

博士論文要旨

合成カンナビノイドの異性体識別に関する研究

筑本 貴郎

平成23年頃から、危険ドラッグが原因と疑われる健康被害や交通事故等が、急増して大きな社会問題となった。岐阜県保健環境研究所では、岐阜県における危険ドラッグ対策の一環として、流通する危険ドラッグ製品を検査し、成分の同定を行ってきた。危険ドラッグの成分分析では、GC-MS、LC-MSおよびLC-PDAによる分析結果を総合的に解析し、同定を行っているが、規制薬物には多くの異性体が存在した。危険ドラッグに含まれる合成カンナビノイドは、構造が多様であり、その異性体は規制対象外であることが多く、異性体間でスペクトルが類似するため、誤同定の防止が課題となっていた。この課題に対応するため、合成カンナビノイドの異性体識別について検討した。以下、得られた知見を要約する。

1 岐阜県における危険ドラッグ製品の成分検査

平成24年から平成27年に流通していた56製品のうち43製品から、20種類、のべ135物質の薬物を検出した。製品流通時に規制薬物が検出されたのは、 α -PVPが検出された1製品と5F-PB-22が検出された2製品であった。

2 5F-PB-22およびその異性体識別

平成27年にインターネットで購入した製品から麻薬成分5F-PB-22を検出した。同化合物には多くの異性体が存在し、それらはインドール環3位カルボキシ基にエステル結合したキノリノールの位置異性体および同イソキノリノールの位置異性体であり、いずれも規制対象外であった。従来の同定法では、これら異性体間の識別を行っておらず、誤同定の可能性を否定することはできなかった。そこで市販されていた10種類の異性体を用いて、GC-MS/MS、LC-MS/MSを

含めた種々の分析機器による異性体識別を行った。

GC-MS および GC-MS/MS から得られた結果からはマススペクトルの明確な差を見出せず、異性体を識別することは困難であった。インドール環の 3 位にカルボキシエステル基を持つ合成カンナビノイドは MS および MS/MS において、キノリニル基およびイソキノリニル基を部分構造とするプロダクトイオンを生じない。このことが同様の構造を持つ異性体の識別を困難にしていると考えられる。LC-PDA 測定から得られた紫外可視吸収スペクトルおよび LC-MS 測定から得られたマススペクトルは、異性体間で明確な差がなかった。一方、GC および LC のカラム分離の結果を組み合わせることで、5F-PB-22 はすべての異性体と識別可能となった。さらに LC-MS/MS 測定によりプロトン付加分子をプリカーサーイオンとして種々のコリジョンエネルギーにてプロダクトイオンスペクトルを取得したところ、プロダクトイオンの相対強度に違いが認められ、5F-PB-22 とその異性体を識別することができた。

3 FUB-JWH-018 およびその異性体識別

インドール環の 1 位に 4-フルオロベンジル基を有するナフトイルインドール型の合成カンナビノイドである FUB-JWH-018 を対象として、フッ素原子の位置異性体 5 種を合成し、それらの異性体識別を検討した。

その結果、1-ナフチル基を持つ異性体および 2-ナフチル基を持つ異性体は GC-MS において類似の挙動を示し、識別は困難であったが、GC-MS/MS を用いたプロダクトイオンスペクトルの差異を指標とした識別が有効であることが示された。また、LC ではペンタフルオロフェニルプロピル基結合型カラムを用いて、6 つの異性体の分離に成功し、LC-MS/MS および LC-IT-TOF-MS を用いることで、フルオロベンジル基を持つ異性体識別を行うことができた。実際に FUB-JWH-018 を含有する危険ドラッグ製品について、分析結果を検証したところ、当該製品に異性体は含まれていないことが確認された。

以上、実際に植物片形態製品から検出された合成カンナビノイドおよびそれらの異性体に焦点を当てて、質量分析による識別およびカラムによる分離法の開発を行い、製品への適用を達成した。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	筑本 貴郎 (岐阜県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 9 9 号
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	合成カンナビノイドの異性体識別に関する研究
論文審査委員	(主査) 江坂 幸宏
	(副査) 永澤 秀子
	(副査) 中村 光浩

危険ドラッグの規制を適正に行うには、正確な構造推定に基づく違法性の判断が必要であり、判別の難しい異性体をも識別しうる検査法の開発が求められている。筑本氏は、疑義のある製品中に含有が確認される合成カンナビノイド（SCs）を分析対象とし、GC 及び LC 分離と MS/MS 検出を駆使した SCs 異性体の網羅的な同定法を検討した。注目すべき点は、MS/MS 分析による異性体同定における親イオン構造の重要性を示したことである。すなわち、親イオンの異性体構造を最適なイオン化法（EI か ESI）で検出することが重要であることを、開裂機構、構造の詳細な考察により明らかにした。また、娘イオン間の強度比から、置換基の位置異性体を網羅的同定できることを 5F-PB-22 と 10 種の異性体等の SCs 群で示した。さらに、前段の GC、LC 分離を駆使して、SCs 位置異性体の同定を達成した。特に、フルオロ基を置換基とする SCs 群（FUB-JWH-18 と置換位置異性体 5 種）分析においては PFP 基結合カラムによる完全分離を達成し、後続 MS/MS による異性体の同定を可能にした。

以上、本研究は、社会的課題である危険ドラッグの合法的な排除に必要な、高度かつ実用的な分析手法の普及に資するものであり、本課題の解決に有用な知見を与えるものである。よって、博士（薬学）論文として価値あるものと認める。