

博士学位論文審査要旨

2009年 2月 17日

論文題目： フェネチルアミン系新規乱用薬物分析法の開発

学位申請者： 財津 桂

審査委員：

主査： 工学研究科 教授 森 康維
副査： 工学研究科 教授 加納 航治
副査： 工学研究科 教授 塚越 一彦

要 旨：

薬物乱用に用いられる代表的な薬物に覚せい剤や麻薬があり、これらの乱用薬物が持つ中枢神経作用や依存性は、乱用者の社会生活を破綻させ、凶悪犯罪を産み出す温床となることから、我が国では諸法律によって所持や使用が厳しく規制されている。このような乱用薬物の取締りにおいては、薬物分析が重要な役割を果たしており、分析結果が取締りの客観的証拠となるため、信頼性の高い分析法が要求されている。ところが近年、規制薬物の構造を一部改変し、意図的に法規制を受けないようにした新規乱用薬物（いわゆる脱法ドラッグ）の乱用が若年層を中心に拡大している。しかしこのような新規乱用薬物は、分析データの少ないものが多く、またヒトにおける代謝経路が不明で、分析対象とすべき代謝物が特定出来ていないことが多い。このため、取締りの客観的な証拠となる分析手法の確立が急務となっている。

このような現状に対し、本論文では、新規乱用薬物の中でも、特に神経伝達物質であるドーパミンと類似構造を持つフェネチルアミン系新規乱用薬物について、定性分析法や代謝経路解明のための分析手法の検討を行っている。さらに乱用薬物の尿試料中での安定性について調査し、新たに開発された無菌採尿試験管を用いた尿試料保存法を提案している。

本論文は7章から構成されており、第1章の序論では本研究の目的について概説している。

第2章では、異性体の中に規制薬物と未規制薬物が混在しているトリメトキシアンフェタミン（TMA）類の異性体識別法を開発するために、TMA類の異性体6種類全てを合成し、種々の分析方法を検討している。その結果、トリフルオロアセチル（TFA）誘導体としてGC/MSを行えば、異性体識別が可能であることを明らかにしている。

第3章では、近年乱用が拡大しているパラメトキシエチルアンフェタミン（PMEA）の分析法の構築と代謝経路の解明を行っている。さらにPMEAとその代謝物をカラムスイッチングLC/MSによって一斉分析できる条件を見出し、PMEAの摂取証明方法を確立している。

第4章では、2007年に麻薬に指定されたメチロンの代謝経路を解明するための分析法を提案している。メチロンの代謝経路の解明後、メチロンとその代謝物について、LC/MSによる一斉分析法を構築している。

第5章では、メチロンの代替薬物として乱用が拡大している2種類の新規乱用薬物を取り上げ、それらの定性分析法ならびに代謝経路解明のための分析法を構築している。これらの新規乱用薬物の異性体識別には、TFA誘導体としてGC/MSを行う方法が有用であることを示している。さらに実在の尿試料の測定結果と照合することで、これらの新規乱用薬物の尿中代謝物を同定し、

特にメチロンでは観察されないケトン基の還元経路が存在することを明らかにしている。

第6章では、新規に開発された無菌採尿試験管を用いた尿試料の保存方法を提案している。この無菌採尿試験管を用いると、尿中細菌を確実に除去できることを示した後、新規乱用薬物、覚せい剤、麻薬等の乱用薬物について、尿中での保存実験を行い、アジ化ナトリウムの添加による滅菌法と比較している。その結果、滅菌処理が必要であるものに、覚せい剤、向精神薬のニトラゼパム、麻薬コカインなど多くの乱用薬物があり、特に無菌採尿試験管を用いた尿試料保存法は、含有される薬物が不明である未知尿試料の保存法として、極めて有効であることを実証している。

以上本論文は、薬物取締りにおける乱用薬物分析に不可欠な情報を提供し、今後の乱用薬物分析の発展に寄与するものであり、新規乱用薬物の代謝経路の解明は、法中毒学や薬物代謝学の発展に貢献するものと期待される。

よって本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

学力確認結果の要旨

2009年 2月 17日

論文題目： フェネチルアミン系新規乱用薬物分析法の開発

学位申請者： 財津 桂

審査委員：

主査： 工学研究科 教授 森 康 維

副査： 工学研究科 教授 加納 航 治

副査： 工学研究科 教授 塚越 一 彦

要 旨：

本論文提出者は、本学大学院工学研究科工業化学専攻博士前期課程を中退後、2003年4月に大阪府警察本部刑事部に就職し、科学捜査研究所にて薬物の分析に従事してきた。

本論文の主たる内容は、Journal of Health Science, Forensic Science International, 日本法科学技術学会誌など国内外の著名な学術雑誌に9編が論文として出版公表されており、また The 43rd annual meeting of the International Association of Forensic Toxicologists の国際会議で論文発表を行い、すでに十分な評価を得ている。

2009年1月14日午後1時30分から、約2時間にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開かれ、種々の質疑討論が行われたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。さらに講演会終了後、審査委員により学位論文に関連した諸問題について口頭試問を実施した結果、本人の十分な学力を確認することができた。なお、ドイツ語に関しては十分な能力を有すると認定されており、また英語に関しては英語による論文発表、ならびに海外の国際会議における講演も行っており、十分な語学力を有しているものと認められる。

以上のことから、本学位申請者の専門分野に関する学力ならびに語学力は十分なものであると認める。

博士学位論文要旨

論文題目：フェネチルアミン系新規乱用薬物分析法の開発

氏名：財津 桂

要旨：

薬物乱用とは、医薬品を本来の目的から逸脱して使用することや、医療目的にない薬物を不正使用することとされ、このような薬物乱用に用いられる代表的な薬物には覚せい剤や麻薬がある。覚せい剤や麻薬などの乱用薬物が持つ精神作用や耽溺性（たんできせい）は、乱用者の社会生活を破綻させ、凶悪犯罪を産み出す温床となることから、我が国では諸法律によって所持や使用が厳しく規制されている。乱用薬物の取締りにおいては、薬物分析が重要な役割を果たしており、分析結果が取締りの客観的証拠となるため、信頼性の高い分析法が要求される。特に、薬物取締りや薬物過剰摂取による中毒事故において、薬物の摂取を証明するためには、生体試料中薬物の分析が必要となる。その際、薬物が体内で代謝を受けた化合物（代謝物）の分析が不可欠であり、摂取された薬物の代謝経路を把握することが必要となる。近年、規制薬物の構造を一部改変し、意図的に法規制を受けないようにした新規乱用薬物（いわゆる脱法ドラッグ）の乱用が若年層を中心に拡大し、大きな社会問題となっているが、このような新規乱用薬物はマススペクトルといった分析データが存在せず、定性分析が非常に困難である。そのうえ、これら新規乱用薬物は正規の医薬品ではないため、ヒトにおける代謝経路が不明であり、薬物摂取を証明することが事実上不可能となっている。

一方、薬物取締りにおいては、生体試料そのものが「証拠」であり、生体試料中での乱用薬物の安定性を把握する必要がある。特に、摂取証明に用いられることの多い尿試料は、無菌状態での採取が難しいため、尿中細菌が薬物の安定性に及ぼす影響を考慮する必要があるが、これまでに系統的に検討された例はない。

このような現状に対し、本論文では、新規乱用薬物の中で覚せい剤や合成麻薬 MDMA (3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン) と類似の構造を持つ「フェネチルアミン系新規乱用薬物」について、異性体の識別法および代謝物を含めた一斉分析法について検討し、信頼性の高い分析法を開発した。さらに、乱用薬物の尿試料中での安定性について、特に細菌の影響について調査し、新たに開発された無菌採尿試験管を用いた尿試料保存法を開発した。

本論文は全7章からなり、第1章において本研究の目的について概説し、第2章から第5章において、フェネチル アミン系新規乱用薬物分析法の開発を、第6章において無菌採尿試験管による尿試料保存法の開発について述べ、第7章で本研究を総括した。

まず第2章では、異性体の中に規制薬物と未規制薬物が混在しているトリメトキシ アンフェタミン (TMA) 類の異性体識別法を開発した。TMA 類の異性体6種類全てを合成し、これらをトリフルオロ アセチル (TFA) 誘導体として GC/MS を行えば、マススペクトルによる異性体識別が可能であることを明らかにした。

第3章では、近年乱用が拡大しているパラメトキシ エチルアンフェタミン (PMEA) の生体試料からの分析法を開発した。PMEA の代謝物として予想される化合物を合成し、尿試料の GC/MS と照合した結果、PMEA の代謝物としてパラメトキシ アンフェタミン (PMA)、パラヒドロキシ アンフェタミン (POHAP) およびパラヒドロキシ エチルアンフェタミン (POHEA) を同定した。この結果を基に、PMEA および同定した代謝物について、カラムスイッチングを利用した LC/MS による一斉分析法を構築した。本分析法は、煩雑な抽出操作が不要で、かつ20分以内での迅速分析が可能となり、PMEA およびその代謝物を一斉検出できることから、信頼性の高い PMEA 摂取証明を得ることが可能となった。さらに、本分析法により尿および血液試料を定量した結果、2005年に大阪府警 科学捜査研究所に検査依頼された薬物中毒死者の死因が PMEA 急性中毒であることを証明した。また、代謝物の定量結果から、PMEA の主代謝物が POHEA であることも明らかとし、PMEA の主代謝経路を解明した。

第4章では、近年乱用が拡大し、2006年に新たに麻薬に指定されたメチロンおよびその代謝物の分析法を開発した。メチロンのヒト代謝物として予想される化合物を合成し、摂取者尿の GC/MS と照合した結果、メチロンのヒト代謝物として bk-MDA(2-amino-1-(3',4'-methylenedioxyphenyl)propan-1-one)、4-OH-3-MeO-MC (4-ヒドロキシ-3-メトキシ メタカチノン) および 3-OH-4-MeO-MC (3-ヒドロキシ-4-メトキシ メタカチノン) を同定した。メチロンおよび同定した代謝物について、ギ酸アンモニウム-メタノール系移動相と ODS(オクタデシルシリカ)系の分析カラムを用いた LC/MS による一斉分析法を構築した。本分析法は、20分以内での迅速分析が可能であり、メチロンおよびその代謝物を一斉検出できるため、信頼性の高いメチロン摂取証明を得ることが可能となった。さらに、本分析法により尿試料を定量した結果、メチロンのヒトにおける代謝においては、N-脱メチル化 (bk-MDA) よりも、メチレンジオキシ基の開裂および水酸基のメチル化による代謝経路 (4-OH-3-MeO-MC および

3-OH-4-MeO-MC) が優位であることを明らかとし、メチロンの主代謝経路を解明した。

第 5 章では、メチロンの代替薬物として、その乱用が拡大している bk-MBDB (2-methylamino-1-(3',4'-methylenedioxyphenyl)butan-1-one) および bk-MDEA(2-ethylamino-1-(3',4'-methylenedioxyphenyl)propan-1-one)の分析法を開発した。まず、bk-MBDB および bk-MDEA は互いに異性体の関係にあるため、これらの異性体識別法について検討したところ、TFA 誘導体化による異性体識別法が有効であることを示した。また、bk-MBDB および bk-MDEA の代謝物として予想される化合物を合成し、尿試料の GC/MS と照合した結果、これらの尿中の代謝物を同定した。bk-MBDB、bk-MDEA および同定した代謝物について、ギ酸アンモニウム-メタノール系移動相と ODS 系の分析カラムを用いた LC/MS による一斉分析法を構築した。本分析法は、bk-MBDB および bk-MDEA ならびにそれらの代謝物を一斉検出できるため、両薬物の信頼性の高い摂取証明を行うことが可能となった。さらに、本分析法により尿試料を定量した結果、bk-MBDB および bk-MDEA の主代謝物は共に 4-OH-3-MeO(4-ヒドロキシ-3-メトキシ)体であり、β-ケトン基の還元(代謝物はβ-ヒドロキシ体)並びにメチレンジオキシ基の開裂および水酸基のメチル化(代謝物は 4-OH-3-MeO 体および 3-OH-4-MeO (3-ヒドロキシ-4-メトキシ体)の代謝経路が、N-脱アルキル化(代謝物は bk-BDB あるいは bk-MDA)の経路よりも優位であることを明らかとし、bk-MBDB および bk-MDEA の主代謝経路を解明した。

第 6 章では、新規開発された無菌採尿試験管を用いた新たな尿試料保存法を開発した。

まず、無菌採尿試験管の滅菌性能を評価し、尿中細菌を確実に除去できることを示した後、11 種類の薬物の尿中保存実験を行い、アジ化ナトリウムの添加による滅菌法と比較した。メチロンおよび bk-MBDB はいずれの滅菌処理に関係なく速やかに分解し、これを抑制することは難しい。一方、メタンフェタミン(MA)、アンフェタミン(AP)、3,4,5-トリメトキシアンフェタミンおよび PMEA は滅菌処理がなくても 1 ヶ月は尿中で安定であった。しかし、MA および AP は、滅菌処理を行わずに常温で保存した場合、保存開始後 150 日で濃度低下が観察されたが、滅菌処理をすると濃度低下を抑制することができた。エスタゾラムは滅菌処理に関係なく安定であったが、ニトラゼパムは滅菌処理が不可欠であり、無菌採尿試験管の有効性が認められた。コカインおよび 6-アセチルモルヒネは、細菌の活動による pH の上昇によって容易に加水分解されるため、滅菌処理が不可欠であった。しかも、滅菌剤であるアジ化ナトリウムの添加によっても分解されることが明らかとなり、無菌採尿試験管による保存が極めて有効と考えられる。さらに、化学的に不安定である 7-アミノフルニトラゼパムの分

解を抑制するためには、無菌採尿試験管とアジ化ナトリウムの併用が有効であった。以上の結果、尿試料の保存時における無菌採尿試験管を用いた尿試料保存法の有効性が明らかとなった。

以上、本研究結果は、薬物取締りにおける乱用薬物分析や、中毒治療等における臨床化学分析に不可欠な情報を提供し、法中毒学や薬物代謝学の発展に大いに貢献するものと期待される。