

令和 2 年 7 月 10 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08417

研究課題名(和文) 合成カンナビノイドを含む違法薬物及びその代謝物の尿中排泄挙動に関する研究

研究課題名(英文) Research to investigate the mechanism of urinary excretion of illegal drugs including synthetic cannabinoids and their metabolites

研究代表者

北市 清幸 (Kitaichi, Kiyoyuki)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40301220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：合成カンナビノイドを含む違法薬物の摂取証明に資するために、合成カンナビノイドの解析技術の開発と代謝挙動についての検討をLC-MS-IT-TOFを用いて行った。その結果、ヒトで起こる危険ドラッグの代謝挙動を解明すると共に摂取を証明しうる特徴的な代謝物を検出することに成功した。一方、尿中での代謝物は検出下限以下であり、血液あるいはその他の生体試料を用いた摂取証明が必要であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

危険ドラッグを含む違法薬物の乱用は大きな社会問題であるが、その検出の難しさから摂取証明をすることは極めて困難である。本研究ではその問題解決のために、危険ドラッグの一つである合成カンナビノイドの高感度検出技術の開発と摂取証明に資する特徴的な代謝物の検出に成功した。当該技術の応用により、違法薬物の摂取証明が可能となれば本邦における違法薬物乱用の抑止が可能となることが大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：In order to obtain the proof of intake of the illegal drugs including synthetic cannabinoids (SCs), we tried to develop the technique to detect SCs and their metabolites. As results, our established technique using LC-MS-IT-TOF showed the ability to detect SCs and their metabolites in human. However, the levels of SCs and their metabolites were below detectable range in our system, suggesting the use of other biological samples such as blood.

研究分野：薬物動態学

キーワード：危険ドラッグ 合成カンナビノイド 代謝挙動 摂取証明

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「A New Drug War」Science 347 469-473, 2015)の中で、合成 CB を筆頭とする危険ドラッグに対する警鐘が鳴らされ、継続的に報告される合成カンナビノイド(合成 CB)を中核とする new psychoactive substances (新精神作用物質、NPS)の世界的流通情報から、その蔓延防止のために、解析技術の開発と継続的に新規出現物質を監視し薬物乱用防止に資する科学的データの蓄積を続ける必要が求められていた。

本邦でも危険ドラッグと称された合成 CB を含む NPS が乱用されていた。これらの指定薬物への指定は一時的な蔓延阻止に繋がるものの、構造類似化合物が新たに出現し、それが蔓延するという傾向が続いていた。指定薬物による法規制は一定の成果を挙げており、顕著な流行は収まりつつあるが、依然、危険ドラッグの使用は続いており、海外での新規な合成 CB、NPS の流通は収まっていない。

例えば、PubMed を用いたキーワード検索よれば、依然、危険ドラッグの蔓延は世界的に継続、増加しており、危険ドラッグを題材とした研究も世界中で盛んに行われていることを示していた。

したがって、このような状況を考えると、新たな構造を有する危険ドラッグが今後も国内に流入する可能性は高く、本邦における危険ドラッグの蔓延が下火になった今こそ近い将来に起こり得る新たな流行を予測して解析技術を予見的に開発することが不可欠であることが考えられた。

よって、今後起こりうる新たな流行をいち早くつかむためにもこれらを迅速に検出、同定する技術の確立が求められていた。

2. 研究の目的

本研究ではいち早く蔓延した合成 CB の摂取を確認するための基盤技術の開発を試みると共に生体サンプルにおける実測を試みた。

また、極めて類似した構造を有する合成 CB の誤同定を防止する技術の確立も試みた。

3. 研究の方法

まずは *in vitro* 試験、動物実験を行うに十分な合成 CB を大量合成することを試みた。合成 CB の部分構造をビルディングブロックとする合成法を用い、新規な合成 CB を大量合成することを試みた。

また、合成 CB の誤同定を防ぐために、合成 CB の位置異性体を作成し、これらを LC-MS IT-TOF 等を用い、分離同定する技術の開発も試みた。

次に、合成された合成 CB を用いた *in vitro* 試験(肝ミクロソームを用い代謝試験)あるいは特に尿中での代謝物の検出に焦点を絞った動物実験における代謝挙動試験を行った。

すなわち、*in vitro* 試験では、肝ミクロソーム溶液に合成 CB を添加し、経時的にサンプルを採取。LC-MS IT-TOF 等を用いた代謝物の同定を行った。この実験においては、上記の研究で得られた合成 CB の誤同定を阻止する手法も使用した。

また、動物実験では、*in vitro* 試験で得られた情報を参考に実験動物に合成 CB を投与。得られた血液、尿、胆汁における合成 CB およびその代謝物の解析を行った。

4. 研究成果

(1) 合成 CB の大量合成に成功すると共に、同定の困難な位置異性体を作成し、これらを分離同定する技術の確立を試みた。その結果、LC-MS IT-TOF、GC-MS などによる位置異性体の分離同定に成功した。すなわち、合成 CB の一つである FUB-JWH-018 の位置異性体を ESI-QqQ MS (Forensic Chem. 13 100157, 2019)、ESI-IT-TOF-MS (Forensic Toxicol. 37 113-120, 2019)、GC-EI-MS-MS (Forensic Chemistry, 6: 28-35, 2018)で識別できることを明らかにした。

(2) さらに の基盤技術を用い、*in vitro* 試験における肝ミクロソームによる合成 CB の代謝挙動を明らかにした。具体的な例としては、アダマンチル基を有する合成 CB (ATH-PINACA、AFU-PINACA 等)の位置異性体の代謝挙動を LC-MS IT-TOF により、詳細に確認。代謝物生成の時間推移、主要代謝経路の確認を個別に確認することを可能とした (Forensic Toxicology, in press)。

(3) これら検出系の確立後、動物実験において合成 CB およびその代謝物の尿中での検出に関

する検討を行った。しかしながら、合成 CB の未変化体、in vitro 試験で確認された代謝物の尿中レベルは検出限界以下であり、我々が当初企図した尿サンプルの解析による迅速な新規合成 CB の同定は困難であることが明らかになった。

(4) さらに研究を進めたところ、合成 CB は肝臓で代謝物に変換された後、直ちに抱合体に代謝された上で、胆汁中に排泄されることが明らかになった。胆汁排泄が合成 CB の体内からの消失に重要であるという知見は極めて新規なものである。また、胆汁排泄の結果としての糞便中に合成 CB の代謝物が検出されることも明らかになった。よって、新規合成 CB の摂取確認には糞便サンプルの採取が有用である可能性が新たに示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Chikumoto Takao, Furukawa Ryoichi, Kohyama Erina, Suenami Koichi, Nagai Hiroyuki, Tada Hiroyuki, Kawashima Hidenobu, Kadomura Natsuki, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Ito Tetsuro	4. 巻 37
2. 論文標題 Liquid chromatography-mass spectrometry studies on the isomeric 1-fluorobenzyl-3-naphthoyl-indoles: FUB-JWH-018 and five isomers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 113 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1007/s11419-018-0442-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Itabashi Shogo, Bito Rina, Nishina Maika, Fukumoto Maki, Soda Midori, Doi Mitsunori, Usui Shigeyuki, Kitaichi Kiyoyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Determination of lamotrigine in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 48 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagase Izumi, Murai Haruka, Wakida Ruri, Doi Mitsunori, Soda Midori, Usui Shigeyuki, Kitaichi Kiyoyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 The Optimization to Measure Carbapenem Antibiotics in Human Plasma Using LC-MS/MS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Iryo Yakugaku (Japanese Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)	6. 最初と最後の頁 11 ~ 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5649/jjphcs.45.11	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chikumoto Takao, Kadomura Natsuki, Matsuhisa Takaya, Kawashima Hidenobu, Kohyama Erina, Nagai Hiroyuki, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Ito Tetsuro	4. 巻 13
2. 論文標題 Differentiation of FUB-JWH-018 positional isomers by electrospray ionization triple quadrupole mass spectrometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Forensic Chemistry	6. 最初と最後の頁 100157 ~ 100157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.forc.2019.100157	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohyama Erina, Chikumoto Takao, Furukawa Ryoichi, Suenami Koichi, Kawashima Hidenobu, Tada Hiroyuki, Nagai Hiroyuki, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Ito Tetsuro	4. 巻 6
2. 論文標題 Regioisomeric differentiation of synthetic cannabinoids with an N-fluorobenzyl indole core by gas chromatography/tandem mass spectrometry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Forensic Chemistry	6. 最初と最後の頁 28 ~ 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1016/j.forc.2017.09.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤哲朗、古川諒一、神山恵里奈、筑本貴郎、川島英頌、曾田翠、多田裕之、永井宏幸、船田正彦、北市清幸	4. 巻 52
2. 論文標題 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み：官学連携による依存性薬物の代謝物分析と異性体の構造識別	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本アルコール・薬物医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 205 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kadomura Natsuki, Ito Tetsuro, Kawashima Hidenobu, Matsuhisa Takaya, Kinoshita Tomoe, Soda Midori, Kohyama Erina, Iwaki Takaharu, Nagai Hiroyuki, Kitaichi Kiyoyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 In vitro metabolic profiles of adamantyl positional isomers of synthetic cannabinoids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Natsuki Kadomura, Hidenobu Kawashima, Takaya Matsuhisa, Midori Soda, Erina Kohyama, Takao Chikumoto, Hiroyuki Nagai, Tetsuro Ito, Kiyoyuki Kitaichi
2. 発表標題 The isomeric discrimination and investigation of the metabolic profiles of synthetic cannabinoids
3. 学会等名 1st AsCNP for ASEAN International Congress of Neuropsychopharmacology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤哲朗、首村菜月、松久貴哉、川島英頌、神山恵理奈、曾田 翠、筑本貴郎、永井宏幸、船田正彦、北市清幸
2. 発表標題 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(3):合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別
3. 学会等名 平成30年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 首村菜月、古川諒一、川島英頌、松久貴哉、曾田翠、神山恵理奈、筑本貴郎、永井宏幸、伊藤哲朗、北市清幸
2. 発表標題 LCMS-IT-TOFを用いた危険ドラッグ成分ATHPINACAの位置異性体識別および代謝物の推定
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神山恵理奈、筑本貴郎、古川諒一、川島英頌、首村菜月、多田裕之、曾田翠、北市清幸、伊藤哲朗
2. 発表標題 合成カンナビノイドの位置異性体識別 FUB-JWH-018について
3. 学会等名 日本薬学会第138年会(金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北市清幸
2. 発表標題 迅速検出と同定に向けた危険ドラッグ代謝プロファイルの解明
3. 学会等名 第5回 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会(岐阜)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤哲朗、神山恵理奈、古川諒一、川島英頌、首村菜月、曾田翠、永井宏幸、松永俊之、原英彰、北市清幸
2. 発表標題 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会の取り組みについて（第二報）
3. 学会等名 東海薬剤師学術大会（名古屋）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古川諒一、川島英頌、首村菜月、神山恵理奈、筑本貴郎、永井宏幸、多田裕之、曾田翠、北市清幸、伊藤哲朗
2. 発表標題 インドール環1位にフルオロベンジル基を持つ合成カンナビノイドの異性体識別
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2017（鈴鹿）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawashima H, Furukawa R, Soda M, Kohyama E, Chikumoto T, Tada H, Ito T, Kitaichi K.
2. 発表標題 In vitro human metabolism of the synthetic cannabinoid 5F-PY-PINACA
3. 学会等名 The 15th ICTDMCT（京都）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kiyoyuki Kitaichi
2. 発表標題 The current situation of the assay of herbal medicines
3. 学会等名 The 15th ICTDMCT（京都）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神山恵理奈、古川諒一、川島英頌、首村菜月、曾田翠、筑本貴郎、永井宏幸、北市清幸、伊藤哲朗
2. 発表標題 質量分析によるハーブ形態製品中の規制薬物の検出と構造識別法の開発
3. 学会等名 日本生薬学会第64回年会（船橋）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤哲朗、古川諒一、神山恵理奈、川島英頌、首村菜月、曾田翠、筑本貴郎、永井宏幸、多田裕之、船田正彦、北市清幸
2. 発表標題 危険ドラッグ蔓延防止に向けた岐阜県における取り組み(2)：合成カンナビノイド代謝物の同定と異性体の構造識別
3. 学会等名 平成29年度 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 第52回日本アルコール・アディクション医学会学術総会 第39回日本アルコール関連問題学会（横浜）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤哲朗、古川諒一、神山恵理奈、末次耕一、川島英頌、曾田翠、筑本貴郎、永井宏幸、多田裕之、船田正彦、北市清幸
2. 発表標題 官学連携による危険ドラッグ蔓延防止への取り組み：質量分析を用いた合成カンナビノイドの異性体識別と代謝物解析
3. 学会等名 The 44th Biological Mass Spectrometry Conference [BMSコンファレンス]（長浜）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神山 恵理奈、筑本 貴郎、古川 諒一、末次 耕一、川島 英頌、多田 裕之、永井 宏幸、曾田 翠、北市 清幸、伊藤 哲朗
2. 発表標題 GC-MS/MSによる合成カンナビノイドFUB-JWH-018及びその異性体の識別
3. 学会等名 第63回日本薬学会東海支部総会・大会（岐阜）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神山恵理奈、筑本貴郎、古川諒一、川島英頌、多田裕之、北市清幸、伊藤哲朗
2. 発表標題 合成カンナビノイドの異性体識別 5F-PB-22について
3. 学会等名 日本薬学会第137年会（仙台）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川島英頌、古川諒一、曾田翠、神山恵理奈、多田裕之、筑本貴郎、伊藤哲朗、北市清幸
2. 発表標題 合成カンナビノイド 5F-CUMYL-PINACA の代謝物の同定とその代謝経路に関する研究
3. 学会等名 平成28年度地方衛生研究所全国協議会 東海・北陸支部 衛生化学部会（四日市）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北市清幸
2. 発表標題 危険ドラッグの代謝物同定による代謝プロファイルの解析
3. 学会等名 第4回 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会（岐阜）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>岐阜薬科大学薬物動態学研究室 https://sites.google.com/gifu-pu.ac.jp/gpu-pk-official/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0?authuser=0 岐阜薬科大学 http://www.gifu-pu.ac.jp/ 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会 http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuzai/gifukikendrug/gkd_index.html 岐阜薬科大学薬物動態学研究室HP（業績） http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuzai/achievements.html 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会HP http://sv1.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuzai/gifukikendrug/gkd_index.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	伊藤 哲朗 (Ito Tetsuro)	岐阜医療科学大学・薬学部・教授 (33708)	