

デザイナードラッグとしての危険ドラッグ

—合成カンナビノイドを中心として

Dangerous Designer Drugs –
Mainly Focused on Synthetic Cannabimimetics

渡辺 和人

Kazuhito WATANABE

北陸大学薬学部生体環境薬学講座

〒920-1181 金沢市金川町ホ 3

Tel: 076-229-6220

e-mail: k-watanabe@hokuriku-u.ac.jp

1. はじめに

我が国における薬物乱用問題では、現在も過去にも覚せい剤が最も重要であるが、近年、いわゆる危険ドラッグが社会問題となっている。危険ドラッグとは、「麻薬、覚せい剤、大麻成分などの法規制下の薬物とは構造の一部が異なる成分を含み、規制薬物と同様で強力な作用を有し、ネットなどで販売されており、健康被害や交通事故などが危惧される薬物を含む製品」であり、2014年7月に厚生労働省および警察庁が注意を喚起することを目的として呼称を統一したものである。警察庁の纏めにとると、2014年度に危険ドラッグに関連した事件で、840人が逮捕、書類送検されたという。また、危険ドラッグの使用が原因で死亡したと疑われる人が112人に上った。現在、危険ドラッグに含まれる化学物質の多くは、薬事法（医薬品医療機器等法）で指定薬物に指定されている。そのほとんどが、既存の薬物の構造を一部修飾したデザイナードラッグである。本講演では、合成カンナビノイドを中心にその概要を紹介する。

2. 亂用目的のデザイナードラッグの変遷^{1,2)}

デザイナードラッグの本来の目的は、既存の薬物の効果をより高め、副作用などの有害作用を低下させるように薬物の構造を修飾することにあった。その最も良い例としては、Sir J. Blackによる交感神経β受容体やヒスタミンH₂受容体の遮断薬の開発がある。Blackはこれらが主な理由で1988年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。

ところが、昨今は危険ドラッグに見られる様に、法規制下の薬物の構造を修飾し、生物活性を保持したまま（あるいは高めて）法規制外の乱用目的の薬物を製造することに利用されるケースが増えている。乱用目的のデザイナードラッグは主に欧米で広まってきたが、最も初期のデザイナードラッグはモルヒネ誘導体である。1874年に初めて合成されたヘロイン（ジアセチルモルヒネ）は、モルヒネのデザイナードラッグであった。1920~30年代には、モルヒネの2種の水酸基のエーテルあるいはエステル誘導体が合成さ

れた。

1960~70 年代には、覚せい剤を修飾した dimethoxyamphetamine、LSD 関連化合物、phencyclidine 誘導体などが主に米国で乱用された。しかし、この時代には、これら薬物が我が国で乱用されることはほとんどなかった。

1980~90 年代には、fentanyl 誘導体 (α -methylfentanyl、通称チャイナホワイトなど) が米国カリフォルニア州を中心に、ヘロインの代用として乱用され、多くの死者を出した。Fentanyl 誘導体の中には、鎮痛作用がモルヒネよりも強力なものが合成されている。また、覚せい剤のデザイナードラッグである methylenedioxymethamphetamine (MDA、ラブドラッグ) や methylenedioxymethamphetamine (MDMA、エクスタシー) が乱用された。この他にも、2000 年前後からは、筋肉増強剤としてのアナボリックステロイド類がスポーツドーピングとして見られるようになった。但し、この時点でも我が国でのこれら乱用薬物の使用は限定的なものであった。

ところが、2005 年以降、新規デザイナードラッグの乱用が、ネットを介したグローバル化も伴い多種多様化した。この新規乱用薬物の中に合成カンナビノイドが含まれることになる。特に近年は、法規制と新規乱用薬物の出現のサイクルが短縮され、「イタチゴッコ」が続いている。

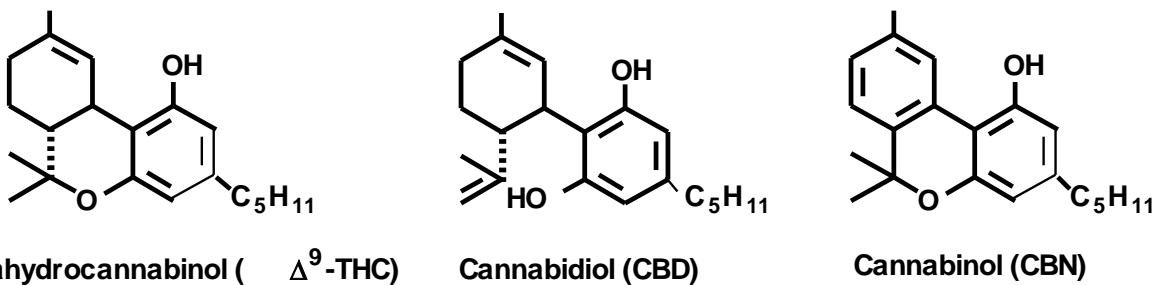


Fig. 1 大麻 3 大主成分の構造

3. 合成カンナビノイドとは

カンナビノイド (cannabinoids) は、元来は大麻草 (*cannabis sativa*) に含有される C、H、O からなる特異成分に対する総称として、1967 年にイスラエル、ヘブライ大学の Mechoulam が提唱したものである³⁾。現在までに、3 大主成分の tetrahydrocannabinol (THC)、cannabidiol (CBD) および cannabinol (CBN) の他 (Fig. 1)、大麻草から約 80 種が確認されている。大麻は、ヒトでは幻覚作用を含めた多彩な薬理・毒性を示すが、そのほとんどが THC に起因する。大麻取締法により規制の対象となる理由は、THC の向精神作用が主な要因である。1980 年代までに、米国を中心に多額の研究費が投入され、薬理・毒性研究が行われてきたが、THC の多彩な作用発現を説明できる機構の詳細は、完全には解明されていなかった。1990 年に Matsuda ら⁴⁾ によって偶然にカンナビノイドが結合する受容体タンパク質 (CB₁受容体) の cDNA がクローニングされ、また、その後受容体に結合

する内因性のリガンドとして、anandamide⁵⁾および 2-arachidonoylglycerol⁶⁾ が発見された (Fig. 2)。現在までに、カンナビノイド受容体としては、CB₁ および CB₂ 受容体の 2 種が見いだされており、THC の多彩な作用の多くがこれら受容体を介して発現することが明らかになっている。また、数多くの受容体アゴニストやアンタゴニストが合成されている (Fig. 3)。これらの中には、構造がフィトカンナビノイド (phytocannabinoids、大麻草に含有されるもの) とは全く異なるものが含まれている。受容体発見以降は、フィトカンナビノイドとの構造類似性には関係なく、化学的に合成された物質で、カンナビノイド受容体に結合するものが合成カンナビノイドと一般的に呼称されている。合成カンナビノイドは、1930～1980 年代に創薬を指向した構造活性相関の研究において、膨大な数の THC を基本構造とするものが報告されている。しかし、これらが乱用されることはほとんどなかった。

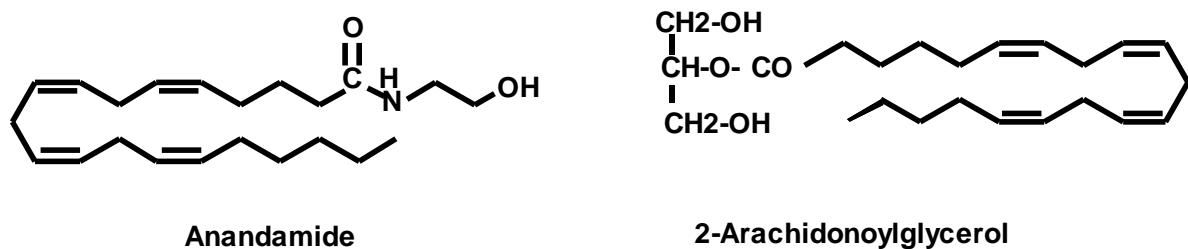
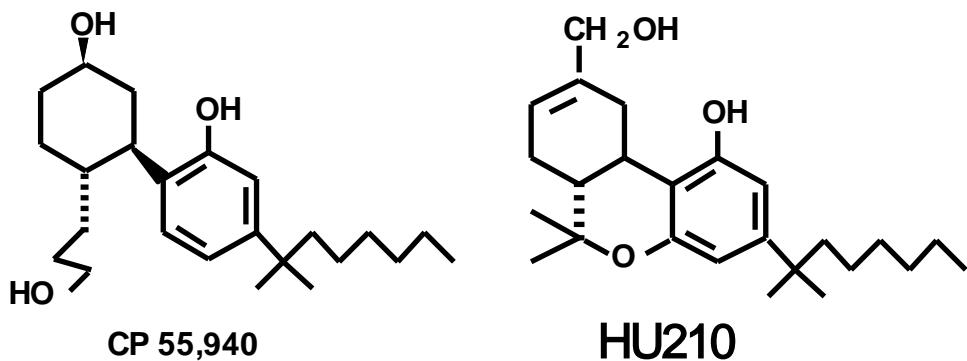


Fig. 2 2 種の内因性カンナビノイドの構造

(a) CB₁受容体アゴニスト



(b) CB₁受容体アンタゴニスト（インバースアゴニスト）

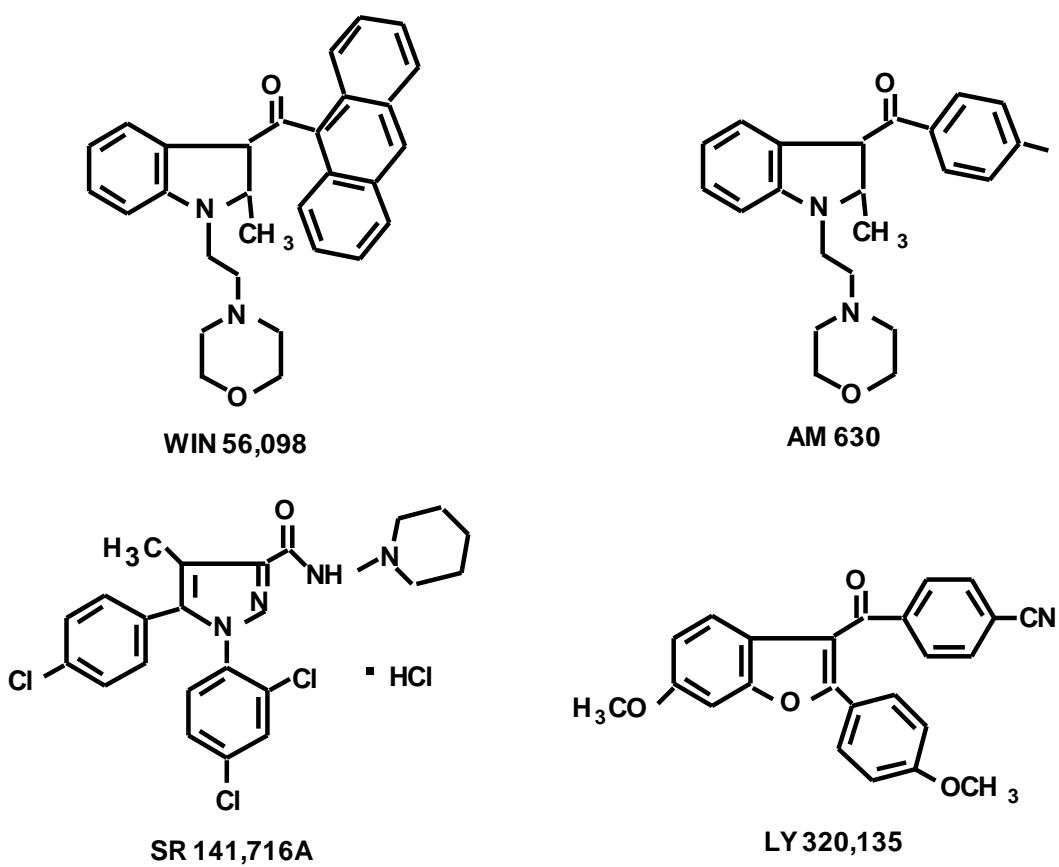


Fig. 3 CB₁受容体に結合する各種合成カンナビノイドの構造

4. 危険ドラッグ（乱用薬物）としての合成カンナビノイド

現在、危険ドラッグの多くは、指定薬物として法規制の対象になっている。

「指定薬物制度」は、2007年4月より、脱法ドラッグ、合法ドラッグ、脱法ハーブなど様々な呼称が付けられ、インターネット等を介して販売され、健康被害が散見され、社会問題化していた違法ドラッグを規制するため、厚生労働大臣が特定の物質を指定する新たな法制度である。最初は、31物質および1植物が対象であった。ただし、この中に合成カンナビノイドは1物質も含まれていなかった。合成カンナビノイドが最初に指定されたのは、2009年10月であり、それ以降、次々とデザイナードラッグとしての合成カンナビノイドが指定され、2013年2月には、包括指定の対象となった。

包括指定の対象となった合成カンナビノイドは、主にJWH-numberで表される一連の化合物群で⁷⁾、強力なカンナビノイド受容体アゴニストのWIN-55,212 (aminoalkylindole誘導体) の構造の一部（インドール）を基本骨格とするものである (Fig. 3)。この他にもindazole誘導体も知られているが、いずれもフィトカンナビノイドを基本骨格とする合成カンナビノイドに比較して合成が容易であり、かつ、置換する官能基の組み合わせにより多種の化学物質が同様な方法で合成可能である。JWH化合物は、2005年頃より、EU諸国や米国において乱用が確認され始めたSpiceやK2などの商品名のハーブ製品から検出されるようになった。

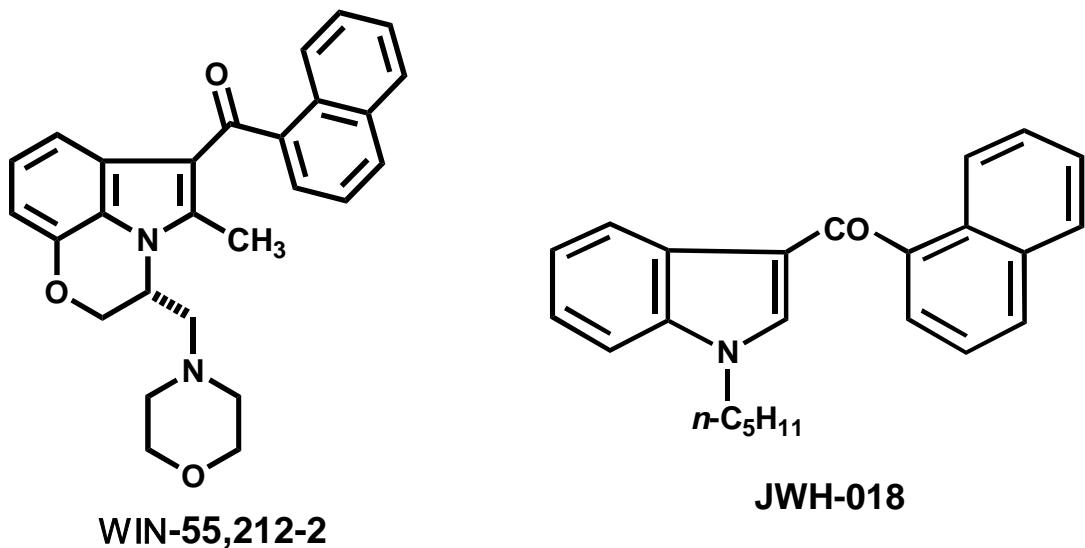


Fig. 4 WIN 55,212-2 および JWH-018 の構造

5. おわりに

ネット社会が進むにつれて、過去には一部の専門研究者のみが占有した科学的情報が、考えられない容易さで検索され、瞬時に世界中に拡散する社会になってきている。今後も、需要がある限り次々と新たなデザイナードラッグが乱用薬物として出現するものと考えられる。これら化学物質は医薬品とは異なり、安全性や均一性は全く保証されていないものであ

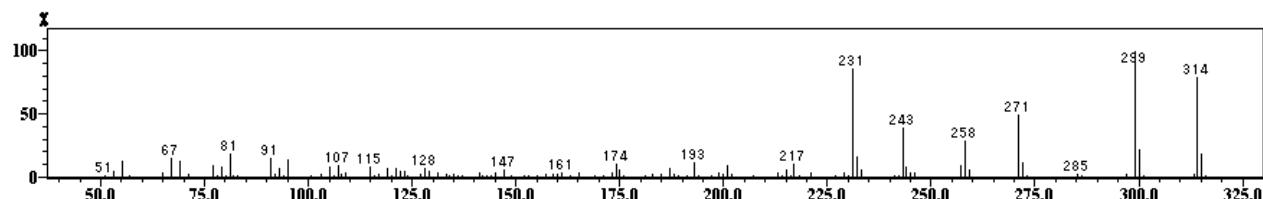
る。健康被害を未然に防止するためには、注意喚起や取締強化のみならず、より有効な施策が望まれる。

5. 参考文献

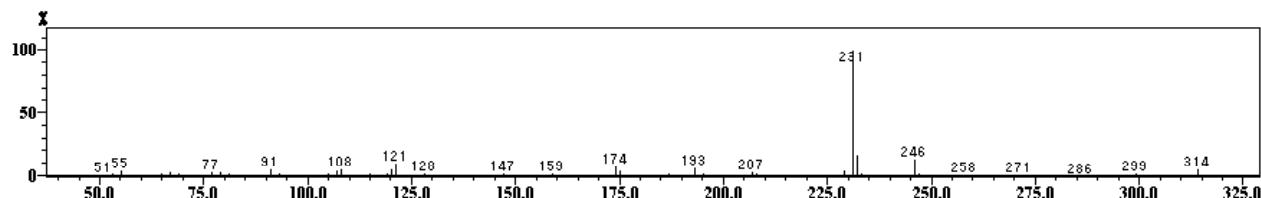
- 1) G, Chesher, *Med. J. Australia*, **153**, 157-161 (1990).
- 2) G.L. Sternbach and J. Varon, *Postgraduate Med.*, **91**, 169-176 (1992).
- 3) R. Mechoulam and Y. Gaoni, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **25**, 175-213 (1967).
- 4) L.A. Matsuda, S.J. Lolait, M.J. Brownstein, A.C. Young and T.I. Bonner, *Nature*, **346**, 561-564 (1990).
- 5) W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Ettinger and R. Mechoulam, *Science*, **258**, 1946-1949 (1992).
- 6) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, S. Nakane, A. Shinoda, K. Itoh, A. Yamashita and K. Waku, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **215**, 89-97 (1995); R. Mechoulam, S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N.E. Kaminski, A.R. Schatz, A. Gopher, S. Amlog, B.R. Martin, D. R. Compton, R.G. Pertwee G. Griffin, M. Bayewitch, J. Barg and Z. Vogel, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 85-90 (1995).
- 7) J.W. Huffman, D. Dai, B.R. Martin, and D.R. Compton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 563- 566 (1994); J.W. Huffman, R. Mabon, M.J. Wu, J. Lu, R. Hart, D.P. Hurst, P.H. Reggio, J.L. Wiley and B.R. Martin, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 539-549 (2003).

参考 Mass Spectra:

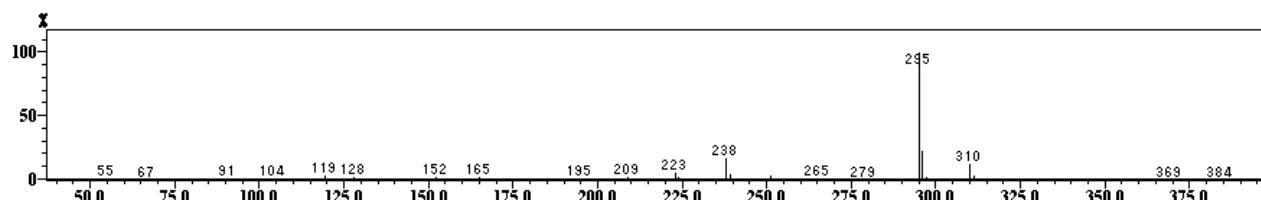
(Δ^9 -THC)



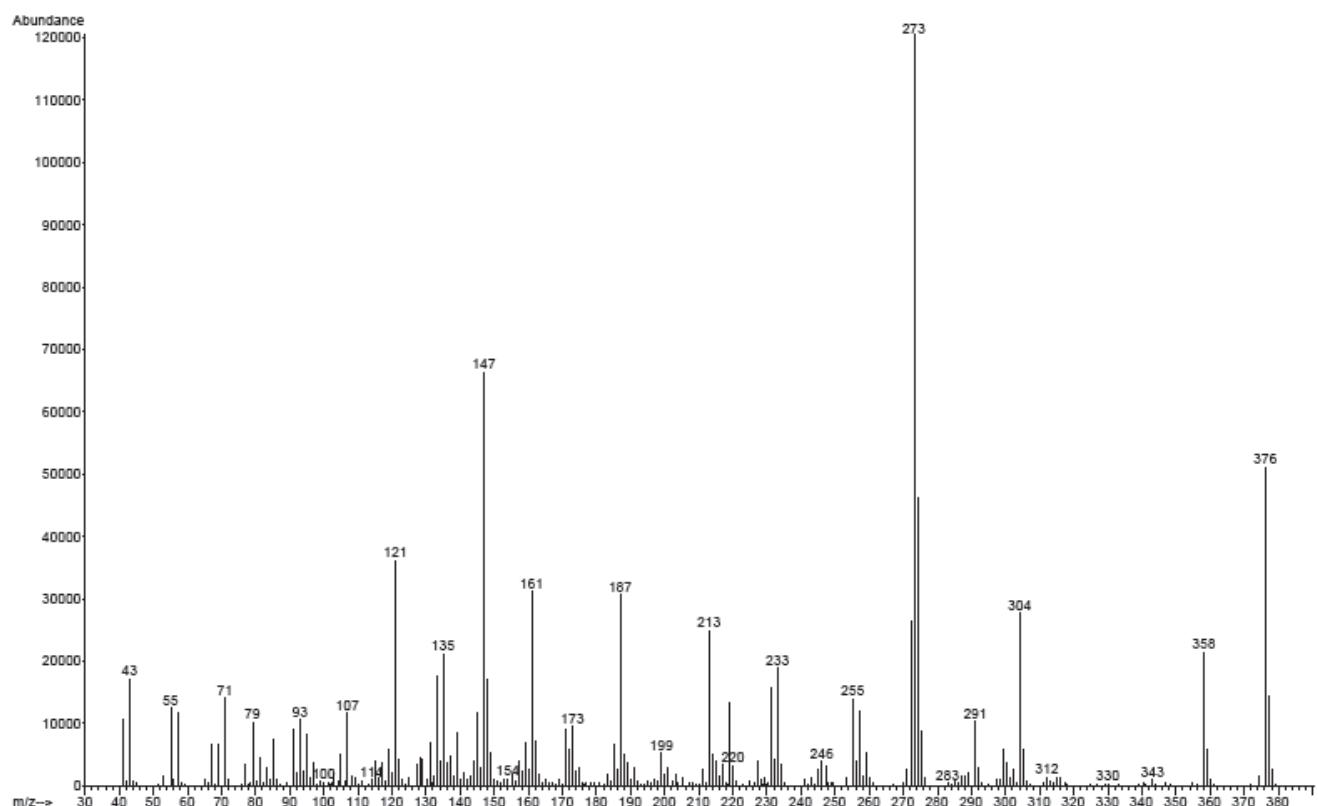
(CBD)



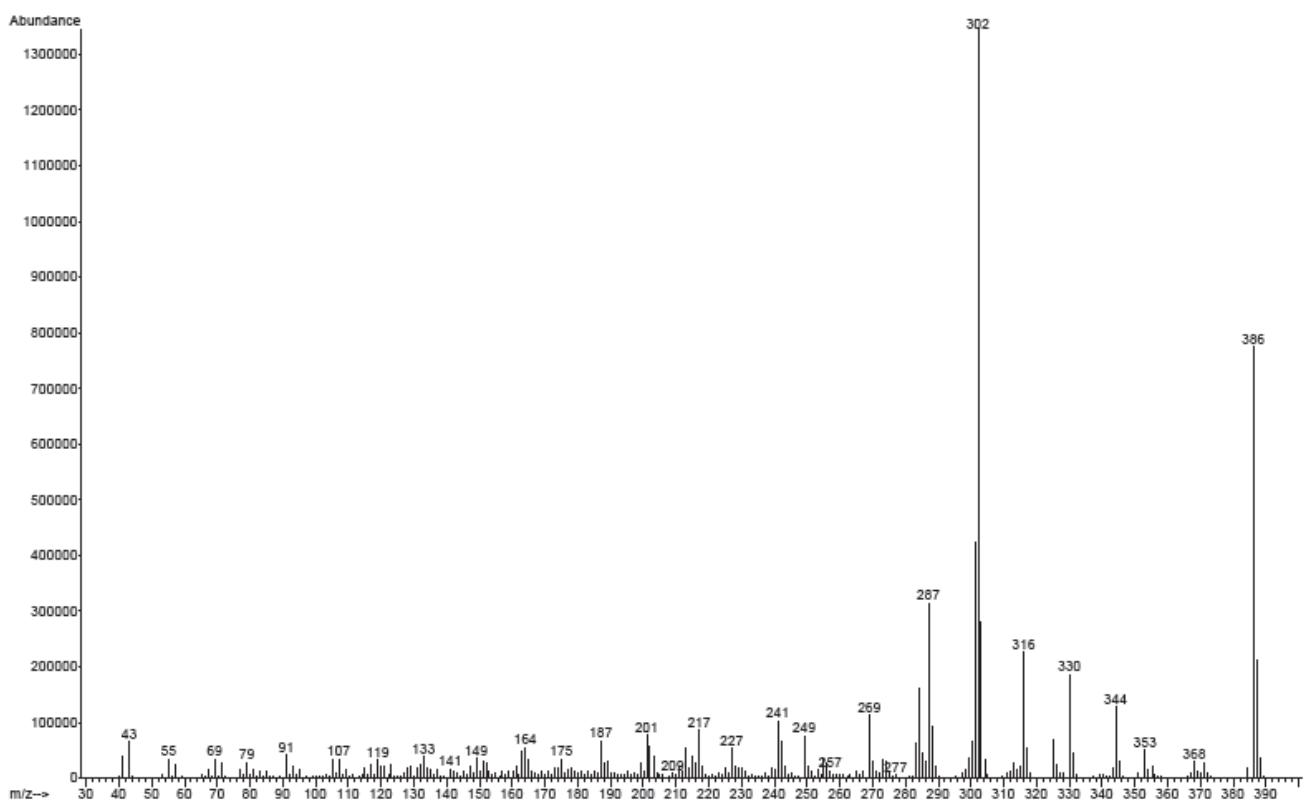
(CBN)



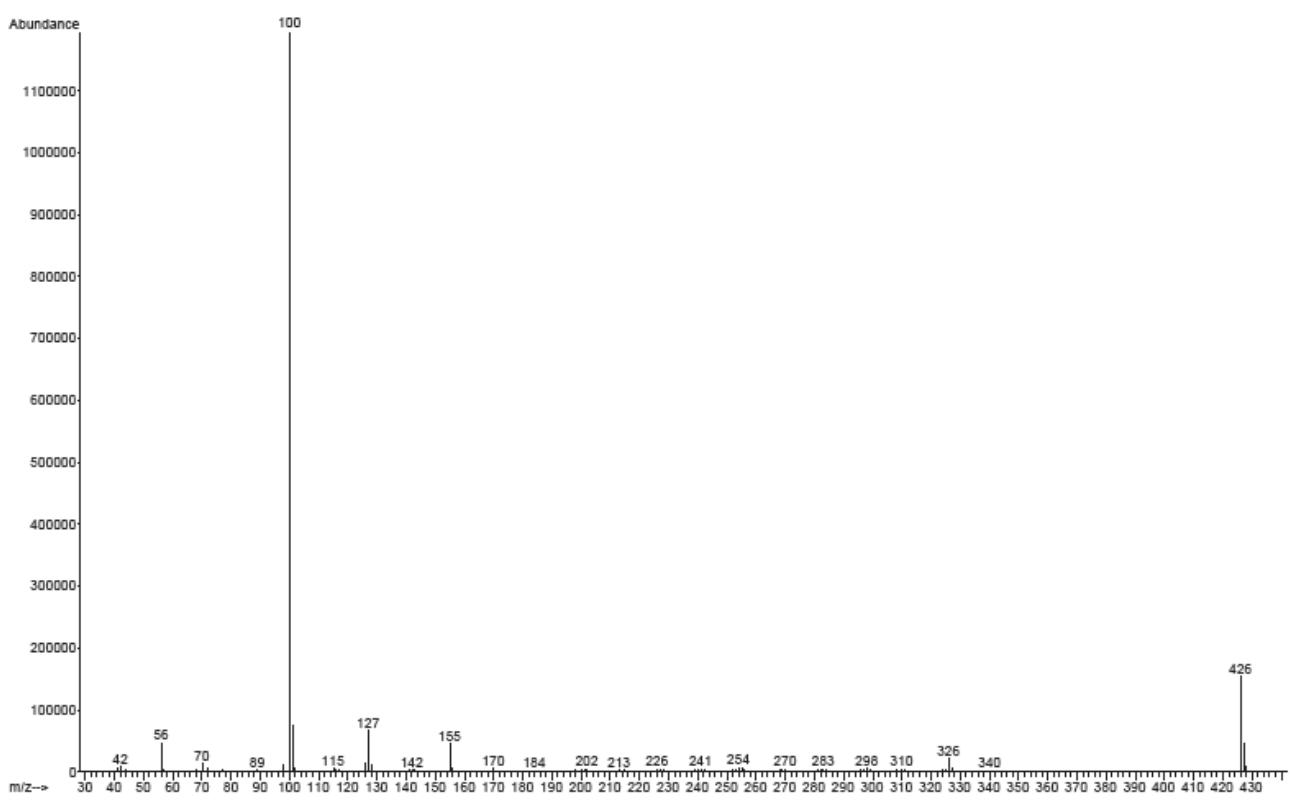
(CP-55,940)



(HU-210)



(WIN-55,212-2)



(JWH-018)

