

200940076A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス

総合研究事業

違法ドラッグの危害影響予測手法と
分析に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

(H21-医薬-一般-030)

研究代表者 花尻(木倉) 瑠理

平成22年3月

平成21年度 総括・分担研究報告書

違法ドラッグの危害影響予測手法と
分析に関する研究

目次

I. 総括研究報告	
違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究	
花尻(木倉)瑠理	1
II. 分担研究報告	
1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発, 成分分析, 分析標準品の調製	
花尻(木倉)瑠理	
平成 21 年度新規流通違法ドラッグ成分“1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methoxy-methcathinone)”の GC-MS、LC-MS 及び NMR による同定	
内山 奈穂子	13
分析用標品の定性及び品質試験	
“1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩”	
内山 奈穂子	19
2008 年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザイナードラッグの同定	
内山 奈穂子	25
合成カンナビノイド含有違法ドラッグ製品の流通実態調査	
内山 奈穂子	37
合成カンナビノイドの異性体分析について	
内山 奈穂子	53
違法ドラッグ製品から検出された新規合成カンナビノイド: アミノアルキルインドール化合物(JWH-251, JWH-250 および JWH-081)の同定	
内山 奈穂子	61
植物系違法ドラッグ製品の成分分析及び含有植物細片の DNA 塩基配列解析	
菊地 博之	73
4-メチルメカチノンの <i>in vitro</i> モノアミン神経伝達系への影響	
花尻(木倉)瑠理	83
違法ドラッグ製品から大麻由来成分を検出した事例について	
花尻(木倉)瑠理	87
2. 違法ドラッグの分析に関する研究	
豊岡 利正	
UPLC-ESI-TOF-MS による蛍光標識化指定薬物の高感度迅速一斉分析法の開発	
関 俊哲	93
3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究	
栗原 正明	
違法ドラッグ成分の活性評価法の開発	
栗原 正明	113

4. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究	
裏出 良博	
合成カンナビノイドのラットの脳波に及ぼす作用に関する研究	
内山 奈穂子 119
5. 植物系違法ドラッグの基原種の特等に関する研究	
合田 幸広	
植物系違法ドラッグ製品いわゆる“ブレンドハーブ”の基原植物について	
緒方 潤 127
6. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索	
高山 廣光	
植物系違法ドラッグ市場品「シニクイチ」(基原植物 <i>Heimia salicifolia</i>) 中に	
含有されているアルカロイドの調査	
高山 廣光 135
植物系違法ドラッグとして流通している植物 <i>Voacanga africana</i> の種子並びに根皮中に	
含有されるアルカロイドの中樞神経系に対する生物活性評価	
高山 廣光 145
7. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培	
飯田 修	
基原植物の収集と形態特性による識別分類に関する研究	
杉村 康司 149
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 155

違法ドラッグの危害影響予測手法と分析に関する研究

研究代表者:花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

研究要旨:本研究は、指定薬物制度に対応し、具体的な化合物や植物を指定薬物として指定する際に考えられる問題点を科学的に解決し、規制化に必要な評価手法及び科学的データを監視指導・麻薬行政に提供することを目的とする。特に、近年世界各国で問題となっている合成カンナビノイド類のように、高活性を有するが従来の違法ドラッグ成分とは構造的に類似しておらず、分析試験をくぐり抜けてしまうような新規流通化合物含有製品や、市場に広く流通しているが活性本体が不明な植物製品にも対応可能なような、より迅速にかつ的確に危害影響を予測しうる分析法及び活性評価手法の検討に重点をおく。

平成 21 年度の研究成果として、迅速かつ高感度なスクリーニング法の開発を目的とし、代表的な指定薬物 16 種類について UPLC-ESI-TOF-MS 法による一斉分析法を開発した。違法ドラッグ成分 4-メチルメカチノンの分析用標品を大量に準備すると共に、ラット脳ホモジネート膜画分モノアミントランスポーターを標的とした中枢活性評価を行い、構造類似麻薬であるメカチノンと同等の中枢作用を有することを示した。また、4-メチルメカチノンと共に、同様に薬理活性報告がない *N-Me-2FMP* 及び *5-MeO-EPT* について、ファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR 等のコンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を検討した。大麻様作用を標榜して販売されていた植物系違法ドラッグ製品の流通実態調査を行い、前年度に世界に先駆けて単離同定した合成カンナビノイド 2 化合物に加え、新たに 3 化合物を検出すると共に、CCH およびトランス体がラセミ体として流通していることを示した。また、合成カンナビノイド類について、ラット脳波変化による薬物の薬効評価研究に着手した。これらの研究結果は平成 21 年 8 月に厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会の指定薬物部会において、6 薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。

一方、植物系違法ドラッグ製品中から、未報告の幻覚性植物成分を同定すると共に、遺伝子分析により含有される植物の基原種の同定及び分類を行った。市場に流通する植物系違法ドラッグ製品(“ブレンドハーブ”と呼ばれる乾燥植物の混合品)について DNA 塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った結果、製品に記載されている植物とは多くの製品で異なることが明らかとなり、33 製品中 29 製品で合成カンナビノイドの添加が認められた。また、実際に大麻が混入された製品や幻覚成分マクロメリンを有するサボテンが混入された製品が存在した。違法ドラッグ市場に広く流通している植物製品シニクイチについて成分検索を行い、シニクイチから新規アルカロイド 8 成分を含む 17 化合物を単離した。現在、これら化合物について、G タンパク質共役型受容体と Ca^{2+} 感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いて中枢活性を検討中である。さらに、古くから呪術目的で使用されている西アフリカ原産植物 *Voacanga africana* の根皮中から、極めて強いカンナビノイド(CB1)受容体阻害活性を有する新規化合物を同定した(特許出願中)。CB1 受容体阻害剤はうつ病発現の可能性が指摘されていることから、本植物の乱用により、精神疾患を誘発する危険性が憂慮される。薬用植物資源センターにおいては、新たに計 47 種 70 系統の違法性植物種子及び幻覚性サボテン類を導入して標準植物資源を確保した。

以上の通り、本研究は、厚生労働省の監視指導・麻薬行政に直接貢献する研究であり、国の違法ドラッグ対策に即したものと考えられる。

分担研究者

豊岡 利正 静岡県立大学薬学部 教授
栗原 正明 国立医薬品食品衛生研究所
有機化学部室長
裏出 良博 財団法人大阪バイオサイエンス
研究所 分子行動生物学部門
研究部長
合田 幸広 国立医薬品食品衛生研究所
生薬部長
高山 廣光 千葉大学大学院 薬学研究院
教授
飯田 修 独立行政法人医薬基盤研究所
薬用植物資源研究センター
種子島研究部 研究リーダー

A. 目的

指定薬物制度制定後、現在(平成 22 年 3 月)までに 48 化合物 1 植物が指定薬物として規制され(そのうち 3 化合物は麻薬に指定され削除)、インターネット等における違法ドラッグ販売数は表面上激減した。しかし一方で、近年、医薬品開発途上でメディシナルケミストリーによって大量に誕生した特定の受容体に対し高い活性を有する化合物が、違法ドラッグ市場に新たに登場している。これら化合物の中には、カンナビノイド受容体に強い活性を示す合成カンナビノイドアナログや内因性カンナビノイドのように、既存の違法ドラッグと構造や活性が全く異なるものも存在し、現場に混乱を来している。

指定薬物指定には中枢作用を有する蓋然性が高いことが必要とされているが、そのための確なスクリーニング法は少なく、規制化の隘路になっている。そこで、今年度は、新規違法ドラッグ成分について、QSAR(定量的活性相関)を中心としたコンピューターモデリングを用いた活性予測手法、薬物投与動物の脳波変化から薬理学的効果を判定する手法、G タンパク質共役型受容体と Ca^{2+} 感受性発光蛋白エクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いた迅速活性評価

法及び動物脳ホモジネート膜画分のモノアミントランスポーター(MAT)をターゲットとした活性評価法等の検討を行い、これら化合物の危害影響予測手法を検討する。また、植物系違法ドラッグ製品にも対象を広げて、薬理的評価を行う。

なお、指定薬物指定後は、地方衛生研究所等の分析機関において指定薬物分析が必須となるが、本研究では、このような分析が迅速に行われるように分析標品を整備し、これら薬物の迅速分析法の開発を行う。さらに、インターネット等で販売される違法ドラッグの製品情報や海外の新規薬物流通情報を収集し、新しく市場に登場した化合物について、規制根拠となる各種科学的データを検討する。

一方、現在指定薬物に指定されている植物は *Salvia divinorum* のみである。これは、天然物の規制の困難さを反映したものであるが、他方、多数の化学化合物が指定薬物化されたため、違法ドラッグ市場では植物系にシフトした製品が流通している。本研究では、このような問題にも対応するため、市場に流通する植物系違法ドラッグ製品(“ブレンドハーブ”とよばれる乾燥植物片の混合物)の遺伝子解析による基原種の特定及び成分分析を行う。また、基原植物の収集・栽培及び同定を行い、標準となりうる植物資源の確保を行う。さらに、活性未知の植物製品について、活性成分の単離、構造決定を行い、それら含有成分の有害性を検討する。

B. 研究方法

1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発、成分分析、分析標準品の調製

1) 平成 21 年度新規流通違法ドラッグ成分“1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methoxy-methcathinone)”の GC-MS, LC-MS 及び NMR による同定

平成 21 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品についてスクリーニング分析を行ったところ、1 製品から未知成分が検出された

ため、GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行い、未知成分の構造確認を行った。

2) 分析用標品の定性及び品質試験

“1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩

4-メチルプロピオフェノンから調製した 4-メチルメトカチノン塩酸塩について、NMR, GC-MS, LC-MS, 高分解能 MS および IR 分析により定性分析を行った。また、HPLC および TLC により品質(純度)試験を行った。

3) 2008 年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザイナードラッグの同定

平成 20 年 10 月から平成 21 年 2 月に買い上げられた違法ドラッグ製品のうち、未知のピークが検出された製品について、NMR, GC-MS 及び LC-MS による分析を行い、未知成分の同定を行った。

4) 合成カンナビノイド含有違法ドラッグ製品の流通実態調査

平成 21 年度に大麻様効果を標榜して販売されていた植物系違法ドラッグ 66 製品について GC-MS, LC-MS および NMR 分析を行い、製品に含有されている合成カンナビノイド類の定性及び定量分析を行った。

5) 合成カンナビノイドの異性体分析について

平成 20~21 年度にインターネットを介して購入したカンナビノイド様作用を標榜した植物系違法ドラッグ製品中で、予め GC-MS および LC-MS 分析により、カンナビシクロヘキサノール(CCH)およびトランス体、CP-47,497 のいずれかが検出された 37 製品を対象とし、LC-CD 及びキラルカラム(Chiralpak-IA3 (2.1 mm i.d. × 150 mm, 3 μm, Daicel))を用いた LC-MS において、光学異性体分析を行い、各成分の光学活性を検討した。

6) 違法ドラッグ製品から検出された新規合成カンナビノイド:アミノアルキルインドール化合物(JWH-251, JWH-250 および JWH-081)の同定

平成 21 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ 9 製品について GC-MS 及び LC-MS

分析を行い、未知ピークについては、高分解能 MS 分析及び NMR 分析を行い、含有成分を同定した。また、これら化合物の製品中の含有量を LC-MS 分析により検討した。

7) 植物系違法ドラッグ製品の成分分析及び含有植物細片の DNA 塩基配列解析

違法ドラッグ市場に流通する植物製品を対象に行った含有成分のスクリーニング試験の結果、複数の未知ピークが検出された 1 製品について、化学成分の分析及び含有される植物細片の植物種の同定等、製品の網羅的な分析を行った。化学成分は、GC-MS, LC-MS 及び NMR 分析により、含有植物細片の DNA 塩基配列解析は核 rDNA に存在する ITS 領域、葉緑体 DNA の *trnL-F*、及び *rpl16* イントロン領域について行った。

8) 4-メチルメトカチノンの *in vitro* モノアミン神経伝達系への影響

活性未知の新規流通違法ドラッグ成分 4-メチルメトカチノンについて、ラット脳線条体及び大脳皮質から粗シナプトゾームを調製し、前シナプス側におけるモノアミン(ドパミン, セロトニン, ノルエピネフリン)の再取り込み阻害及び遊離促進活性を測定し、*in vitro* モノアミン神経伝達系への影響を検討した。

9) 違法ドラッグ製品から大麻由来成分を検出した事例について

違法ドラッグ市場に流通する製品を対象に行った含有成分のスクリーニング試験の結果、大麻(もしくはその加工品)の含有が疑われた製品について、GC-MS 及び LC-MS 分析により大麻の主成分及びその他の含有成分について検討した。

2. 違法ドラッグの分析に関する研究

生体試料に適用可能な迅速かつ高感度なスクリーニング法の開発を目的とし、フェネチルアミン系及びピペラジン系指定薬物 16 種類について、4-(*N,N*-dimethylaminosulfonyl)-7-fluoro-2,1,3-benzoxadiazole (DBD-F) により蛍光標識を行い、UPLC-ESI-TOF-MS による一斉分析法の開発を行った。

3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

薬理学的活性情報に乏しい新規流通違法ドラッグ成分 4-メチルメトカチノン, *N*-Me-2FMP, 5-MeO-EPT を対象として, フェーマコフォアフィンガープリント法(3点のフェーマコフォアのグラフ距離で分子の類似性を評価)及び 2D-QSAR(定量的活性相関)法(MOE上で動作する AutoQuaSAR プログラムによって, MOE に搭載されている 184 のすべての 2D 記述子から選択された記述式を用いて QSAR モデル式を構築)により, 活性既知の構造類似麻薬との類似性から活性予測を行った。

4. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

違法ドラッグ成分の中樞神経系の興奮若しくは抑制又は幻覚等の作用を検出する方法として, 動物実験用脳波解析システムを用いて, 動物の脳波の変化から薬物の薬理学的効果を判定する方法を検討した。違法ドラッグとして, 平成 21 年度に指定薬物となった 3 種類の合成カンナビノイド, CCH, CP-47,497 および JWH-018 をラットの腹腔内に投与し, 脳波および自発運動量の変化について検討を行った。

5. 植物系違法ドラッグの基原種の特定等に関する研究

植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)について DNA 塩基配列を指標とした基原植物の特定を行い, 流通実態調査を行った。分析試料として, インターネット上で販売されていた「ブレンドハーブ系」製品 33 製品(植物体乾燥(刻み)品)を使用した。各試料 20mg を粉砕し genomic DNA を抽出して, これを鋳型として, 核 rDNA に存在する ITS 領域, および葉緑体 DNA の *trnL-F* 領域について, 各領域で保存性の高い配列を基にしたプライマーを用い, PCR によって増幅した。さらに, PCR 増幅断片についてサブクローニングを行い, 各領域の塩基配列を決定した。

6. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索

1) 植物系違法ドラッグ市場品「シニクイチ」(基原植物 *Heimia salicifolia*)中に含有されているアルカロイドの調査

インターネット上で流通している植物系違法ドラッグ市場品「シニクイチ」(基原植物: *Heimia salicifolia* 葉部)について, 5% H₂O/MeOH で抽出を行い, 抽出溶液を乾固して酢酸エチルに溶解した後, 1 M 塩酸で抽出した。水層を塩基性(pH 9)とし, 5% MeOH/CHCl₃ 及び *n*-BuOH で抽出した。5% MeOH/CHCl₃ 抽出物をシリカゲルカラムで分画した後, repeated chromatography によりアルカロイド成分を単離した。単離した化合物については各種スペクトルデータの測定により構造を決定した。

2) 植物系違法ドラッグとして流通している植物 *Voacanga africana* の種子並びに根皮中に含有されるアルカロイドの中樞神経系に対する生物活性評価

違法ドラッグ市場で流通していた植物 *Voacanga africana* の種子並びに根皮のメタノール抽出物, またこれらより単離したアルカロイド成分について, G タンパク質結合受容体(G protein coupled receptors, GPCRs)と Ca²⁺感受性発光蛋白イクオリンを安定に共発現する組換え細胞を用いた Aequorin/GPCRs cell-based Ca²⁺ functional assay により, セロトニン受容体(5HT_{2A}), ドパミン受容体(D_{2R}), オピオイド受容体(μ , κ OPR), カンナビノイド受容体(CB_{1R})に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性を評価した。

7. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培

違法ドラッグとして市場に流通する可能性が高い植物を収集し, 実際に栽培した植物を基に各種における形態特性を把握し, 基原植物の正確な同定を行った。さらに, シニクイチの分析試料を確保し提供するため, 生育特性を明らかにした。

C. 結果・考察

1. 違法ドラッグ製品の分析法の開発, 成分分析,

分析標準品の調製

1) 平成 21 年度新規流通違法ドラッグ成分 “1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methoxy-methcathinone)” の GC-MS, LC-MS 及び NMR による同定

製品中から、新規流通違法ドラッグ成分として、1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-メキシトカチノン) を同定した。本化合物は、平成 21 年 11 月に指定薬物となった 4-メチルメカチノンのアナログであった。本化合物に関する論文はこれまでに報告されていないが、興奮性の麻薬であるメカチノンの 4-メキシ置換体であり、その構造類似性から、類似の薬理作用を示すことが推測される。また、上記結果は既知および新規違法ドラッグを判断する際の、科学的データの一つとして有用であると考えられる。

2) 分析用標品の定性及び品質試験

“1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methyl-methcathinone) 塩酸塩

指定薬物 4-メチルメカチノン塩酸塩について、液体クロマトグラフィー(測定波長: 190-500 nm)による純度が 100% の分析用標品を得た。なお、本化合物 5 g を厚生労働省の指定薬物分析用標品として、国立衛研生薬部で確保した。

3) 2008 年度買い上げ違法ドラッグ製品から検出された新規流通デザインードラッグの同定

新規流通違法ドラッグ成分として、フェネチルアミン系化合物 1-(2-fluorophenyl)-*N*-methylpropan-2-amine (*N*-Me-2-FMP), 1-(2,5-dimethoxy-4-isopropyl-sulfanylphenyl)propan-2-amine (ALEPH-4), 1-(2,5-dimethoxy-4-nitrophenyl)propan-2-amine (DON) 及びトリプタミン系化合物である *N*-ethyl-5-methoxy-*N*-propyltryptamine (5-MeO-EPT) の 4 化合物を同定した。なお、今回検出された 4 化合物のうち、3 化合物は、平成 21 年 1 月 16 日より指定薬物として新たに追加された *N*-Me-4-FMP, ALEPH-2 及び 5-MeO-EIPT の構造類似体であった。

4) 合成カンナビノイド含有違法ドラッグ製品の流通実態調査

調査した 66 製品中 64 製品中から CCH (1.09 ~ 16.93 mg/g), JWH-018 (2.03 ~ 60.04 mg/g), JWH-073 (10.56 ~ 139.11 mg/g), CP-47,497 (痕跡量) 等の合成カンナビノイド及び内因性カンナビノイドであるオレアミド (7.64 ~ 210.90 mg) が検出された。製品中の各化合物の含有量は、製品毎に大きく異なり、また、製品中には、単体または 2~3 種類の合成カンナビノイドが混入されていることが判明した。このような流通実態を鑑みると、今後も様々な合成カンナビノイドが新たな違法ドラッグ成分として流通する可能性が危惧される。なお、CCH, CP-47,497, JWH-018 は、平成 21 年 11 月に指定薬物として規制された。

5) 合成カンナビノイドの異性体分析について

キラルカラムを用いた LC-CD および LC-MS 分析により、CCH 及びそのトランス体、また CP-47,497 の光学分離分析法を開発した。また、違法ドラッグ 37 製品について本分析法を適用した結果、全製品において、含まれていた CCH およびトランス体はエナンチオマーとして完全分離した。従って、これら化合物はラセミ体として製品中に混入されていることが明らかとなった。

6) 違法ドラッグ製品から検出された新規合成カンナビノイド: アミノアルキルインドール化合物 (JWH-251, JWH-250 および JWH-081) の同定

調査した 9 製品中から、ナフトイルインドール誘導体である JWH-073 と共に、新規流通違法ドラッグ成分として JWH-018 のメキシ体であるナフトイルインドール誘導体: JWH-081 (32.09 ~ 83.60 mg/g), フェニルアセチルインドール誘導体である JWH-251 (3.65 ~ 18.89 mg/g) および JWH-250 (16.90 ~ 339.68 mg/g) の 3 化合物を単離同定した。これら 3 化合物は、いずれもカンナビノイド様の薬理作用を有する化合物として過去に合成されたものであった。

7) 植物系違法ドラッグ製品の成分分析及び含有植物細片の DNA 塩基配列解析

違法ドラッグ市場に流通していた 1 植物製品について、成分分析及び DNA 塩基配列解析を行った結果、化学成分としては、幻覚性フェネチルアミン化合物(*R*)-ノルマクロメリン、(*R*)-マクロメリン、麻薬成分であるメスカリンなど 7 種の化合物が検出された。一方、DNA 塩基配列解析の結果、違法ドラッグ市場において汎用される植物 (*P. harmala*, *T. diffusa*) に加え、幻覚性サボテンとして知られている *C. macromeris* が含まれることが明らかになった。

8) 4-メチルメトカチノンの *in vitro* モノアミン神経伝達系への影響

構造類似化合物メタンフェタミン(覚せい剤)及びメトカチノン(麻薬)と同様に、4-メチルメトカチノンに前シナプス側でのドパミン、セロトニン、ノルエピネフリンの再取り込み阻害及び遊離促進活性が認められた。以上の結果より、4-メチルメトカチノンは、中枢作用を有する蓋然性が高い化合物であることが明らかとなった。

9) 違法ドラッグ製品から大麻由来成分を検出した事例について

大麻様の作用を標榜して販売されていた違法ドラッグ 1 製品から、大麻(*Cannabis sativa L.*)由来成分(Δ^9 -THC、カンナビジオール、カンナビノール)及び平成 21 年度に新規に指定薬物に指定された合成カンナビノイド (CCH) など 9 種の向精神活性を有する化合物を検出した。また、これら化合物について、LC-MS を用いて製品中の含有量を調査した。本分析結果は、向精神活性を標榜して販売される植物系違法ドラッグ製品から実際の大麻が検出されたはじめての事例であった。

2. 違法ドラッグの分析に関する研究

カラムに ACQUITY UPLC BEH C_{18} (1.7 μ m, 100 mm \times 2.1 mm I.D.), 移動相には 0.1% ギ酸水溶液とアセトニトリル:メタノール (20:80) 混合液を使用することで、分析対象 16 化合物が 8.5 分以内に感度良く、良好に分離することができた。各化合物の検量線は良好な直線性を示し、日内・日間変動は 1.69-12.97% で良好な再現性を示し

た。また、ヒト血漿・尿試料に 16 化合物を添加し分析を行ったところ、ヒトの 0.1 mL あたりの血漿及び尿での検出限界(S/N>3)、定量限界(S/N>10)はそれぞれ 0.30-150 pmol と 1.0-500 pmol、ヒト血漿での回収率は 87.7-107.4% であった。本法は、指定薬物を高感度且つ短時間で一斉分離検出することが可能であるため、違法ドラッグ中の指定薬物成分の定性・定量分析及びヒト血液、尿、毛髪等の生体試料への応用が可能と考えられ、薬物乱用者の使用歴の証明に応用できると期待される。

3. 違法ドラッグ成分の危害影響予測手法に関する研究

類似化合物の活性(既知)と比較するために、ファーマコフォアフィンガープリント法及び 2D-QSAR (定量的活性相関)法の 2 方法で評価した。その結果、4-メチルメトカチノン、N-Me-2FMP、5-MeO-EPT は活性予測に用いた構造類似麻薬と同様の活性があることが予測された。

4. 違法ドラッグの脳波による作用評価に関する研究

CCH、CP-47,497 および JWH-018 とともにラットの脳波に有意な変化を与えるとともに、自発運動量についても有意に減少させることが明らかとなった。また、3 化合物投与後の自発運動量は、大麻の主活性成分かつ麻薬である Δ^9 -THC 投与後の場合と比較して、より長時間にわたり減少した。従って、これら合成カンナビノイドは Δ^9 -THC と比較して長時間作用する可能性が示唆された。

5. 植物系違法ドラッグの基原種の特特定等に関する研究

植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ) 33 製品について DNA 塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った。得られた *trnL-F* および ITS 両 DNA 領域の塩基配列とデータベースとの相同性検索の結果、製品に記載されている植物とは多くの製品で異なることが明らかとなった。多くの製品で、マメ科スペインカンゾウ (*Glycyrrhiza glabra*)、ターネラ科ダミアナ (*Turnera diffusa*)、マメ科キバ

ナオウギ (*Astragalus membranaceus*) およびゴマノハグサ科モウズイカ (*Verbascum* sp.) が用いられていた。33 製品中、29 製品で合成カンナビノイドの添加が認められており、これら植物片は、その基剤(賦形剤)として用いられている可能性が考えられた。一方で、大麻の混入された製品、マクロメリンを有するサボテンが混入された製品が存在した。

6. 植物系違法ドラッグの活性成分の探索

1) 植物系違法ドラッグ市場品「シニクイチ」(基原植物 *Heimia salicifolia*) 中に含有されているアルカロイドの調査並びに生物活性評価

シニクイチの含有アルカロイドの検索を行った結果、主塩基の biphenyl quinolizidine lactone アルカロイド lyfoline, dehydrodecodine を含む既知アルカロイド 10 種 [biphenyl quinolizidine lactone 8 種, phenyl quinolizidine 2 種], 新規アルカロイド 11 種 [biphenyl quinolizidine lactone 9 種, biphenyl ether quinolizidine lactone 1 種, phenyl quinolizidine 1 種] を単離・構造決定した。現在これら化合物について、中枢神経系へ及ぼす作用評価を行っている。

2) 植物系違法ドラッグとして流通している植物 *Voacanga africana* の種子並びに根皮中に含有されるアルカロイドの中枢神経系に対する生物活性評価

根皮のメタノール抽出物及び根皮由来 3 アルカロイド成分: iboga type モノマーアルカロイドの 3,6-oxidovoacangine と VAR4 (新規化合物), iboga-vobasine-type ビスインドールアルカロイドの voacamine に強い CB₁R アンタゴニスト作用を確認した。これら成分と同様に CB₁R アンタゴニスト活性を有し、食欲減退薬として主に EU 諸国で販売されていたリモナバン(商品名 Acomplia)は、約 10%の確率でうつ、約 1%の確率で自殺企図を発現することが製造販売元のサノフィ・アベンティス社による市販後調査で明らかになり、2008 年 10 月より販売が停止されている。今回、同定された各アルカロイド成分は、CB₁R の CP55940 に対す

る IC₅₀ 値がリモナバンの 1/15~1/36 である。しかし、根皮中には複数の CB₁R アンタゴニスト活性を有する成分が存在するため、本植物の乱用により、リモナバンと同様の副作用を発現する可能性が憂慮される。

7. 植物系違法ドラッグの基原植物の収集及び栽培

外国の植物研究機関との種子交換により 10 属 37 種 62 系統の違法ドラッグ関連植物の種子を導入した。加えて、多肉植物の専門業者から 2 属 3 種 3 系統の植物体を導入した。また、緊急性の高い 10 属 26 種 44 系統 198 点を選定し栽培育成を行った。違法ドラッグ関連植物の形態特性を把握し、基原植物を正確に同定するためには、別系統間における形態の違いだけでなく、同一系統内の形態変異の幅、さらには交雑の可能性を十分に精査し、これらの結果を総合的に検討することが重要であると考えられる。

D. 結論

指定薬物制度に対応し、具体的な化合物や植物を指定薬物として指定する際に考えられる問題点を科学的に解決し、規制化に必要な評価手法及び科学的データを監視指導・麻薬行政に提供することを目的として、平成 21 年度は、合成系及び植物系違法ドラッグについて、以下の研究を行った。

合成系違法ドラッグについては、迅速かつ高感度なスクリーニング法の開発を目的とし、代表的な指定薬物 16 種類について UPLC-ESI-TOF-MS 法による一斉分析法を開発した。違法ドラッグ成分 4-メチルメカチノン塩酸塩 5 g を分析用標品として準備すると共に、ラット脳ホモジネート膜画分の MAT を標的とした中枢活性評価を行い、構造類似麻薬であるメカチノンと同等の中枢作用を有することを示した。また、4-メチルメカチノン、N-Me-2FMP、5-MeO-EPT についてコンピュータを用いた化学計算によるインシリコ評価法を検討した。大麻様作用を標榜して販売されていた植物

系違法ドラッグ製品の流通実態調査を行い、前年度に単離同定した合成カンナビノイドに加え、新たに3化合物(JWH-251, 250, 081)を検出すると共に、CCH およびトランス体がラセミ体として流通していることを示した。また、合成カンナビノイド類について、ラット脳波変化による薬物の薬効評価研究を行った。

植物系違法ドラッグについては、市場に流通する植物系違法ドラッグ製品(ブレンドハーブ)についてDNA塩基配列を指標とした基原植物の特定を行った結果、製品に記載されている植物とは多くの製品で異なることが明らかとなった。これら製品の中には、実際に大麻が混入された製品や幻覚成分マクロメリンを有するサボテンが混入された製品も存在し、33製品中29製品で合成カンナビノイドの添加が認められた。また、違法ドラッグ市場に広く流通している植物製品シニクイチについて成分検索を行い、新規アルカロイド8成分を含む17化合物を単離同定した。さらに、古くから呪術目的で使用されている西アフリカ原産植物*Voacanga africana*の根皮中から、強いCB₁Rアンタゴニスト阻害活性を有する新規化合物を同定した(特許出願中)。CB₁R阻害剤はうつ症状発現の可能性が指摘されていることから、本植物の乱用により、精神疾患を誘発する危険性が憂慮される。薬用植物資源センターにおいては、新たに計47種70系統の違法性植物種子及び幻覚性サボテン類を導入して標準植物資源を確保した。

上記の研究結果の一部は、平成21年8月に厚生労働省が開催した薬事・食品衛生審議会の指定薬物部会において、問題となる薬物を指定薬物に指定するための判断根拠となる科学的データとして提示された。また、その審議結果をうけ、薬事法第2条第14項に規定する指定薬物及び同法第76条の4に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令(平成21年厚生労働省令第149号、平成21年10月21日公布、11月20日施行)により、下記の6化合物が新たに指定薬物として規制された。

平成21年度新規指定薬物6化合物:

(1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methylnonan-2-yl)-phenyl]cyclohexan-1-ol(カンナビシクロヘキサノール, CCH),
(1*RS*,3*SR*)-3-[2-hydroxy-4-(2-methyloctan-2-yl)phenyl]cyclohexan-1-ol(CP-47,497),
1-naphthalenyl -(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl) methanone(JWH-018),
 α,α -diphenyl-2-pyrrolidinemethanol(ジフェニルピロリノール), 1-(4-fluorophenyl)piperazine,
1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one(4-メチルメトカチノン)。

平成19年4月の指定薬物制度の導入により、インターネット等における違法ドラッグ販売数は表面上激減し、少なくとも従来までのように容易に入手するのは困難な状況となった。しかし、医薬品開発途上でメディシナルケミストリーによって大量に誕生した、特定の受容体に対し極めて高い活性を有する化合物が違法ドラッグ市場に登場している。特に、平成21年は、合成カンナビノイド類を含有する植物製品(ブレンドハーブ)の流通が世界的に大きな問題となり、EU諸国では相次いで規制化が行われた。本研究においても、平成21年度は特に、これら合成カンナビノイド類含有植物製品に着目した流通実態調査(含有化合物・基原植物調査)、薬効評価、分析用標品の整備及び分析法の開発を重点的に行った。日本でも平成21年11月より合成カンナビノイド3化合物が指定薬物として規制されたが、1990年代にカンナビノイド受容体及び内因性カンナビノイドが発見されて以降、現在までに多種多様なカンナビノイド受容体作動薬が合成されている。したがって、今後も新たな合成カンナビノイド類が違法ドラッグ市場に出現する可能性が危惧される。実際、平成22年3月現在で、指定薬物に指定された3化合物以外にも、すでに複数の新規流通合成カンナビノイド類が検出されており、引き続き厳重な監視体制が必要であると考えられる。

以上、本研究結果は、厚生労働省の監視指導

行政に直接貢献する研究であり、国の違法ドラッグ対策に即したものと考えられる。なお、本研究班の研究成果の一部については、平成 22 年 1 月 26 日に、厚生労働省の依頼により国立衛研究で開催した「平成 20 年度指定薬物分析研修会議」（全国 43 都道府県の地方衛生研究所から 55 名が参加）において説明を行った。また、研究代表者は、地方厚生局麻薬取締部鑑定官会議及び財務省関税中央分析所第 46 回税関分析研究発表会に講師として参加し、研究成果の一部として、違法ドラッグの分析法に関する講演を行った。

E. 健康危機情報
特になし

F. 研究発表

1. 学会・講演発表

- 1) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 川原信夫, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品中から検出された新規カンナビノイドアナログの同定 日本食品化学学会・第 15 回総会・学術大会 (2009.5)
- 2) 中島憲一郎, 山原梢, 池田理恵, 和田光弘, 花尻瑠理, 黒田直敬:2 種のピペリジン系デザイナードラッグの薬物動態学的相互作用に関する基礎的検討, 日本法中毒学会第 28 年会 (2009.6)
- 3) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグ成分の分析法及び毛髪への移行性評価手法に関する研究, 日本法中毒学会大 28 年会 (2009.6) (吉村賞受賞講演)
- 4) 花尻(木倉)瑠理:違法ドラッグ研究に関する最近の話題, 日本法中毒学会第 28 年会シンポジウム (2009.6)
- 5) N. Uchiyama, J. Ogata, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Goda, Identification of cannabinoid analogs as new type of designer drugs in herbal products. TAIFT2009 (2009.8)
- 6) R. Kikura-Hanajiri, A. Miyajima-Tabata, M. Sunouchi, M. Kawamura, Y. Goda: Metabolic properties of *N*-OH-MDMA in rats and human, TIAFT2009 (2009.8)
- 7) 山下和秀, 関 俊哲, 豊岡利正, 稲垣真輔, 東達也, 花尻瑠理, 合田幸広:HPLC-電気化学検出法を用いたデザイナードラッグの簡便かつ高感度な分析法の開発, 日本分析化学会第 58 年会 (2009. 9)
- 8) 菊地博之, 内山奈穂子, 緒方 潤, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品の成分分析及び植物種の遺伝子解析, 日本生薬学会第 56 回年会 (2009.9)
- 9) 十川千春, 十川紀夫, 大山和美, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広, 曾良一郎, 北山滋雄:メチロンのモノアミントランスポーター阻害効果と細胞毒性, 第 116 回日本薬理学会近畿部会 (2009. 11)
- 10) 宮澤法政, 大村厚子, 生嶋昌子, 只木晋一, 花尻(木倉)瑠理, 内山奈穂子, 合田幸広:指定薬物の構造類似化学物質の含有が推定されるいわゆる違法ドラッグの分析について, 第 46 回全国衛生化学技術協議会年会 (2009.11)
- 11) 緒方 潤, 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品に含まれる植物の基原種調査, 第 46 回全国衛生化学技術協議会 (2009. 11)
- 12) 内山奈穂子, 花尻(木倉)瑠理, 緒方 潤, 合田 幸広:合成カンナビノイド含有違法ドラッグ製品の流通実態調査, 第 46 回全国衛生化学技術協議会年会 (2009.11)
- 13) 花尻(木倉)瑠理:指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 平成 21 年度指定薬物分析研修会議講演 (2010.1)
- 14) 内山奈穂子:合成カンナビノイド類含有製品の流通実態調査について, 平成 21 年度指定薬物分析研修会議講演 (2010.1)
- 15) 緒方潤:植物系違法ドラッグ製品の基原植物調査について, 平成 21 年度指定薬物分析

- 研修会議講演(2010.1)
- 16) 花尻(木倉)瑠理:指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 全国麻薬取締部鑑定官会議講演(2010.2)
- 17) 花尻(木倉)瑠理:指定薬物の現状と違法ドラッグの分析法について, 財務省関税中央分析所 第46回税関分析研究発表会特別講演(2010.3)
- 18) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 正田卓司, 福原潔, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:合成カンナビノイドの異性体分析について, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 19) 緒方潤, 内山奈穂子, 菊地博之, 徳本廣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ製品いわゆる“ブレンドハーブ”の基原植物について, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 20) 菊地博之, 内山奈穂子, 緒方潤, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:植物系違法ドラッグ“ブルーロータス”に含まれる向精神活性を有する化合物の探索研究, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 21) 山口恭加, 小暮紀行, 北島満里子, 花尻瑠里, 緒方潤, 合田幸広, 高山廣光:ミソハギ科 *Heimia salicifolia* 含有成分探索, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 22) 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:毛髪を中心としたラット生体試料中 dextromethorphan 及び levomethorphan の LC-MS/MS を用いた光学異性体分析について, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 23) 阿部圭輔, 池田理恵, 和田光弘, 花尻瑠理, 黒田直敬, 中島憲一郎:Methylphenidate 及びその代謝物 ritalinic acid の高感度 HPLC-過シユウ酸エステル化学発光定量法の開発, 日本薬学会第130年会(2010.3)
- 24) 内山奈穂子, 河村麻衣子, 花尻(木倉)瑠理, 合田幸広:違法ドラッグ製品から検出された新規合成カンナビノイド:アミノアルキルインドール化合物(JWH-251, JWH-250および JWH-081)の同定, 日本法中毒学会第29年会発表予定(2010.7)
2. 論文発表
- 1) M. Maruyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, H. Takayama, Y. Goda, The botanical origin of Kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets. *J. Nat. Med.*, 63(3), 340-4 (2009).
- 2) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Hajjima, Y. Goda, Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product, *Chem. Pharm. Bull.*, 57(4), 439-441 (2009).
- 3) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, N. Kawahara, Y. Goda, Identification of a cannabimimetic indole as a designer drug in a herbal product, *Forensic Toxicology*, 27(2), 61-66 (2009).
- 4) M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri and Y. Goda, Simple and rapid screening for psychotropic natural products using Direct Analysis in Real Time (DART)-TOFMS, *Yakugaku Zasshi*, 129(6), 719-25 (2009).
- 5) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, T. Maruyama, M. Kitajima, H. Takayama and Y. Goda, Simultaneous Analysis of Opioid Agonists; Mitragynine, 7-Hydroxymitragynine and Other Alkaloids in a Psychotropic Plant “Kratom” (*Mitragyna speciosa*) by LC-ESI-MS, *Forensic Toxicology*, 27(2), 67-74 (2009).
- 6) Jun Zhe Min, Suguru Hatanaka, Toshimasa Toyo'oka, Shinsuke Inagaki, Ruri Kikura-Hanajiri, Yukihiko Goda, Rapid, sensitive and simultaneous determination of fluorescence-labeled designated substances controlled by the Pharmaceutical Affairs Law in Japan by ultra-performance liquid chromatography coupled with

electrospray-ionization time-of-flight mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.*, 395, 1411-1422 (2009).

- 7) R. Kikura-Hanajiri, T. Maruyama, A. Miyashita and Y. Goda, Chemical and DNA analyses for the products of a psychoactive plant, *Voacanga Africana*, *Yakugaku Zasshi*, 129(8), 975-82 (2009).
- 8) N. Uchiyama, N. Miyazawa, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, Analysis of newly distributed designer drugs detected in the products purchased in fiscal year 2008. *Yakugaku Zasshi*, 130(2), 263-270 (2010).
- 9) 花尻(木倉)瑠理, Direct Analysis in Real Time (DART)-MSを用いた前処理不要の迅速分析法, *FFI Journal*. (2010) in press.
- 10) H. Kikuchi, N. Uchiyama, J. Ogata, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, Chemical constituents and DNA sequence analysis of a psychotropic herbal product. *Forensic Toxicology*, in press.
- 11) N. Uchiyama, R. Kikura-Hanajiri, J. Ogata, Y. Goda, Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci. Int.*, in press.
- 12) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, A. Miyajima-Tabata, M. Sunouchi and Y. Goda, Determination of a new designer drug, *N*-hydroxy-3,4-methylenedioxy methamphetamine and its metabolites in rats using ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Forensic Sci Int.*, in press.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

「ボアカンガアフリカーナより得られるカンナビノイド受容体阻害薬およびその利用」特許出願中(出願番号 2009-280291).

2. 実用新案登録
特になし

分担研究課題:違法ドラッグ製品の分析法の開発,成分分析,分析標準品の調製

研究分担者:花尻 瑠理 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 室長

—平成 21 年度新規流通違法ドラッグ成分“1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methoxy-methcathinone)”の GC-MS、LC-MS 及び NMR による同定—

研究協力者:内山 奈穂子 国立医薬品食品衛生研究所生薬部 主任研究官

研究要旨:平成 19 年より施行された指定薬物制度に伴い、違法ドラッグ市場に流通する幻覚、興奮等の健康危害のおそれがある薬物および植物は、随時指定薬物として規制されている。本研究では、平成 21 年度に買い上げられた違法ドラッグ製品について GC-MS、LC-MS および NMR 分析を行った。その結果、新規違法ドラッグ成分として、1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methoxy-methcathinone) を同定した。本化合物は、平成 21 年 11 月に指定薬物となった 4-methyl-methcathinone の 4-メキシ体であった。

研究協力者:河村 麻衣子

国立医薬品食品衛生研究所 生薬部

A. 研究目的

深刻化する違法ドラッグ問題に対応するべく、平成 19 年 4 月 1 日より指定薬物制度が施行され、平成 21 年 11 月までに、45 化合物、1 植物が指定されている。これにより指定薬物の流通は減少したが、依然として新たな違法ドラッグが市場に流通し、その乱用が懸念されている。そこで本研究では、新規違法ドラッグ成分を同定するために、平成 21 年度に買い上げられた違法ドラッグ製品について GC-MS、LC-MS および NMR 分析を行った。

B. 研究方法

平成 21 年度にインターネットを介して購入した違法ドラッグ製品 1 種類について GC-MS、LC-MS および NMR 分析を行った。

1. NMR 分析条件

各種 NMR (^1H 、 ^{13}C 、HMBC、HMQC、DQF-COSY) を測定し、構造の同定を行った。

【NMR 装置】 JEOL 製 ECA-600

【測定核種】 ^1H 、 ^{13}C

【測定溶媒】 CD_3OD (ISOTEC 社製)

2. GC-MS 及び LC-MS 分析試料の調製

白色粉末試料(1 mg)にメタノール 1 mL を加え、膜ろ過 (Ultrafree-MC, 0.45 μm filter unit, MILLIPORE) を行い、不純物を取り除いて測定試料とした。

3. GC-MS 分析条件

カラム:HP-1MS 0.25 mm i.d. x 30 m, 0.25 μm , Agilent)、注入口温度:200 $^\circ\text{C}$ 、カラム温度:80 $^\circ\text{C}$ (1 min hold)-5 $^\circ\text{C}/\text{min}$ -190 $^\circ\text{C}$ (15 min hold)-10 $^\circ\text{C}/\text{min}$ -310 $^\circ\text{C}$ (5 min hold)、検出器温度:280 $^\circ\text{C}$ 、キャリアーガス:ヘリウム (0.7 mL/min)、イオン化:EI、注入量:1 μL

【装置】 [GC] Agilent 6890/[MS] Agilent 5975

4. LC-MS 分析条件

カラム: Atlantis HSS T3 (2.1 mm i.d. x 100 mm, 1.8 μ m, Waters)、ガードカラム: Van Guard column (2.1 mm i.d. x 5 mm, 1.8 μ m, Waters)、移動相 A: 0.1% ギ酸 水溶液、移動相 B: 0.1 % ギ酸 アセトニトリル、グラジエント条件: A/B 95/5 (0 min) -20/80 (60 min, 5 min hold)、測定波長: 254 nm、流速: 0.3 mL/min、カラム温度: 40°C、注入量: 1 μ L、検出: フォトダイオードアレイ検出器 (PDA、モニタリング波長 254 nm) および質量検出器、イオン化: ESI、Positive モード、Desolvation ガス流量: N₂ 650 L/h、Desolvation ガス温度: 350°C、Cone 電圧: 30 V、Capillary 電圧: 3000 V

【装置】[UPLC] Waters ACQUITY UPLC/[MS] Waters Single Quadrupole Detector (SQD)

5. 高分解能 MS 分析

装置: 【イオン源】Direct Analysis in Real Time (DART) / 【質量分析計】AccuTOF JMS-T100 (JEOL 製)

DART 条件: Positive mode、gas flow: He 2.0 L/min、gas temp.: 250°C、needle voltage: 3200 V、electrode 1: 100 V、electrode 2: 250 V

TOF-MS 条件: Positive mode、ion guide: 500 V、reflectron voltage: 950 V、orifice 1 voltage: 15 V、orifice 2 voltage: 5 V、ring lens voltage: 5 V、orifice 1 temp.: 80°C、mass range: m/z 100–500
質量校正: PEG600、内部標準物質: diphenhydramine (C₁₇H₂₁NO)

C. 研究結果・考察

本化合物の NMR スペクトルデータを Table 1, Fig. 1 に示した。また、GC-MS および LC-MS スペクトルデータは Fig. 2-3 に示した。分析の結果、本化合物は、1-(4-methoxyphenyl)-2-methylamino-propan-1-one (4-methoxy-methcathinone) と同定された。

DART-TOFMS による本化合物の HR-MS 分析を行ったところ、 m/z 194.11501 に [M+H]⁺ のピークが検出され、推定組成式は、C₁₁H₁₆NO₂ であつ

た。また、質量差は -3.10 mmu であった。

NMR 分析の結果、3 つのメチル基のピーク [δ_{H} 1.56 ppm (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.74 and 3.90 ppm (each 3H, s), δ_{C} 16.5, 31.7 and 56.3 ppm]、1 つのカルボニル基のピーク (δ_{C} 195.3 ppm) がそれぞれ観測された。 δ_{H} 5.02 ppm (1H, q, $J=7.2$ Hz) に観測されたプロトンは 3 級炭素 (C-2) に結合するプロトンと考えられた。また、4 つのアロマティックプロトン [δ_{H} 7.10 and 8.03 ppm (each 2H, dt, $J=8.9, 2.0$ Hz) が観測された。さらに HMQC, HMBC, DQF-COSY を測定、解析した結果、Fig. 1 に示した構造であることが明らかとなった (Table 1)。

LC-MS 分析を行ったところ、5.8 min に m/z 194 [M+H]⁺ のピークが検出されたことから、分子量は 193 と考えられ、NMR による推定構造を支持した (Fig. 2A, 2C)。UV は λ_{max} 223, 288 nm であった (Fig. 2B)。また、GC-MS 分析では、18.68 min にピークが検出され、そのフラグメントイオンピークからも推定構造は支持された (Fig. 3)。

D. 結論

平成 21 年度買い上げ違法ドラッグ製品中から、新規流通違法ドラッグ成分として、

1-(4-methoxyphenyl)-2-methylaminopropan-1-one (4-methoxy-methcathinone) を同定した。本化合物は、平成 21 年 11 月に指定薬物となった 4-methyl-methcathinone のアナログであった¹⁾。本化合物に関する論文はこれまでに報告されていないが、興奮性の麻薬である methcathinone の 4-メトキシ置換体であり、その構造類似性から、類似の薬理作用を示すことが推測される。また、上記結果は既知および新規違法ドラッグを判断する際の、科学的データのの一つとして有用であると考えられる。

E. 参考文献

1) 厚生労働科学研究補助金 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 「違法ドラッグの依存性に基づいた乱用防止対策に

関する研究」平成 20 年度研究分担報告
「平成 20 年度新規流通違法ドラッグ成分
“1-(4-methylphenyl)-2-methylaminopropan-1-one
(4-methyl-methcathinone)”の GC-MS、LC-MS 及
び NMR による同定」(花尻瑠理)

F. 健康危険情報

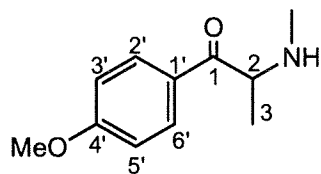
特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



4-methoxy-methcathinone

Table 1. NMR Data of Chemical Drugs ^a

4-MeO-MC in CD ₃ OD			
No.	¹³ C	¹ H	HMBC ^b
1	195.3	–	–
2	60.3	5.02, 1H, q, <i>J</i> =7.2 Hz	3
3	16.5	1.56, 3H, d, <i>J</i> =7.2 Hz	1, 2
1'	126.9	–	–
2'/6'	132.5	8.03, 2H, dt, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz	1, 4'
3'/5'	115.6	7.10, 2H, dt, <i>J</i> =8.9, 2.0 Hz	1', 4'
4'	166.6	–	–
<i>N</i> -Me	31.7	2.74, 3H, s	2
4'-OMe	56.3	3.90, 3H, s	4'

^a Recorded at 600 MHz (¹H) and 150 MHz (¹³C), respectively; data in δ ppm (*J* in Hz). ^b *J*=8 Hz, The proton signal correlated with the indicated carbons.

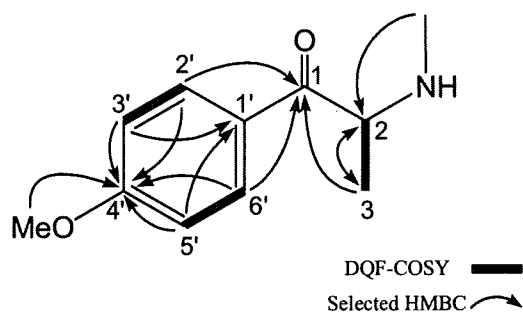


Fig. 1 DQF-COSY and HMBC correlations of 4-methoxy-methcathinone

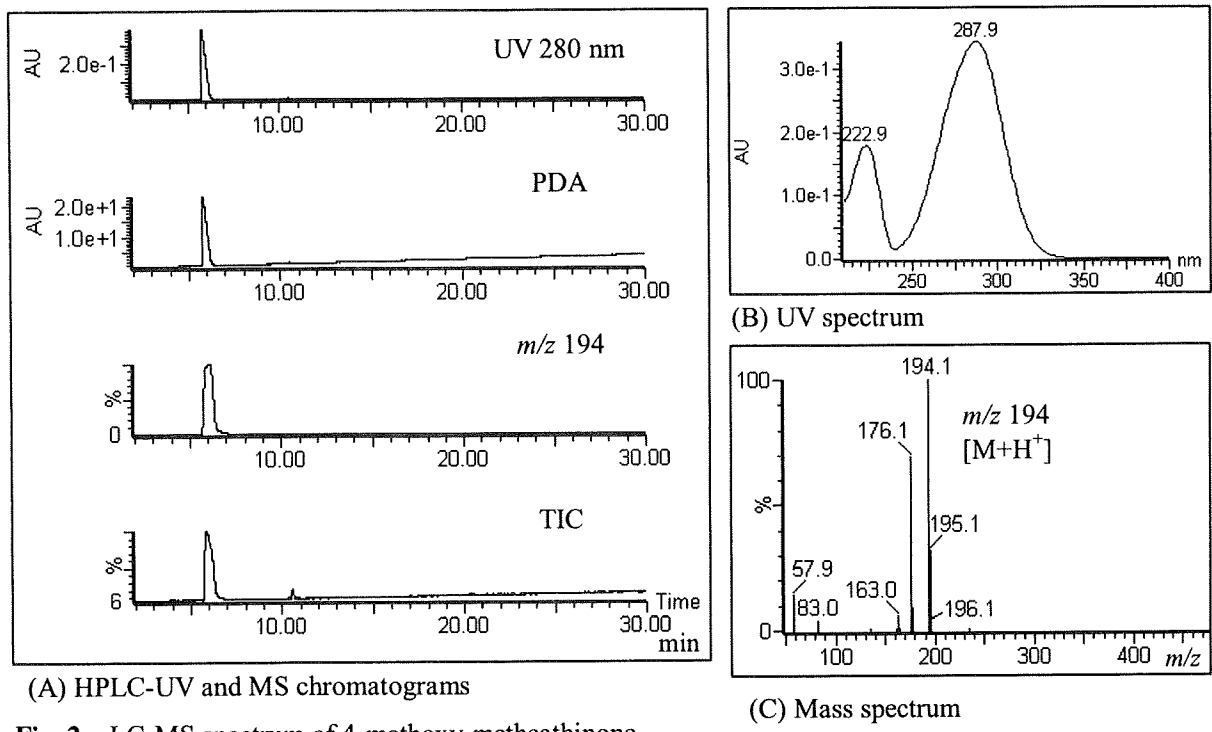


Fig. 2 LC-MS spectrum of 4-methoxy-methcathinone

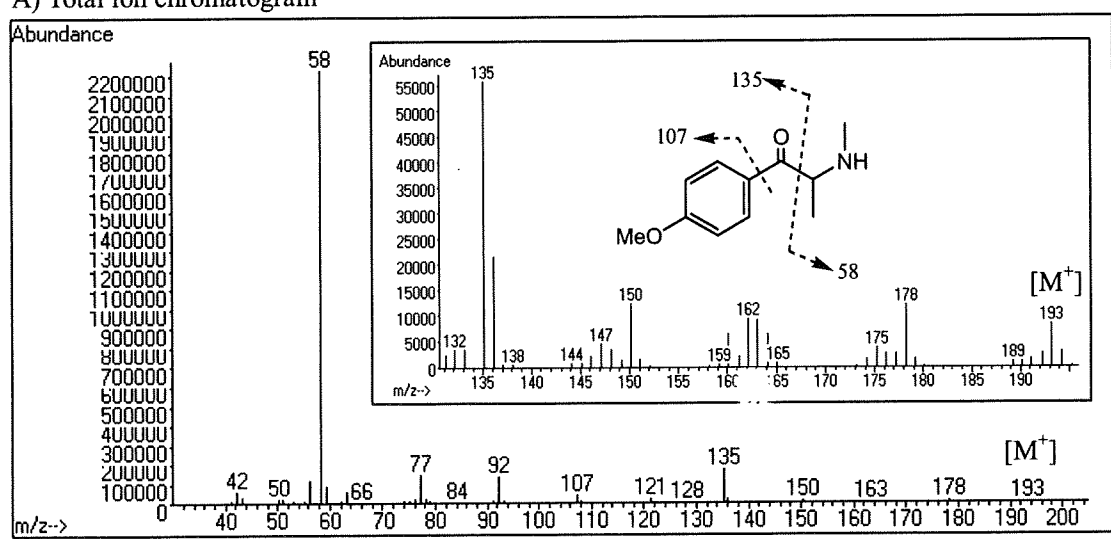
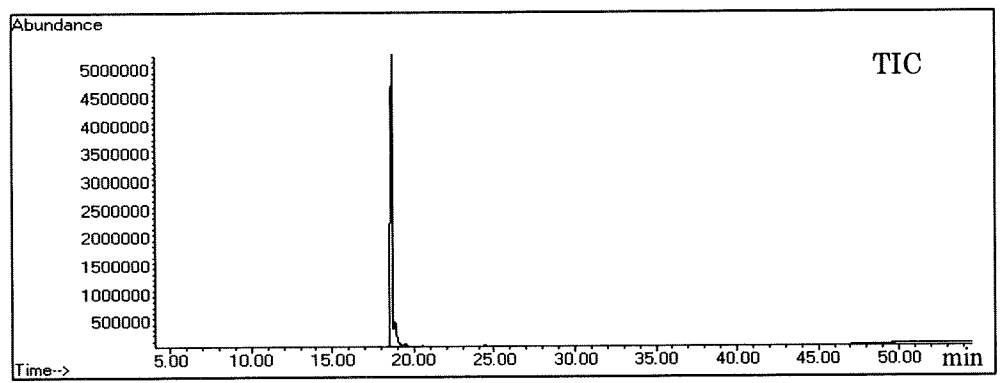


Fig. 3 GC-MS spectrum of 4-methoxy-methcathinone