

令和元年6月17日現在

機関番号：82505

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08059

研究課題名(和文) 危険ドラッグとして乱用されるカチノン誘導体の構造活性相関に関する研究

研究課題名(英文) Structure-activity relationship of cathinone derivatives

研究代表者

辻川 健治 (Tsujikawa, Kenji)

科学警察研究所・法科学第三部・主任研究官

研究者番号：50356193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：カチノン類48種類について、市販のモノアミンオキシダーゼ(MAO)阻害活性測定キットを使用して、MAO-A及びMAO-B阻害活性の評価を行った。4-メトキシ-N,N-ジメチルカチノンを除き、有意なMAO-A阻害作用を有するカチノン類は認められず、また、いずれのカチノン類も有意なMAO-B阻害活性が認められなかった。また、4-メトキシ-N,N-ジメチルカチノンのMAO-A阻害活性のIC50は63.1 $\mu$ Mであった。この活性は、4-メトキシアンフェタミンの1/13、4-メトキシメタンフェタミンの1/4、4-メトキシエチルアンフェタミンの1.2倍に相当した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カチノン類の中樞興奮作用は、文献的には、「シナプス前細胞へのモノアミン類の再取り込み阻害」、「シナプス小胞からのモノアミン類の放出促進」、「モノアミンオキシダーゼ(MAO)の阻害」の3種類の機序によって考えられてきた。しかしながら、カチノン類のMAO阻害作用を網羅的に検討した研究は報告されてこなかった。本研究において、4-メトキシ-N,N-ジメチルカチノンを除き、有意なMAO阻害作用を有するカチノン類は認められなかったことから、カチノン類全般の中樞興奮作用は、モノアミン類の再取り込み阻害作用あるいはモノアミン類の放出促進が主たるものであることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The researcher evaluated MAO-A and MAO-B activity of 48 cathinone derivatives using a commercial kit. Except for 4-methoxy-N,N-dimethylcathinone (4-MeO-DMC), all tested cathinones did not show significant MAO-A inhibition activity. In addition, all tested cathinones (including 4-MeO-DMC) did not show significant MAO-B inhibition activity. IC50 of 4-MeO-DMC for MAO-A inhibition activity was 63.1  $\mu$ M. This activity was equivalent to 1/13 of 4-methoxyamphetamine, 1/4 of 4-methoxymethamphetamine, and 1.2 times of 4-methoxyethylamphetamine.

研究分野：法中毒学

キーワード：カチノン類 モノアミンオキシダーゼ 4-メトキシ-N,N-ジメチルカチノン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

危険ドラッグは、我が国においては 1990 年代後半から顕在化し始め、2014 年 6 月には、東京・池袋において危険ドラッグ影響下による運転者による死亡事故が発生するなど、大きな社会問題となっていた。主要な危険ドラッグの系統として、合成カンナビノイドとカチノン類がある。前者はカンナビノイド受容体のアゴニストとして作用し大麻に類似した作用を示すと考えられ、後者は中枢興奮作用を示す。

カチノン類の中枢興奮作用は、文献的には、「シナプス前細胞へのモノアミン類の再取り込み阻害」、「シナプス小胞からのモノアミン類の放出促進」、「モノアミンオキシダーゼ (MAO) の阻害」の 3 種類の機序によると考えられてきた。これまで前 2 者についてはよく研究されてきたものの、MAO 阻害作用については、それを明確に示した研究が存在しないにも関わらず、文献等では MAO 阻害作用があるように記載されたものが散見される状況にあった。

なお、MAO には 2 種類のアイソフォーム (MAO-A と MAO-B) が存在する。このうち、MAO-A はセロトニンの代謝に関与することから、これが阻害された場合、セロトニンの蓄積が起こり、ときに致死的となるセロトニン症候群を発症する危険性がある。

### 2. 研究の目的

カチノン類の MAO-A 及び MAO-B 阻害作用を網羅的に評価することを目的とした。

### 3. 研究の方法

当研究室で合成したカチノン類 48 化合物 (図 1 参照) d-メタンフェタミン、dl-アンフェタミンについて、市販の MAO 阻害活性スクリーニングキット (BioVision 社 Monoamine Oxidase A Inhibitor Screening Kit 及び Monoamine Oxidase B Inhibitor Screening Kit) を使用して MAO-A 及び MAO-B 阻害活性の評価を行った。なお、上記キットは、MAO 活性により蛍光強度が経時的に増加するよう設計されているものであり、被験化合物に MAO 阻害活性があると蛍光強度の増加が抑制される。本研究では、蛍光強度の増加の抑制率を MAO 阻害率とした。

最初に被験化合物の MAO 阻害活性をスクリーニングするため、被験化合物を終濃度 100  $\mu\text{M}$  となるように反応系に添加し、MAO-A 及び MAO-B の阻害率を測定した。阻害率が 50% 以上の場合有意な阻害活性を有するとみなし、各種添加濃度 (0.1  $\mu\text{M}$  から 100  $\mu\text{M}$  を超える濃度) における MAO 阻害率を測定し、4-パラメーターロジスティック曲線から IC50 を算出した。

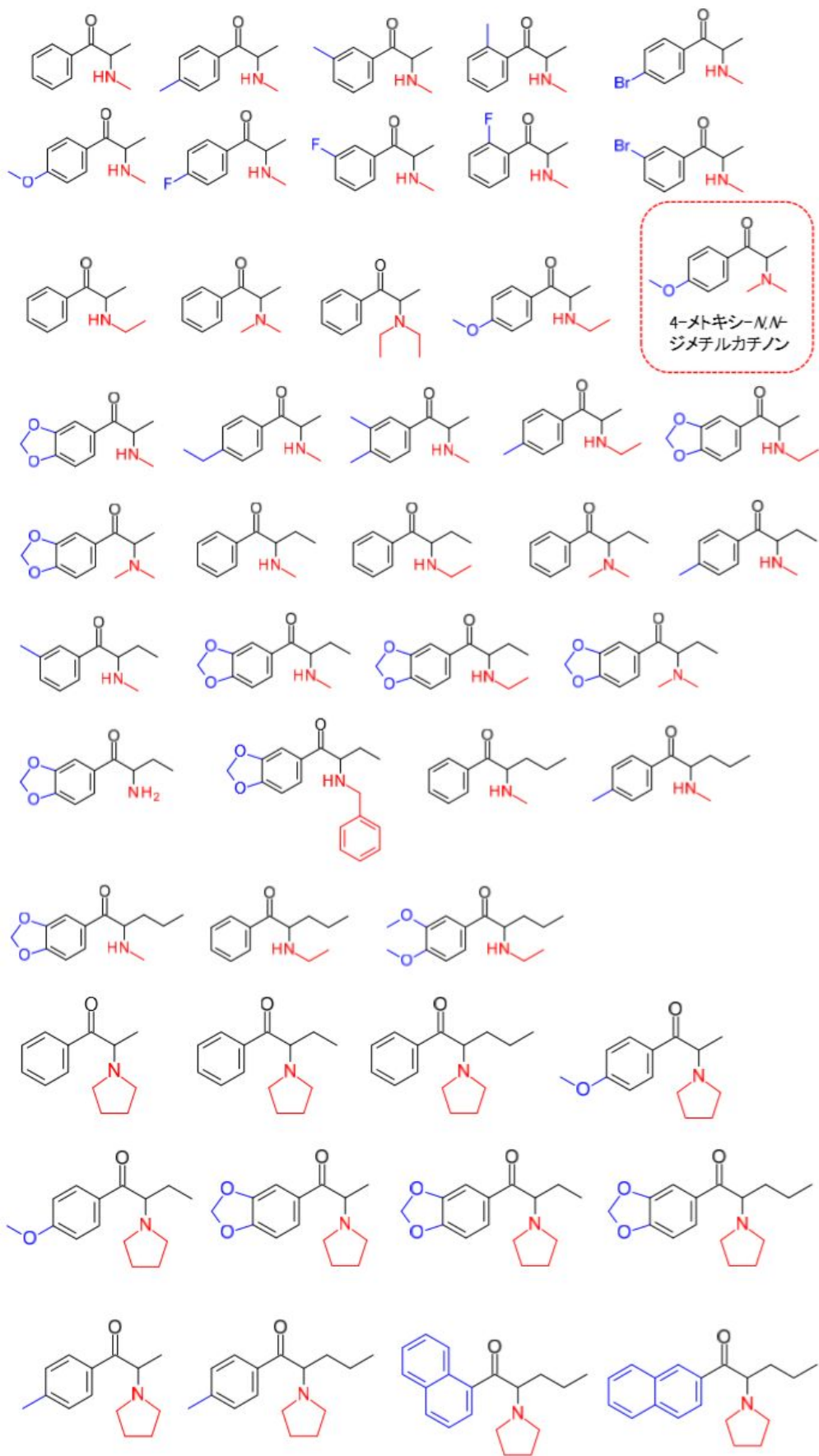
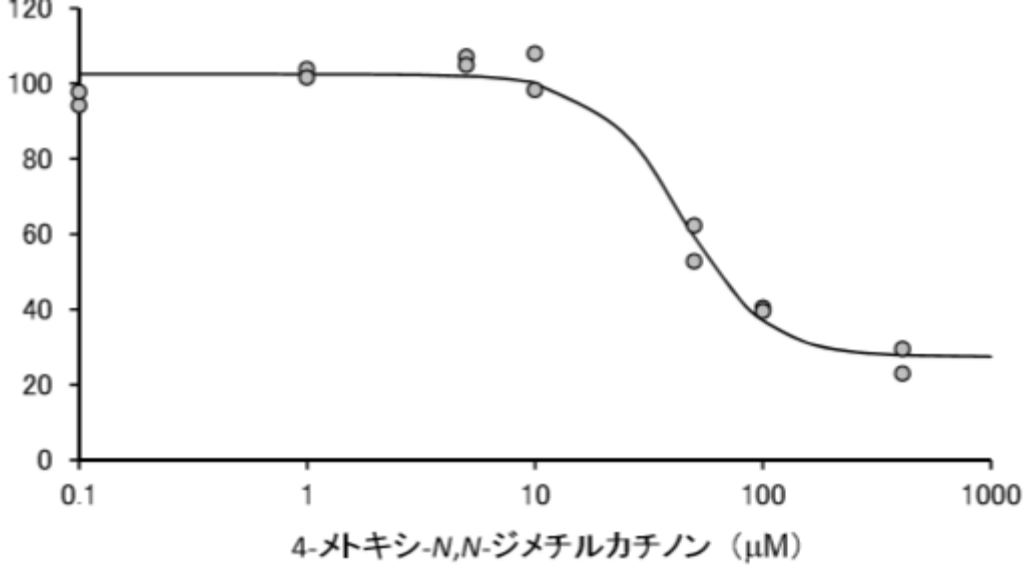


図1 評価対象としたカチノン類(48化合物)の化学構造



MAO-A 残存活性  
(100-阻害率)%

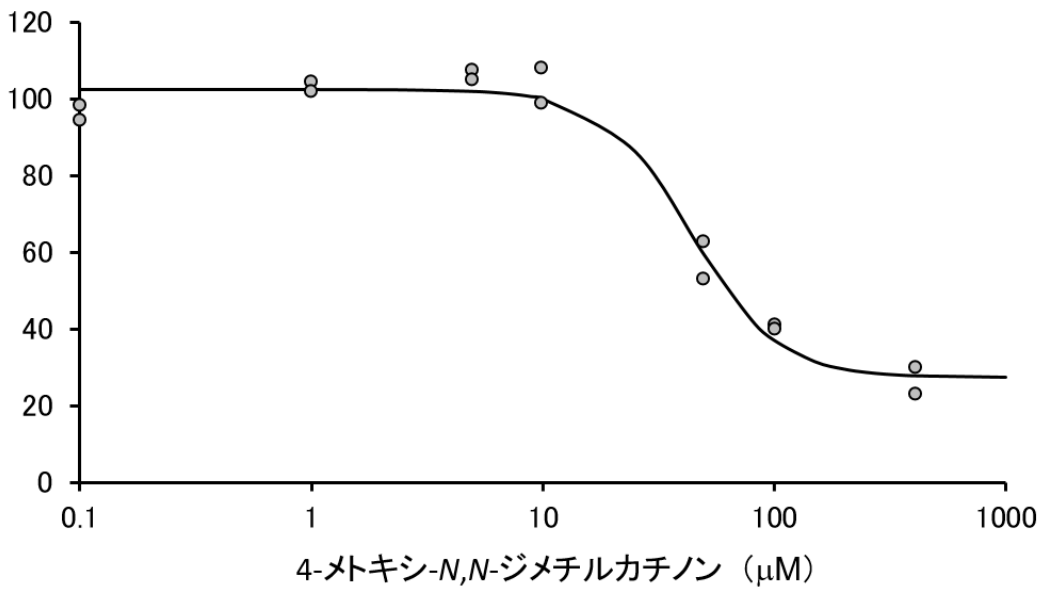


図2 4-メトキシ-N,N-ジメチルカチノンの添加濃度と MAO-A 阻害活性の関係

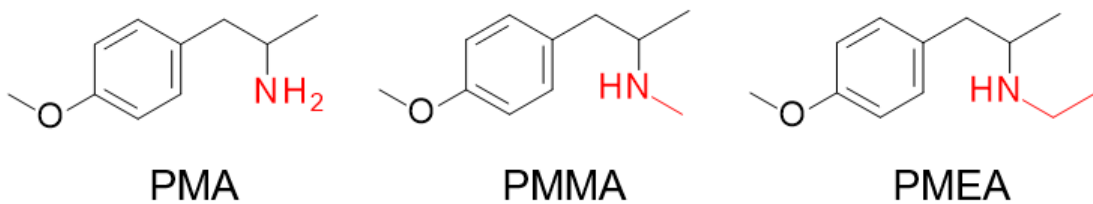


図3 PMA、PMMA、PME の化学構造

5. 主な発表論文等  
なし

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：辻川健治

ローマ字氏名：Kenji Tsujikawa

所属研究機関名：科学警察研究所

部局名：法科学第三部化学第一研究室

職名：主任研究官

研究者番号(8桁): 50356193

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。