimulant Tablets in Japan, *J.Health Sci.*, **49** 129-137 (2003)
2. Dal Cason, T. A., *J. Forensic Sci.* **35** 675-697 (1990).
3. UNITED NATIONS Office on Drugs and Crime (UNODC), ECSTASY AND AMPHETAMINES, Global Survey 2003.

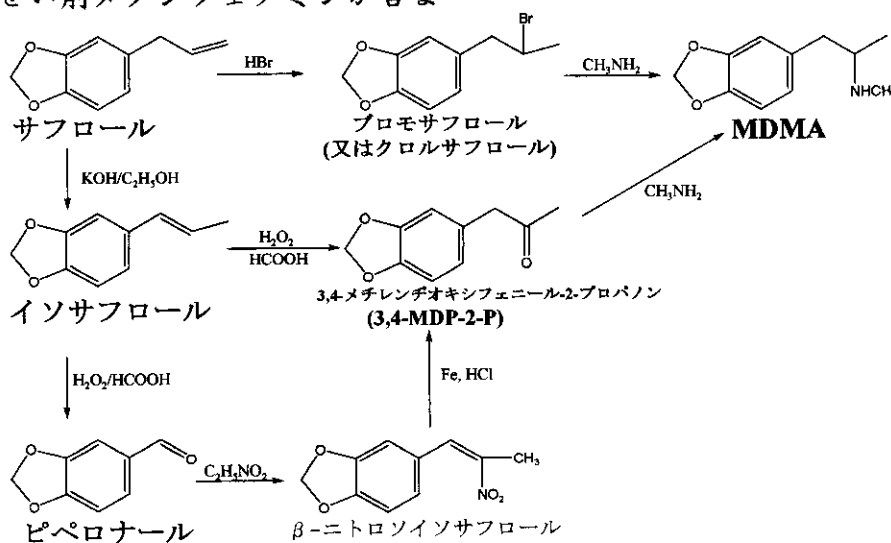
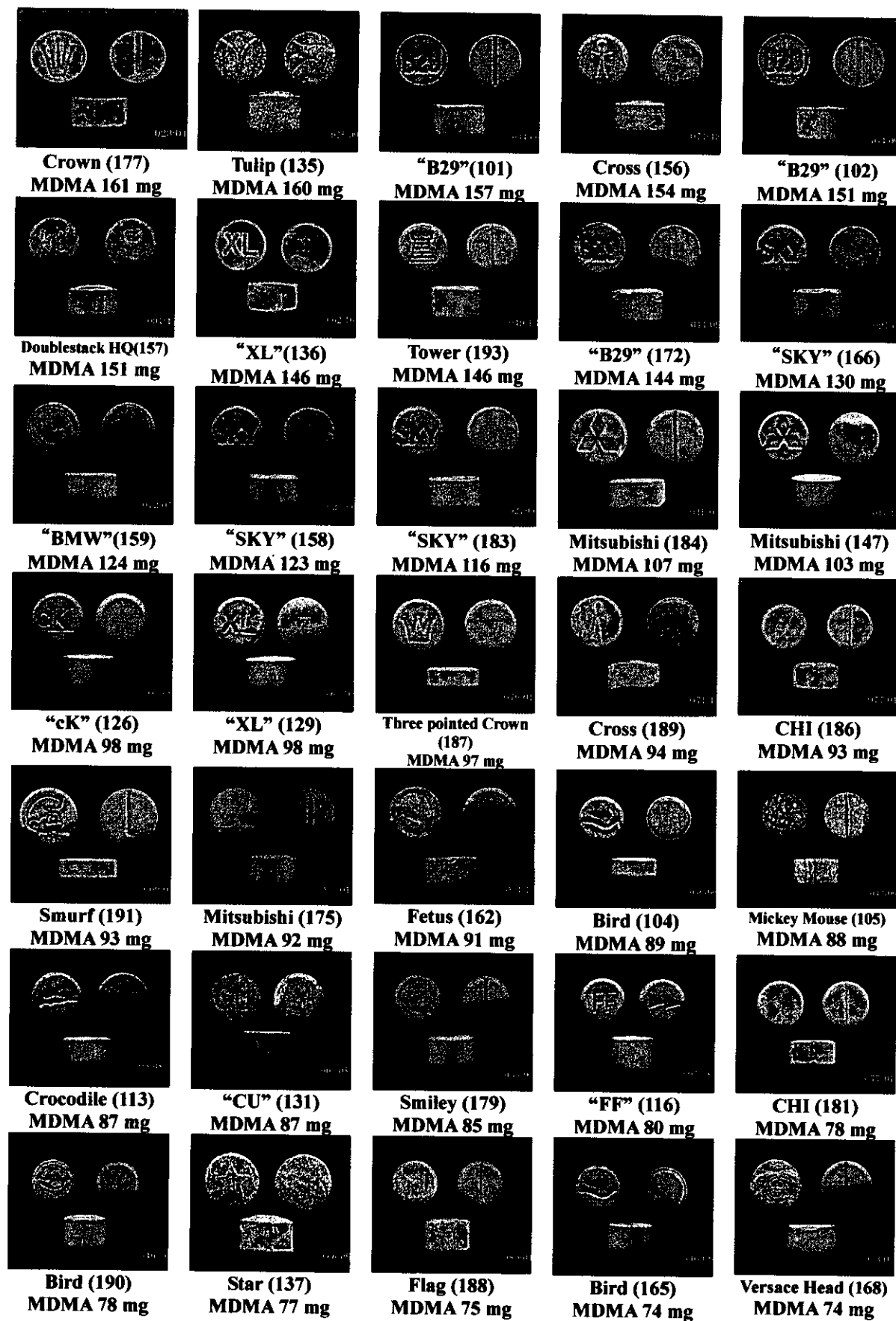
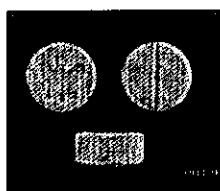


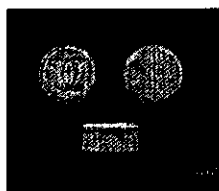
Fig. 2 Synthetic Pathway of MDMA

Fig.1 Photographs of 102 tablets with Logo Name and Amount of Active Ingredient

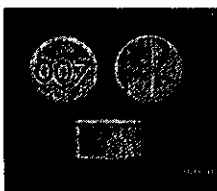




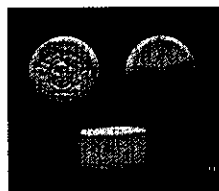
Butterfly (201)
MDMA 74 mg



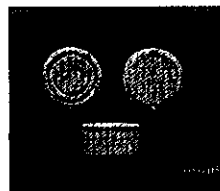
Chanel S (174)
MDMA 73 mg



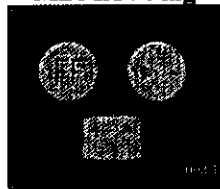
"007" (142)
MDMA 70 mg



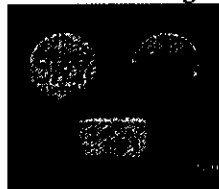
Versace Head (161)
MDMA 70 mg



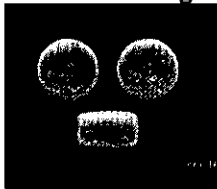
Smily (114)
MDMA 69 mg



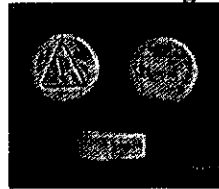
"FF"(178)
MDMA 69 mg



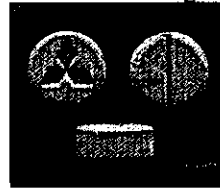
"SKY"(196)
MDMA 68 mg



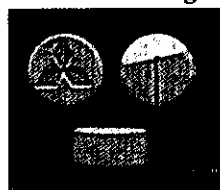
No logo (143)
MDMA 66 mg



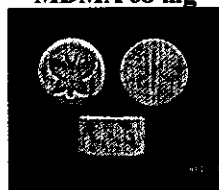
"!" (103)
MDMA 64 mg



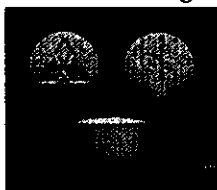
Mitsubishi (107)
MDMA 64 mg



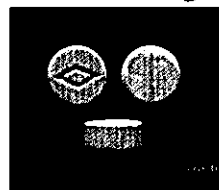
Mitsubishi (150)
MDMA 64 mg



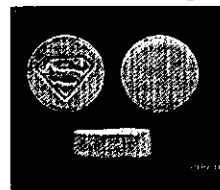
Butterfly (144)
MDMA 63 mg



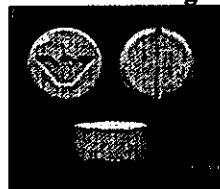
Mitsubishi (124)
MDMA 61 mg



Lozenge (145)
MDMA 61 mg



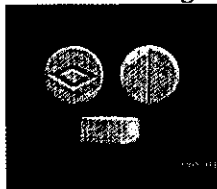
Superman (140)
MDMA 60 mg



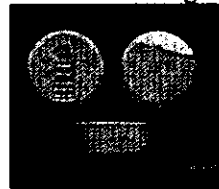
Armani (125)
MDMA 59 mg



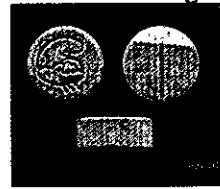
Propeller (112)
MDMA 57 mg



Lozenge (139)
MDMA 57 mg



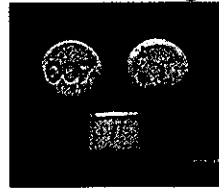
Cellular Phone (132)
MDMA 56 mg



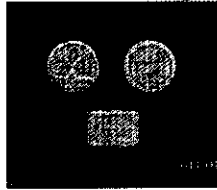
Smurf (141)
MDMA 54 mg



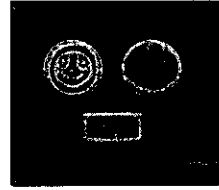
Motorola (106)
MDMA 51 mg



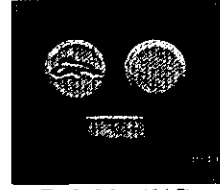
"007" (111)
MDMA 50 mg



Mitsubishi (173)
MDMA 48 mg



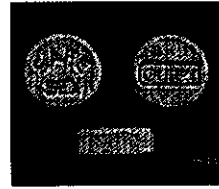
Smiley (153)
MDMA 46 mg



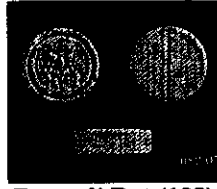
Dolphin (115)
MDMA 42 mg



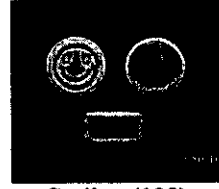
Hole (127)
MDMA 42 mg



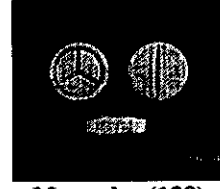
"Durex" (199)
MDMA 42 mg



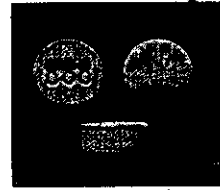
Bacardi Bat (198)
MDMA 41 mg



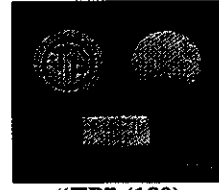
Smiley (109)
MDMA 40 mg



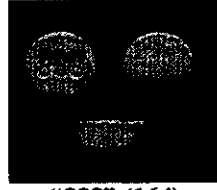
Mercedes (138)
MDMA 37 mg



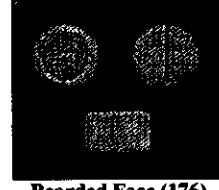
"888" (149)
MDA 75 mg



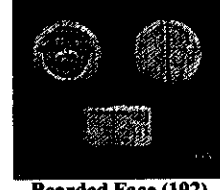
"TP" (180)
MDA 47 mg



"888" (164)
MDA 40 mg



Bearded Face (176)
MDMA 149 mg
Caffeine 33 mg



Bearded Face (192)
MDMA 146 mg
Caffeine 31 mg