

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：84407

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17364

研究課題名(和文) 系統的化学合成を主軸とした合成カンナビノイド系薬物の薬理活性評価および代謝研究

研究課題名(英文) Evaluation of pharmacological activity of new cannabinoids systematically synthesized and these metabolites or decompositions

研究代表者

浅田 安紀子 (Asada, Akiko)

地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所・衛生化学部・研究員

研究者番号：80622753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：近年、規制薬物の構造を基に設計された『危険ドラッグ』の流通が世界的な問題となっている。本研究では合成カンナビノイド系薬物を対象に、薬物の合成を主軸に薬理活性の評価を実施した。期間内に新たに35種類の合成カンナビノイド系薬物の合成を達成した。それらの薬物についてヒトカンナビノイド受容体機能評価試験を実施し、受容体活性化能を確認した。また、加熱によって分解が進行する薬物について、分解物も含めた活性化能の評価を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

危険ドラッグについての最も大きな問題のひとつは、部分構造をわずかに改変した薬物が次々と出回るため、関連する研究が常に後追い状態となり、薬物の危険性について情報が不足する状況が起こりやすいことである。本研究は新規合成カンナビノイド系薬物の危険性を推定する上で重要な受容体活性化能を明らかにすることに加え、分解物と考えられる化合物の活性化能を含めて評価することで、化合物自体の活性化能と実際の薬物摂取時の作用について差が生じる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Designer drug is a serious social problem in recent years. This study aimed to evaluate the pharmacological activity of new synthetic cannabinoids systematically synthesized. As a result, we synthesized 35 new synthetic cannabinoids and evaluated their activities as CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists. In addition, we clarified the decomposition of the synthetic cannabinoid by heating and evaluated its activity as agonist.

研究分野：分析化学

キーワード：危険ドラッグ

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

危険ドラッグとは麻薬、覚せい剤または向精神薬には指定されていないが、それらと類似の作用を示す可能性が高い物質であり、人に乱用させる目的での製造・販売がなされるものを指す。規制薬物の化学構造を改変して製造された新たな危険ドラッグ成分は世界中で年間 100 種類程度が報告されている(欧州薬物・薬物依存監視センターの報告より)。国内では規制強化により事件・事故事例は減少しているが、危険ドラッグの根絶には至っておらず、流通・乱用の実態が認められていた。危険ドラッグはその構造・作用の違いにより数種類に分類されるが、なかでも合成カンナビノイド系薬物は、使用者による自動車事故や死亡事例が数多く報告されるなど、積極的な監視と規制を行うべき化合物群である。しかし、規制後には構造をわずかに改変させた化合物(未規制の化合物)が間をおかず流通するため、いたちごっこの状態となっていた。

このように薬物が次々と出回るため、危険ドラッグに関する研究は常に後追い状態かつ散発的となっている。ドラッグ製品より単離精製した薬物を研究目的で使用するためには、微量の薬物の精製作業や構造決定に多大な時間と労力を要するという問題がある。必要な薬物量が確保できないために薬理活性や代謝については解明できず、体系的かつ網羅的な研究が実施しづらい状況にあった。さらにヒト体内での薬物動態や代謝物の活性評価に関する研究報告が不足していることによって、危険ドラッグが関連したと考えられる事件・事故の事例において「薬物がどの程度摂取者の認識判断能力に影響したか？」を明らかにすることができず、原因究明を妨げる一因となっていた。

2. 研究の目的

依然として重大な社会問題である危険ドラッグの乱用を抑制するために、本研究では危険ドラッグ成分のうち事件・事故事例が多い合成カンナビノイド系薬物を対象とし、構造ごとに系統立てて合成した薬物を用いて、薬理活性評価および代謝物の分析研究に取り組みこととした。得られた薬物の薬理活性・代謝情報を事件・事故の原因究明や使用者の摂取証明などの実効的な危険ドラッグ対策構築に活用すると共に、集積した情報を活用して構造活性相関および構造代謝相関研究へ発展させることで未知薬物の薬理活性・代謝物予測へ応用することを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 合成カンナビノイド系薬物の系統的化学合成

合成カンナビノイド系薬物を対象に化学合成を実施した。合成する薬物は、過去に流通した薬物の構造を参考に、特に海外での新規流通が疑われる化合物を選定した。合成条件は過去の論文や特許情報を参考に実施し、反応が進行しない場合には溶媒・触媒・反応温度等の条件を変更して最適化を図った。

(2) 薬理活性評価

項目(1)で合成した薬物について、その薬理活性(受容体活性化能)を測定した。ヒトリコンビナント受容体に薬物を添加し、³⁵S で標識した Guanosine 5'-(γ-thio) Triphosphate (³⁵S-GTP_γS) 結合を指標とした受容体機能評価試験を実施する方法に加えて、薬物の添加によって放出される細胞内シグナルの増減について蛍光プレートリーダーを用いて測定し、間接的に添加した薬物の受容体活性化能を評価する方法について検討した。また、いずれの方法においても、カンナビノイド受容体に存在する 2 種類のサブタイプ (CB₁/CB₂) の両方について検討を行った。

(3) 薬物代謝実験

構造別に分類した薬物のうち数種類を選択し、ヒトの薬物代謝酵素として代表的なシトクロム P450 を含む肝ミクロソーム画分を用いた薬物代謝実験を実施した。反応の追跡には液体クロマトグラフ 四重極飛行時間型質量分析計(LC-QTOF/MS)を使用し、代謝物の構造同定を試みた。

4. 研究成果

(1) 合成カンナビノイド系薬物の系統的化学合成

化学合成は、既報^{1,2)}を参考に原料のカルボン酸もしくはカルボン酸誘導体より合成した。いずれについても核磁気共鳴装置を用いて構造確認を行った。また、LC-QTOF/MS の分析条件を設定した。これにより、研究期間内に光学異性体を含む計 35 種類の合成カンナビノイド系薬物の合成・分析を達成した。骨格となる構造で分類した内訳はインドール 15 種類、インダゾール 15 種類、その他 5 種類であった。本成果は通常入手困難な場合がある危険ドラッグの研究用標準品の供給につながり、これを元にした応用研究を支えるものである。

(2) 薬理活性評価

前項で述べた期間内で合成した 35 種類に、研究開始前にすでに合成していた 21 種類を加えた計 56 種類の化合物について ³⁵S-GTP_γS 結合を指標とした受容体機能評価試験を実施した。カンナビノイド受容体の両サブタイプに対して活性が認められた化合物は 51 種類、CB₁ に対する

活性のみ認められた化合物は 1 種類、CB₂ に対する活性のみ認められた化合物は 3 種類、活性が認められなかった化合物は 1 種類であった。光学異性体間で活性に大きな差が生じたものもあった。本結果は構造活性相関への活用が期待でき、またサブタイプ選択的な受容体アゴニストの発見にも有用である。

項目 で強い受容体活性化能を有すると認められた化合物 A について、実際の乱用場面（加熱による吸煙）を想定し、加熱条件に付したところ、容易に分解物 B と分解物 C が生成した。2 種類の分解物について受容体機能評価試験を実施したところ、両者とも活性は全く認められなかった。本事例は危険ドラッグとして用いられる化合物自体の活性化能が必ずしも実際の薬物摂取時の作用に直結するものではないことを示唆している。

17 種類の合成カンナビノイド系薬物について、とは異なる試験系にて活性評価を行った。また、この際の実験条件について比較検討を行い、最適化を図った。得られた活性化能の数値は差が認められるものの相関関係にあり、項目 の試験系と同様に薬物の受容体活性化能評価に十分利用できる結論付けた。本項目で検討した試験系は項目 とは異なり放射性同位元素実験施設を必要としないため、より簡便に危険ドラッグの生体影響について評価することが可能になると期待される。

（ 3 ）薬物代謝実験

共通構造を有する 6 種類の合成カンナビノイド系薬物を用いて肝ミクロソームを用いた *in vitro* の系で代謝実験を行った。化合物にヒト薬物代謝酵素を含む画分を加えてインキュベートし、代謝物の生成の有無を LC-QTOF/MS を用いて確認した。インドール骨格を有する薬物とインダゾール骨格を有する薬物とでは代謝を受ける速度に差があることが確認された。生成した代謝物については期間内に構造決定には至らなかったため、今後、代謝反応の効率化や濃縮装置を用いた化合物単離に取り組むことを予定している。

< 引用文献 >

- 1) Buchler, I. P. *et al.*, Patent WO 2009/106982. 2009.
- 2) Banister, S. D. *et al.*, ACS Chem. Neurosci. 2013, 4, 1081.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takeda Akihiro, Doi Takahiro, Asada Akiko, Suzuki Toshinari, Yuzawa Katsuhiko, Ando Hiroshi, Kubo Yoshikazu, Nagasawa Akemichi, Kaihoko Fujifumi, Hasegawa Yuko, Tanaka Kazuyoshi, Igarashi Kai, Maeno Tomokazu, Suzuki Atsuko, Shimizu Seiko, Uemura Nozomi, Nakajima Jun'ichi, Suzuki Jin, Tagami Takaomi	4. 巻 38
2. 論文標題 Evaluation of carboxamide-type synthetic cannabinoids on the functional activities at cannabinoid receptors and biological effects via inhalation exposure test	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 455-464
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11419-020-00534-x	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 Asada Akiko, Doi Takahiro, Tagami Takaomi, Takeda Akihiro, Satsuki Yuka, Kawaguchi Masami, Nakamura Akihiko, Sawabe Yoshiyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Cannabimimetic activities of cumyl carboxamide-type synthetic cannabinoids	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 170-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11419-017-0374-9	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 Doi Takahiro, Tagami Takaomi, Takeda Akihiro, Asada Akiko, Sawabe Yoshiyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Evaluation of carboxamide-type synthetic cannabinoids as CB1/CB2 receptor agonists: difference between the enantiomers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 51-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11419-017-0378-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 武田章弘, 土井崇広, 淺田安紀子, 鈴木俊也, 湯澤勝廣, 安藤 弘, 久保喜一, 長澤明道, 海鉾藤文, 長谷川悠子, 田中和良, 五十嵐海, 前野智和, 鈴木淳子, 清水聖子, 植村望美, 中嶋順一, 鈴木 仁, 田上貴臣
2. 発表標題 海外で流通が確認される合成カンナビノイドの危険性について in vitro, in vivoの試験を併用した吸煙リスク評価
3. 学会等名 第57回全国衛生化学技術協議会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浅田 安紀子
2. 発表標題 化学合成を主軸とした薬物対策と研究への応用
3. 学会等名 日本法中毒学会第37年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------