

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：99999
研究種目：奨励研究
研究期間：2023～2023
課題番号：23H05253
研究課題名 尿中MDMA代謝物分析における水中プレニル化反応を利用したワンポット前処理法の開発

研究代表者

井下 泰地 (Inoshita, Taichi)

千葉県警察本部刑事部科学捜査研究所・研究員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：違法薬物として乱用が散見されるメチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA)の代謝物について生体中で進行するプレニル化反応（生合成反応）をベースに新規前処理法の検討を行った。MDMA代謝物水溶液を試料として誘導体化試薬や酸触媒の種類、加熱温度、時間等を変化させて、MDMA代謝物誘導体が効率よく得られる条件を探索した。また、MDMA代謝物誘導体の抽出条件についても併せて検討した。結果、固体酸触媒を用いた条件において効率よくMDMA代謝物誘導体を得られ、簡便な手順で抽出することが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MDMA代謝物の分析は、麻薬であるMDMA使用事実の証明に必要不可欠である。本分析は、犯罪事実の証明及び関連犯罪捜査の一助となることから迅速性、簡便性が強く求められる。本研究は、生合成反応を新規誘導化反応として取り入れ、MDMA代謝物を水性試料中で誘導体化し、容易に抽出可能であった。本手法の確立は、煩雑であったMDMA代謝物分析の迅速化に寄与し、違法薬物等の誘導化手法の一つとして新たな潮流を生み出し得ると考えられる。

研究分野：分析化学

キーワード：麻薬 代謝物 質量分析 MDMA HMMA

1. 研究の目的

麻薬・覚醒剤等の違法薬物の使用による事件や事故は国内外、昨今問わず多発する重要な問題の一つである。違法薬物の使用証明には、尿試料からの薬物の未変化体の検出に加え、その代謝物の検出が必要不可欠である。これらは犯罪事実の証明及び関連犯罪捜査の一助となることから、その迅速性及び簡便性が強く求められる。麻薬の一つである 3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン(MDMA)は主にヒドロキシメトキシアンフェタミン(HMMA)の硫酸抱合体へ代謝され、そのほとんどが尿中へ排出される。この代謝物を違法薬物の使用証明に主流な分析手法であるガスクロマトグラフィー質量分析計(GCMS)で分析するためには多段階の前処理(加水分解・中和・抽出・濃縮・誘導体化反応・誘導体化試薬処理の6段階)が必要となる。従来法では、誘導体化反応に脱水条件で進行する反応を用いるため誘導体化反応前に HMMA(1, Figure 1a)を尿から抽出する必要があること、HMMA がフェノール性水酸基及び2級アミン部位を有する両性化合物であり、その抽出が難しいことの二点が煩雑さの主な要因となっている。そこで本研究は、植物の生体内で進行する生合成反応の一つであるプレニル化反応を誘導体化反応として取り入れ、HMMA を水性試料中で抽出容易な誘導体へと変換することで必要工程を短縮した前処理法の開発を行うこととした。

2. 研究成果

(1)市販の原料から標準品となる HMMA 塩酸塩を合成し、これを水溶液試料とした。

(2)誘導体化反応を水性試料中で行い、液-液抽出することを前提として誘導体化検討を行った。初めに本誘導体化反応で得られる生成物を探索し、構造推定を行った。試験管に試料、塩酸及び 3-メチル-2-ブテン-1-オール(プレニルアルコール)を加えて加熱した。容器冷却後、アンモニア水を用いて中和し、クロロホルム: 2-プロパノール(3:1)混合溶媒で液-液抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、窒素気流下で乾固し分析試料とした。得られた試料を分析したところ、未反応の HMMA の他にモノプレニル化体 2 と推定される主要な化合物が観測された(Figure 1b)。2 にはフェノール性水酸基及び2級アミン部位がいずれも残存しており、抽出操作を簡易化するには不相当であると考えられた。容易な抽出を可能とするためには、更なるプレニル化及び環化反応を進行させフェノール性水酸基を保護する必要がある。これら反応の進行を達成すべく酸・加熱条件について種々検討を行ったが、誘導体化試薬であるプレニルアルコールの複雑化が進行し、目的物の追跡は困難であった。

そこで誘導体化反応の効率的進行及びプレニルアルコールから生じる夾雑物の除去を目的に試料中での固相誘導体化を検討した。試料にプレニルアルコール、酸としてスルホン基を有する強酸性ポリマーを用いて誘導体化反応を行ったところ、未反応の HMMA は観測されず、ジプレニル化が進行し、プレニル基によって

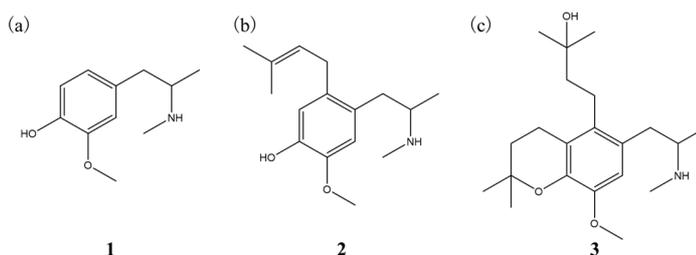


Figure 1. (a) HMMA(1), (b)モノプレニル化体2, (c)誘導化体3

フェノール性水酸基が保護された誘導化体 3 が主生成物として得られた(Figure 1c)。検討を重ねた結果、酸として Amberlyst® 15 hydrogen form wet を用いて、60°Cで1時間加熱することで最も良い変換効率で誘導化体 3 が得られた。

(3)続いて抽出操作について検討を行った。結果、反応溶液から粒状のポリマーを取り出し、メタノールで洗浄した後、アンモニアメタノール溶液を通液する手法が夾雑物の除去、誘導化体 3 の回収等の点で最も優れていた。得られた溶液は、窒素気流下にて乾固後、メタノールに再溶解して分析試料とした。本抽出手順は、取り扱いの容易な粒状ポリマーを使用し、細かい pH 操作を必要としない点で有用であると考えられた。本最適条件での変換回収率は 84%と良好であり、今後検討を重ねることで前処理法として確立できる可能性を示した。

(4)誘導化体 3 について、質量分析を主眼に GCMS 及び LCMS を用いた分析を行った。GCMS による分析は、一般的に用いられる微極性カラム、ヘリウムキャリアガスを使用し、質量分析は電子イオン化及び化学イオン化(プロダクトイオンスキャンモード(プリカーサーイオン: m/z 350))にて行った。得られた EI マススペクトル及びプロダクトイオンスペクトル(Figure 2 及び Figure 3)にはいずれも複数のフラグメントイオンが観測された。また、LCMS による分析は、分離条件を分離カラムとして C18 を、移動相として 10 mM 酢酸アンモニウム水溶液 - メタノールを用いる一般的な条件とした。質量分析は飛行時間型質量分析計を用い、イオン化法はエレクトロスプレーイオン化法(極性:ポジティブ)、測定モードはプロダクトイオンスキャンモード(プリカーサーイオン: m/z 350)とした。得られたプロダクトイオンスペクトル(Figure 4)においても複数のフラグメントイオンが観測され、いずれの質量分析条件でも問題なく検出可能であった。

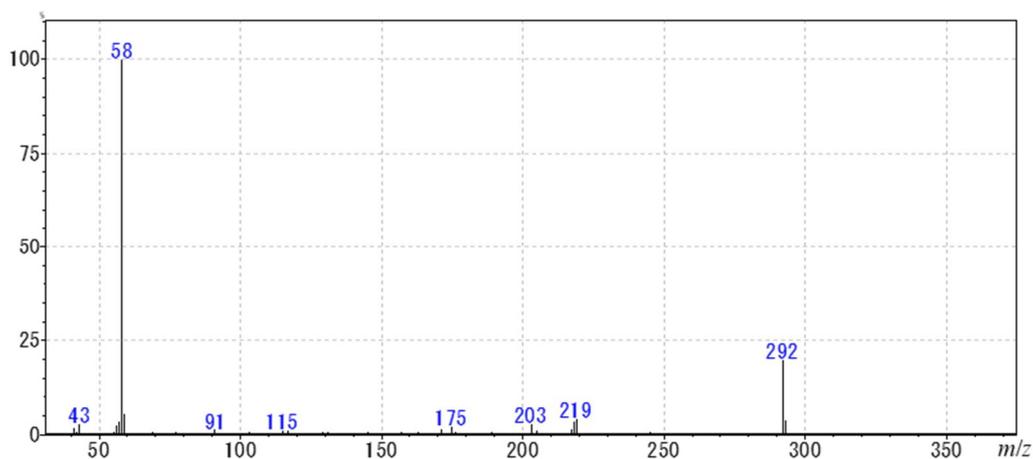


Figure 2. 誘導化体 3 の EI マススペクトル

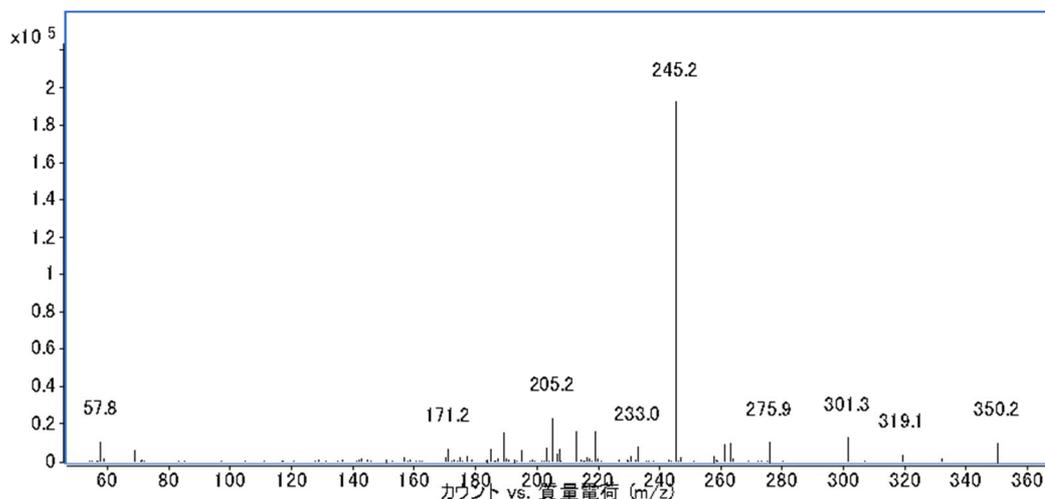


Figure 3. 誘導化体 3 のプロダクトイオンスペクトル (化学イオン化法)

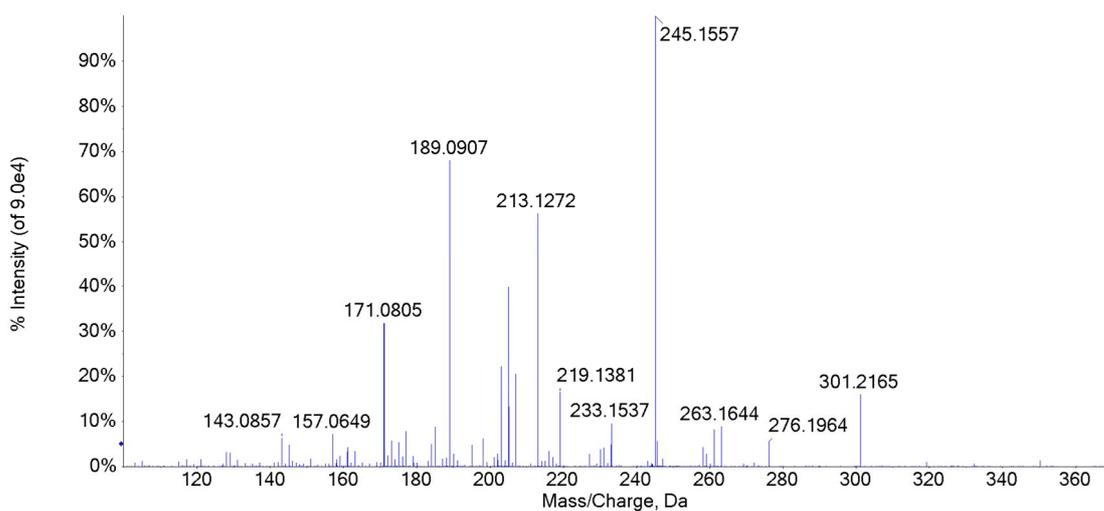


Figure 4. 誘導化体 3 のプロダクトイオンスペクトル (エレクトロスプレーイオン化法)

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------