

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10525

研究課題名（和文）代謝挙動解析を基盤としたフェンタニル類似体の有害性予測手法の開発

研究課題名（英文）The development of method to predict the harmfulness of fentanyl derivatives based on the techniques to analyze their metabolism

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） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究を通して、今後我が国に出現が予測されるフェンタニル類似体の合成、それらの精密な同定、定量技術の確立および、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝研究を行った。研究の結果、精密な同定のためにはフェンタニル類似体毎に適切な測定機器を選択することが重要であること、また、位置異性体については特有な代謝物の生成あるいは生成比が摂取証明に有用であることを明らかにした。さらに、フェンタニル類似体の側鎖構造と水酸化代謝反応における構造代謝相関を明らかにし、各類似体の側鎖構造の評価が有害性の予測に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、フェンタニルとその類似体の乱用が世界各国で増加しており、新規乱用物質を迅速に接種証明するために候補物質の代謝挙動解明が望まれている。本研究は今後出現が予測されるフェンタニル類似体を対象とし、その精密な同定法の確立は迅速な接種証明に向けた有用な成果となったと考える。また、フェンタニル類似体の側鎖構造と水酸化代謝反応における構造代謝相関の解明は、新規乱用物質の有害性予測に有用であると考えられる。これら基盤技術の構築は、フェンタニル類似体のみならず他の危険ドラッグの有害作用を予測する上で極めて有用な技術であり、得られたデータは規制根拠として有効に活用できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we tried to synthesize fentanyl analogues possibly emerging in Japan and to establish the techniques for precise identification and quantification of both these analogues and their metabolites using human liver microsomes. The results have demonstrated the importance of selecting the appropriate instrument for each fentanyl analogue for precise identification and that the production ratio of the specific metabolites of the positional isomers is useful for proof of intake. In addition, we have identified a structure-metabolism relationship between the side-chain structure of fentanyl analogues and their hydroxylation metabolic reactions. It was suggested that characterization of side chain structure may be useful in predicting the toxicity of fentanyl analogues.

研究分野：薬物動態学

キーワード：危険ドラッグ 代謝挙動

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物中毒死を招くフェンタニルとその類似体の乱用は世界中で大きな社会問題となっている。例えば、スウェーデンではフェンタニルとその類似体による中毒死が2000年代から年々増加し、代表的な乱用薬物であるヘロインに匹敵する中毒死を引き起こしている。また、米国では、麻薬性鎮痛薬フェンタニルとその類似体の乱用は死者が1日130人以上と交通事故死を上回る異常事態となり、『オピオイドクライシス』と呼ばれていることは周知の事実である。

我が国でも危険ドラッグの蔓延が下火となる中、2016年以降、実に12種類のフェンタニル類似体が麻薬に指定されている。

世界では、さらなる乱用を企図したフェンタニル類似体の作成は後を絶たず、すでに1,400を超えるフェンタニル類似体が作られている。これに対し、これらフェンタニル類似体の代謝、毒性研究は世界では増加傾向にあるが、必ずしもその蔓延には追いつけていないわけではない。一方で、我が国ではフェンタニル類似体に関する研究がほとんど行われていないのが実状である。

2. 研究の目的

このような状況を鑑み、本研究では、我々が同じく違法薬物である合成カンナビノイド研究で培ってきた技術をベースとして、フェンタニル類似体における同定、代謝、毒性予測の研究を世界に先駆けて行うことを提案した。すなわち、本研究では、我が国においても今後出現する可能性の高い「形を変えた化学構造未知のフェンタニル類似体」の速やかな検出と構造活性相関による新規なフェンタニル類似体の毒性予測を行うための技術を確立することを目的とする研究を世界に先駆けて行うことを提案した。

フェンタニル類似体およびそれらより生じる未知代謝物等を分析対象とし、LC-MS および GC-MS で得られる精密質量分析による検出、同定の技術を確立すると共に、様々な構造を有するフェンタニル類似体を解析・評価することにより、代謝挙動情報を元にした新規なフェンタニル類似体の代謝物推定と毒性推定のための予測技術の確立を行うものとした。

3. 研究の方法

1) フェンタニル類似体の合成：フェンタニルの部分構造であるフラグメント化合物を用い、今後の流行が予測される各種フェンタニル類似体の合成を行う。我々は、すでにこの技術を有しており、代謝実験に供する様々な構造を有するフェンタニル類似体の合成を行った。

2) フェンタニル類似体の精密な同定、定量技術の確立：1) で合成されたフェンタニル類似体を用い、構造がごくわずかしか違わないため識別が困難なフェンタニル類似体についての測定技術の確立を行う。この技術に関しても我々は合成カンナビノイドの識別において LC-ESI-QqQ MS、IT-TOF-MS、GC-MS、GC-EI-MS を用いる方法を確立しており、これら機器を駆使して方法論の確立を試みた。

3) 代謝実験：1) で合成されたフェンタニル類似体、2) で確立された測定系を用い、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験を実施する。得られた代謝物は主に精密質量分析とフラグメント解析によりその構造を決定した。また、母化合物の消失半減期を毒性の指標として収集することとした。

4. 研究成果

1) に示す各種フェンタニル類似体の合成に成功した。また、フェンタニル類似体の親化合物および肝ミクロソームを用いて生成させた代謝物の同定に成功した。

初年度には、FA 類似体の部分構造であるフラグメント化合物を用い、今後の流行が予測される各種 FA 類似体の合成に着手した。すなわち、国内の FA の規制状況や諸外国での FA の乱用の現状を調査、既報の調査を行うことにより、合成可能な FA 類似体の合成に着手した。結果として、国内で麻薬や規制薬物に指定されている FA 類似体と一部同じ構造を有する化合物を候補化合物とし、Fluorofuranylfentanyl (FFF)、Benzoylfentanyl (BZF)、3-Phenylpropanoylfentanyl (PPF) の合成に成功した。また、母化合物である FA および合成に成功した FFF を用い、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験を実施、生成された代謝物が測定可能か否かを確認した。FFF に関しては精密な同定を企図し、構造が類似する3種の位置異性体を 2-fluorofuranylfentanyl (2-FFF)、3-fluorofuranylfentanyl (3-FFF)、4-fluorofuranylfentanyl (4-FFF) を使用して実験を行った。結果としては FA および3種の FFF の肝ミクロソームにおける代謝（親化合物の濃度低下）および特徴的な代謝物の確認による FA 類似体の識別に成功した。

2年目には、フェンタニル類似体の精密な同定、定量技術の確立が概ね順調に進み、fluorofuranylfentanyl (FFF) 位置異性体の GC-MS による精密な同定に成功した。なお、FFF 位置異性体については IT-TOF-MS、LC-MS-MS では分離が不可能であることも確認しており、フェンタニル類似体毎に適切な測定機器を選択することが重要であることが示唆されている。また、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験についても検討も概ね順調に進み、同じく FFF 位置異性体

を用いた検討を行い、個々の位置異性体に特有な代謝物を同定した。また、これらの生成あるいは生成比が FFF 位置異性体の摂取証明に有用であることを明らかにした。

終年度には、Para-methoxybutyrylfentanyl、para-methoxyvalerylfentanyl、para-methoxycyclopentylfentanyl、FAs の精密な同定、定量技術の確立を行うと共に、N-アシル基の構造が類似している 2 種類の化合物である benzoylfentanyl、3-phenylpropanoylfentanyl について、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝実験を行い、両化合物の詳細な代謝経路を推定することで摂取証明のためのバイオマーカーの特定を行った。また、N-アシル基の炭素数と水酸化代謝反応の構造代謝相関を確認し、N-アシル基での水酸化が FAs の代謝速度に影響を及ぼしていることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9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 北市清幸、松尾桃花、山崎里桜、森 理人、伊藤 秀、曾田 翠、種田靖久、兒玉幸修、佐々木均 | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 乱用抵抗性製剤の作製に向けた製剤学的検証 | 5. 発行年 2023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 - |
| 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 Ohi Kazutaka, Takai Kentaro, Kuramitsu Ayumi, Sugiyama Shunsuke, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Shioiri Toshiki | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Causal associations of intelligence with schizophrenia and bipolar disorder: A Mendelian randomization analysis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 European Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 e61-e61 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1192/j.eurpsy.2021.2237 | 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 Ohi Kazutaka, Nishizawa Daisuke, Sugiyama Shunsuke, Takai Kentaro, Kuramitsu Ayumi, Hasegawa Junko, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Hashimoto Ryota, Ikeda Kazutaka, Shioiri Toshiki | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Polygenic Risk Scores Differentiating Schizophrenia From Bipolar Disorder Are Associated With Premorbid Intelligence in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Neuropsychopharmacology | 6. 最初と最後の頁 562 ~ 569 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ijnp/pyab014 | 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 Ohi Kazutaka, Sugiyama Shunsuke, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Kawasaki Yasuhiro, Shioiri Toshiki | 4. 巻 172 |
| 2. 論文標題 Effects of genome-wide neuroticism-associated variants on five-factor model personality traits in schizophrenia | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neuroscience Research | 6. 最初と最後の頁 87 ~ 91 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2021.04.004 | 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 Kushima Itaru, Kitaichi Kiyoyuki...Ozaki Norio | 4. 巻 92 |
| 2. 論文標題 Cross-Disorder Analysis of Genic and Regulatory Copy Number Variations in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Autism Spectrum Disorder | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biological Psychiatry | 6. 最初と最後の頁 362 ~ 374 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2022.04.003 | 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 Ito Suguru, Mori Masato, Matsuo Momoka, Yamasaki Rio, Oida Yasuhisa, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Establishment to measure oxycodone in plasma with liquid chromatography?tandem mass spectrometry | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports | 6. 最初と最後の頁 299 ~ 305 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12268 | 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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Ohi Kazutaka, Nishizawa Daisuke, Sugiyama Shunsuke, Takai Kentaro, Fujikane Daisuke, Kuramitsu Ayumi, Hasegawa Junko, Soda Midori, Kitaichi Kiyoyuki, Hashimoto Ryota, Ikeda Kazutaka, Shioiri Toshiki | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks: a combined polygenic risk score approach | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Psychological Medicine | 6. 最初と最後の頁 4454 ~ 4463 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0033291722001271 | 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 Ohi Kazutaka, Shimada Mihoko, Soda Midori, Nishizawa Daisuke, Fujikane Daisuke, Takai Kentaro, Kuramitsu Ayumi, Muto Yukimasa, Sugiyama Shunsuke, Hasegawa Junko, Kitaichi Kiyoyuki, Ikeda Kazutaka, Shioiri Toshiki | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation risk scores for schizophrenia derived from blood and brain tissues further explain the genetic risk in patients stratified by polygenic risk scores for schizophrenia and bipolar disorder | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 BMJ Mental Health | 6. 最初と最後の頁 e300936 ~ e300936 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjment-2023-300936 | 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 Tachi Ryobu, Ohi Kazutaka, Nishizawa Daisuke, Soda Midori, Fujikane Daisuke, Hasegawa Junko, Kuramitsu Ayumi, Takai Kentaro, Muto Yukimasa, Sugiyama Shunsuke, Kitaichi Kiyoyuki, Hashimoto Ryota, Ikeda Kazutaka, Shioiri Toshiki | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Mitochondrial genetic variants associated with bipolar disorder and Schizophrenia in a Japanese population | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Bipolar Disorders | 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) 10.1186/s40345-023-00307-6 | 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8件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊藤宏輔、森川美空、岩井康晴、木下智絵、岩木孝晴、曾田翠、清水英徳、田中宏幸、篠田範夫、北市清幸 |
| 2. 発表標題 フェンタニル類似体の摂取証明に向けた識別法の開発に関する研究 |
| 3. 学会等名 第52回日本神経精神薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北市 清幸、松尾 桃花、山崎里桜、森理人、伊藤秀、田外秀俊、曾田翠、兒玉幸修、佐々木均 |
| 2. 発表標題 乱用抵抗性製剤開発ガイドライン案の作成に向けた各種製剤学的in vitro試験法の実施 |
| 3. 学会等名 2022年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 森川美空、木下智絵、伊藤宏輔、岩木孝晴、曾田翠、清水英徳、田中宏幸、細井紀也、北市清幸 |
| 2. 発表標題 フェンタニル類似体Fluorofuranylfentanylの異性体識別と代謝物の同定に関する研究 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第124年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北市清幸 |
| 2. 発表標題 特別講演 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会における薬物乱用防止に向けた取組について |
| 3. 学会等名 第60回全国薬事指導協議会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岩井康晴、伊藤宏輔、森川美空、木下智絵、曾田翠、種田靖久、北市清幸 |
| 2. 発表標題 フェンタニル類似体benzoyl fentanylおよび3-phenylpropanoyl fentanylの摂取証明に向けた代謝研究 |
| 3. 学会等名 第53回日本神経精神薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 北市清幸 |
| 2. 発表標題 危険ドラッグおよびその代謝物の測定系の確立と摂取証明への応用 |
| 3. 学会等名 第53回日本神経精神薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Oida Y., Morikawa M., Itoh K., Iwai K., Iwaki T., Soda M., Shimizu H., Tanaka H., Shinoda N., Kitaichi K. |
| 2. 発表標題 The establishment of the method to differentially identify the isomers of a fentanyl analog, Fluorofuranyl fentanyl. |
| 3. 学会等名 34th CINP World Congress in Montreal (国際学会) |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Abe K., Itoh K., Iwai K., Shimada M., Soda M., Oida Y., Kitaichi K. |
| 2. 発表標題 In vitro metabolism of the structurally similar fentanyl analogs, 3-phenylpropanoylfentanyl and benzoylfentanyl |
| 3. 学会等名 35th CINP World Congress in Tokyo (国際学会) |
| 4. 発表年 2024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HP https://sites.google.com/gifu-pu.ac.jp/gpu-pk-official/%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0?authuser=0</p> <p>第60回全国薬事指導協議会総会 (2023.10.20) 特別講演 岐阜危険ドラッグ解析技術連携協議会における薬物乱用防止に向けた取組について</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 |
|-------|--|--|----|
| 研究分担者 | 岩木 孝晴 (Iwaki Yasuharu) (00847535) | 岐阜県保健環境研究所・その他部局等・専門研究員 (83702) | |
| 研究分担者 | 曾田 翠 (Soda Midori) (30592604) | 岐阜薬科大学・薬学部・講師 (23701) | |
| 研究分担者 | 田中 宏幸 (Tanaka Hiroyuki) (70264695) | 岐阜薬科大学・薬学部・教授 (23701) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|