

## 違法ドラッグによる危害の未然防止に関する研究

高橋 省，森 謙一郎，大橋 則雄，長嶋 真知子，中嶋 順一，高橋 美佐子，鈴木 仁，  
瀬戸 隆子，荒金 眞佐子，吉澤 政夫，蓑輪 佳子，門井 秀郎，守安 貴子，岸本 清子，  
荻野 周三，野中 良一，福森 信隆，中川 好男，田山 邦昭

### **Studies on Preventing Harm from the Sale and Use of Illegal Drugs**

Osamu TAKAHASHI, Ken'ichiro MORI, Norio OHASHI, Machiko NAGASHIMA, Junichi NAKAJIMA,  
Misako TAKAHASHI, Jin SUZUKI, Takako SETO, Masako ARAGANE, Masao YOSHIZAWA,  
Keiko MINOWA, Hideo KADOI, Takako MORIYASU, Kiyoko KISHIMOTO, Shuzo OGINO,  
Ryoichi NONAKA, Nobutaka FUKUMORI, Yoshio NAKAGAWA and Kuniaki TAYAMA

## 違法ドラッグによる危害の未然防止に関する研究

高橋 省\*, 森 謙一郎\*\*, 大橋 則雄\*, 長嶋 真知子\*\*, 中嶋 順一\*\*, 高橋 美佐子\*\*, 鈴木 仁\*\*, 瀬戸隆子\*\*, 荒金 眞佐子\*\*, 吉澤政夫\*\*, 蓑輪 佳子\*\*, 門井 秀郎\*\*, 守安 貴子\*\*, 岸本 清子\*\*, 荻野 周三\*\*, 野中 良一\*, 福森 信隆\*, 中川 好男\*, 田山 邦昭\*

違法ドラッグの含有成分探索及び生体影響評価を実施し、以下の成果が得られた。ケミカル系違法ドラッグの系統分析法を開発し試買製品から新規薬物を検出した。尿中ドラッグの分析法を確立し乱用者尿への適用を開始した。実験動物に対する神経行動毒性から違法ドラッグの生体影響評価法を確立するとともに、神経系、肝臓及び精子への毒性及び作用機序を解明した。科学データは知事指定薬物指定の基礎資料となった。さらに植物系違法ドラッグの鑑定法を確立した。

**キーワード：**薬物濫用，違法ドラッグ，ケミカル系違法ドラッグ，植物系違法ドラッグ，知事指定薬物，薬事法指定薬物，麻薬，流通実態，生体影響，中枢神経作用

## 違法ドラッグの規制の経緯

違法ドラッグは、当初、マスコミや販売側の呼称である「合法ドラッグ」の名で流通していた。東京都衛生局薬務部は薬事監視業務の一環として、平成8年から「合法ドラッグ」の実態調査を実施し、東京都立衛生研究所理化学部医薬品研究科（現東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科）において成分分析を行ってきた<sup>1-6)</sup>。初期の分析目的は「合法ドラッグ」中の成分の検出であったが、実際に分析すると麻薬等の化学構造を一部変え法律の網の目を潜り抜けた薬物が多く含まれていることが判明した。東京都は、平成11年「合法ドラッグ」という表現が不適切であるため「脱法ドラッグ」という呼び名を使用するようになった<sup>1)</sup>。

平成14年から平成17年にかけて「脱法ドラッグ」を原因とする中毒事故、事件が発生し社会問題化してきた。東京は繁華街が多く「脱法ドラッグ」の乱用が懸念される為、平成15年6月に「脱法ドラッグ対策検討委員会」を設置して対応策を検討し、平成16年1月に「実効性ある脱法ドラッグ対策のあり方」を提言した。さらに平成16年2月には条例制定に向け「東京都脱法ドラッグ対策取組方針」を策定し、5月には脱法ドラッグについて専門的な見地から安全性の評価を行うため「東京都脱法ドラッグ専門調査委員会」を設置し、条例化に向けた情報を収集した<sup>7-9)</sup>。平成17年第一回都議会定例会に上程し可決後、平成17年4月1日、全国に先がけ「東京都薬物の濫用防止に関する条例」を施行した<sup>10)</sup>。条例では、知事は、都内において現に濫用され、又は濫用されるおそれがある薬物を、薬物情報評価委員会の意見を聴き、知事指定薬物として指定することが出来るとし、薬物の危険性に関する情報調査及び知事への報告機関として知事に付属する「東京都薬物情報評価委員会」を設置した。平成17年度に7成分を知事指定薬物として指

定し、平成18年に2成分を加え、計9成分を知事指定薬物とし、都内での販売等を規制した。厚生省も全国的な脱法ドラッグ対策に取り組み、「脱法ドラッグ」の一部を麻薬に指定するとともに、平成18年に薬事法を改正し<sup>19)</sup>、平成19年4月から指定薬物（知事指定薬物に対して薬事法指定薬物とも呼ぶ）を指定して全国的な規制を行った。この時、厚生労働省では「脱法ドラッグ」に代わり「違法ドラッグ」という語を使うようになっている。

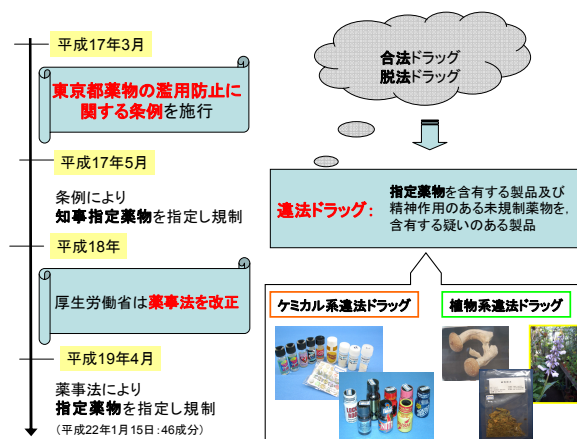


図 1. 違法ドラッグ規制の経緯及びケミカル系違法ドラッグと植物系違法ドラッグ

なお、平成22年1月15日現在の薬事法指定薬物は46成分である<sup>20,21)</sup>（平成22年7月5日に5成分追加）<sup>22)</sup>。知事指定薬物9成分は、平成18年度から平成20年度にかけて、6成分が麻薬に、3成分が薬事法指定薬物に指定されたため条例に基づき失効し、現在は知事指定薬物はないが、必要時に対応する為、条例は現在でも運用されている。

\* 東京都健康安全研究センター環境保健部生体影響研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

\*\* 東京都健康安全研究センター医薬品部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3-24-1

### 研究を企画した理由及び目的

本研究は、麻薬や覚せい剤に類似した薬理作用を持ち、その濫用による健康危害や犯罪の誘発が深刻な社会問題となっている違法ドラッグについて、流通の実態把握と生体影響評価をおこない、さらには規制に向けた取り組みに結びつけることを目的に計画した。なお、平成18年度に研究が発出した時点での課題名は「脱法ドラッグによる危害の未然防止に関する研究」であったが、平成19年度より厚生労働省の用語を受けて、課題名中の「脱法ドラッグ」を「違法ドラッグ」に変更した。「合法ドラッグ」「脱法ドラッグ」「違法ドラッグ」という呼称は、実際には同じものを指している。本報告においては「違法ドラッグ」に統一し、合成化学薬品を主剤としたものは「ケミカル系違法ドラッグ」、植物の葉や、きのこ、サボテンなどを使用したものは「植物系違法ドラッグ」と表現した(図1)。

本研究は、全国に先駆けた「東京都薬物の濫用防止に関する条例」の施行及び知事指定薬物の指定による違法ドラッグの都内での販売等、規制に伴って平成18年度より開始されたもので、研究成果と監視行政が密接に結びついているため、平成20年度にかけて実施した本研究の成果が反映された形で違法ドラッグ規制の強化が行われていった。前述の「違法ドラッグの規制の経緯」は平成18年度以降も含めて述べているので、そこに本研究も深く関わっている。

研究は、違法ドラッグ流通実態の調査、健康被害および濫用実態の調査、生体影響試験、知事指定薬物および薬事法指定薬物の規制のための同定法確立、以上四つの柱からなる。

### 1. 都内における違法ドラッグの流通実態に関する

#### 情報収集

これは試買調査により行われた研究であり、次の二つから成る。

#### 1) 違法ドラッグに含まれるケミカル系薬物の解明に関する研究

薬事監視員が都内の販売店あるいはインターネットで試買した違法ドラッグ製品中の薬物成分を、数種の機器分析法を併用して検出する方法を開発した。開発した方法は以下の通りである。はじめに製品を50%メタノール溶液に溶解後、薄層クロマトグラフィー(TLC)、フォトダイオードアレイ検出器付き高速液体クロマトグラフィー

(LC/PDA)、ガスクロマトグラフィー/質量分析計

(GC/MS)によりスクリーニングする。得られたデータを作成したライブラリーと照合して、既検出薬物か未検出薬物かの確認をする。既検出薬物の場合は、さらにデータを標準品と詳細に比較し、薬物成分を確定する。未検出薬物の場合は、製品から薬物を単離精製して、核磁気共鳴分光法(NMR)や飛行時間型質量分析装置(TOF/MS)を用いて構造を決定する(図2)。

以上の方法により、違法薬物成分が確認された場合は監視業務の根拠となる。また、新規薬物が検出された場合はライブラリーに追加する。この研究は最後に述べる「指定薬物の規制のための同定法の確立」の「1. 知事指定薬物及び大臣指定薬物の化学的評価に関する研究」にも寄与するものである。

東京都健康安全研究センターが国内で初めて検出した薬物の化学構造を図3に示した。平成18年度は9種(2C-C-3, 2C-T-2-OH, N-エチルカチノン, FLEA, MDPV, DOC, 5-HTP, 2-PEA, 亜硝酸2-メチルブチル)、19年度は6種(ALEPH-2, 5-MeO-EIPT, DPPL, bk-MBDB, bk-MDEA, glaucine)、20年度は5種(亜硝酸sec-ブチル, ALEPH-4, DMAA, N-メチル-2FMP, 4FPP)の新規薬物を検出した<sup>23-30)</sup>。この中でbk-MBDB及びFLEAは、その後、麻薬に指定された。これらの化合物は、フェネチルアミン系、トリプタミン系、亜硝酸系など、各々に共通の基本骨格を持ち、一部の構造を組み替えたものが多い。

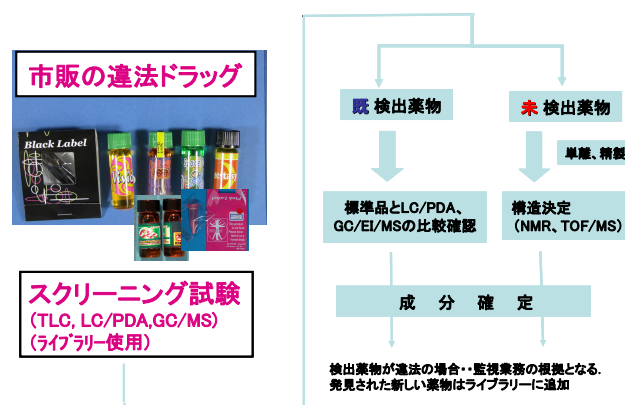


図2. 違法ドラッグの分析法の開発と応用

#### 2) 植物系違法ドラッグに含有される催幻覚成分の解明に関する研究

この研究課題のもとに、1) 植物系違法ドラッグ中の催幻覚成分サルビノリン A の分析、2) 植物系違法ドラッグに添加されている合成薬物の分析、3) 市販製品中の催幻覚成分メスカリン、ジメチルトリプタミン、ミトラギニンの分析、の三つの研究を行った。

##### (1) 植物系違法ドラッグ中の催幻覚成分サルビノリン A の分析<sup>31-33)</sup>

薬事法指定薬物に指定された植物系ドラッグのサルビノリン A は、サルビア デイビノラムに含まれる催幻覚成分である。この薬物を原植物のサルビア デイビノラムから、抽出し単離精製を行い、化学構造を確定して標準品を得た。この標準品を用いて分析法を確立することができた。開発した試験法を使って、市販製品を分析したところ、サルビノリン A が検出された(図4)。この植物系違法ドラッグは、お香のように火を付けて煙を吸い込むことで幻覚作用を得るものがある。微量の吸引で幻覚作用を示すことから、その濫用が懸念される。

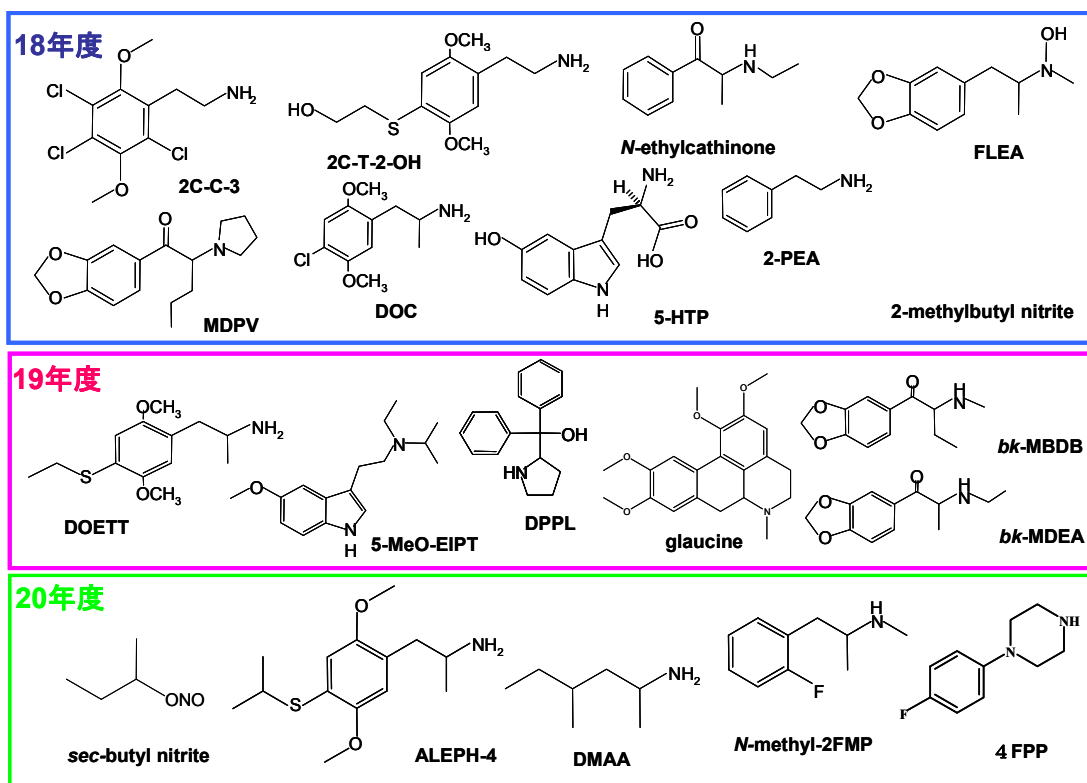


図3. 違法ドラッグから検出された新規薬物の化学構造  
(平成18年4月～平成20年3月)

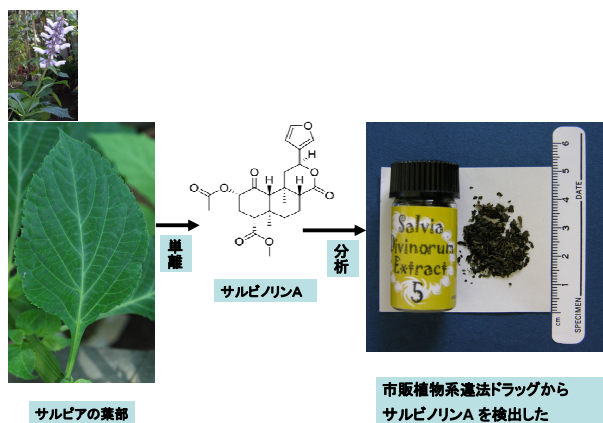


図4. サルビア ディビノラムに含まれる  
催幻覚成分サルビノリンAの分析

## (2) 植物系違法ドラッグに添加されている合成薬物の分析

植物素材に添加される合成薬物の単離精製及び構造解析を行った。さらに、これらを用い分析法の開発を目的として研究を行った。確立した分析法を用いて、市販製品の分析を行った結果、大麻成分テトラヒドロカンナビノールよりも強い薬理作用を有するとされる、合成カンナビノイドが検出された。この結果から、植物に合成薬物を混ぜて製品としている実態が判明した。多種類の製品から合

成カンナビノイドが検出された。添加されていた2種の合成カンナビノイドの化学構造と化学名を図5に示した。平成22年9月24日現在、5種類の合成カンナビノイドが指定薬物として薬事法に指定されている<sup>34)</sup>。

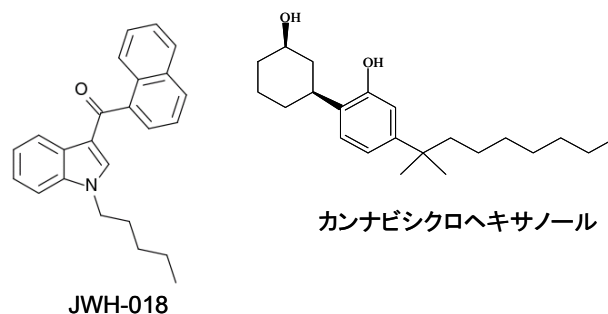


図5. 植物系違法ドラッグに添加されていた  
合成カンナビノイド

## (3) 流通ドラッグ中の催幻覚成分メスカリン、ジメチルトリプタミン、ミトラギニンの分析

市販品として、一般には入手困難な植物由来の再幻覚成分のメスカリン<sup>35)</sup>、ジメチルトリプタミンは原植物から抽出精製して標準品を得た。また、ミトラギニンは市販製品から単離精製して標準品を得た。これらの標準品及び他の標準品を用いて、新たに確立したケイソウ土カラムカートリッジによる効率的抽出法により、市販品180種類を検査

したところ、表1のような催幻覚成分が多数の流通製品から検出され、植物系違法ドラッグの流通実態が明らかとなった。

表1. 市販製品に含まれる植物由来の催幻覚成分

| 催幻覚成分      | 市販品 180 種中の検出数 |
|------------|----------------|
| メスカリン      | 7              |
| ジメチルトリプタミン | 8              |
| ミトラギニン     | 17             |
| ハルミン       | 12             |
| ハルマリン      | 12             |
| スコポラミン     | 1              |
| ヨヒンビン      | 1              |
| ブフォテニン     | 7              |
| エフェドリン類    | 4              |
| ロベリン       | 1              |
| アレコリン      | 1              |
| カバイン       | 1              |

## 2. 都民の違法ドラッグによる健康被害および濫用実態に関する情報収集

尿中の薬物分析により、薬物服用の有無や、使用薬物の種類を速やかに判定するため、ドラッグ濫用者の尿中の薬物分析法を確立することを目的に実施した研究で、次の二つから成る。

### 1) 尿中違法ドラッグの分析に関する研究

精神症状がありながら、市販の薬物検出キットで判別できなかった患者尿からの薬物分析を行った<sup>36)</sup>。GC/MS及びLC/MSによる未規制薬物の服用者の尿、血清などの生体試料における分析条件、方法を検討した。従来、GC/MSやLC/MS分析が困難であった代謝物のN-ヒドロキシル体や、*m*-及び*p*-置換体の構造異性体の分離分析法を確立した。

尿試料からの薬物の抽出は炭酸ナトリウムアルカリ性下、ジクロロメタンにより行った。図6に、分析例(平成17年度)のクロマトグラムを示した。この患者からは現在(平成22年9月24日)麻薬に指定されている3CPP及び5-MeO-DIPT、指定薬物のTMA-6及び5-MeO-MIPTを検出した。これらの分析法により薬物服用の有無や、使用薬物の種類を速やかに判定することができた。

### 2) 尿中薬物検出キットの違法ドラッグへの応用

市販されている尿中薬物検出キットについての応用を検討した。検出キットは麻薬、大麻、覚せい剤及び向精神薬の服用の有無を検出するものである。一方で違法ドラッグ服用者の尿を解析した場合に一部で偽陽性反応を示した。

覚せい剤検出キットを用いた場合、図7に示す6種の指定薬物が反応した。いずれも、覚せい剤アンフェタミン及びメタンフェタミンの部分構造と同様の $\alpha$ -メチルアミンを

含むことから、検出キットはこの部位を認識していることが判明した。すなわち、市販尿中薬物検出キットは一部の指定薬物の検出に応用可能であった。

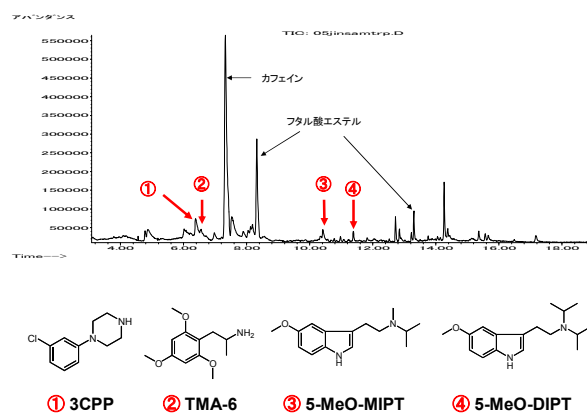


図6. 尿アルカリ抽出物のGC/MSクロマトグラム(分析事例)

しかしながら、新規に検出される未規制薬物は規制薬物の構造異性体が多く、薬物の一部を認識する抗体を使用したキットのみでは生体試料中の薬物の確定が困難である。また規制されると同時に検出がほとんどされなくなることから、1)で確立したクロマトグラフィー法の適用がもっとも現実的である。

これらの研究成果を使用し、東京都福祉保健局薬事監視課、東京都健康安全研究センター及び連携医療機関による東京都薬物乱用対策推進計画の薬物サーベイランス事業として現在進行中である<sup>37)</sup>。

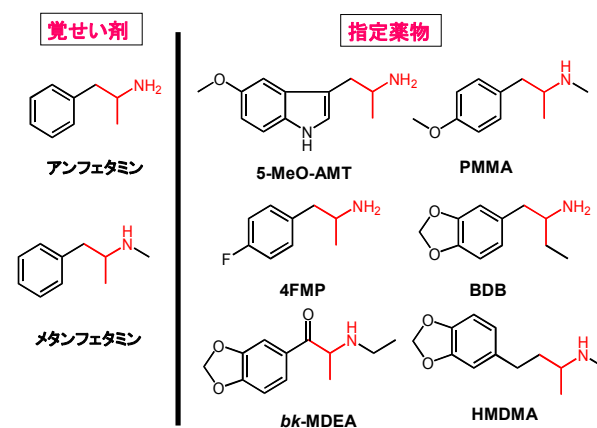


図7. 毒薬物簡易検出キットによる類似構造の検出  
構造式の赤色の部分を認識し、覚せい剤のほかに、6種の指定薬物を検出



### 3. 違法ドラッグの危険性を把握するための生体影響試験

東京都健康安全研究センターにおける「違法ドラッグ」の生体影響試験は平成 17 年度に「神経系に作用を及ぼす化学物質の迅速生体影響評価法の開発」及び「化学物質等のセロトニン神経系を中心とした中枢神経障害検出法の確立」として方法の検討が開始された。

平成 18 年以後からの結果は化学的研究成果とともに「東京都違法ドラッグ専門調査委員会」における知事指定薬物決定のための評価資料として提供された。当センター環境保健部生体影響研究科で構築実施してきたスクリーニング試験法により、マウス行動及び神経症状への影響<sup>38)</sup>、マウス自発運動量への影響、ラット脳シナプトゾームにおける神経伝達物質遊離及び再取り込み等への作用、ラット脳線状体における神経伝達物質濃度への影響<sup>39)</sup>の 4 項目を観察測定している。これらの試験法及び成果については既に総説がある<sup>40)</sup>。

本プロジェクト研究においては、動物実験を含む生体影響試験により、異常行動の誘発ならびに中枢神経系、肝臓機能等への影響を評価したもので、大きく二つの研究に分かれる。前段は、違法ドラッグの主作用による生体反応を検出する試験である。すなわち、違法ドラッグの合成及び販売を企図するものは、その中枢神経系への作用を通じて得られる幻覚や快感を目的としているのであるから、異常行動、中枢神経症状、中枢神経系への作用を観察測定すれば、その薬理作用が検出でき、ひいては違法ドラッグの作用強度も測定できる。当然、主作用に基づく中毒症状も検出できる。それに対して後段は、違法ドラッグの副作用による毒性を検出するものである。全ての器官及び身体機能に及ぼす一般的毒性を問題とするため多岐にわたり、目下、検討中であるが、ここでは、肝臓機能に対する違法ドラッグの影響を中心に記述した。肝臓は摂取された薬物が高濃度で分布し傷害を受けやすい器官である。なお、以上の研究には、動物実験及び試験管内実験という二つの方法が使用されている。動物実験は薬物をマウスに投与しその薬理作用や毒性を観察したもので、その結果からヒトへの薬物の影響を直接的に類推することが出来るという利点を有するが、使用薬物量が多いこと、多数の検体を試験できないこと、実験期間が長いこと、人手を要すること、多数の動物を必要とすること等の欠点がある。他方、試験管内試験は、上述した動物実験の欠点を全て解決しているため、今後は薬物作用のアッセイとしてその方法の開発が更に望まれるところであるが、毒性の量的評価に関しては必ずしも決定的なデータとして取り扱われていない現状がある。

#### 1) 植物系ドラッグによる異常行動及び神経症状<sup>41)</sup>

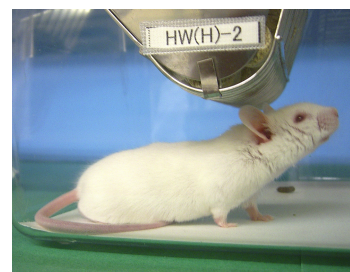
実験動物マウスを用いて植物系ドラッグ成分の生体影響を調べた。神経系に及ぼす作用をマウスの行動や症状を観

察することにより明らかにした。その内容は、試料にはハワイアンウッドローズの市販品を選び、種子を粉碎後、蒸留水により冷蔵庫内で 3 日間低温抽出し、各群 5 匹のマウスに抽出液を 3 日間連続して経口的に投与した (図 8)。



図 8. 市販ハワイアンウッドローズ種子

行動や神経症状の所見を独自に考案した観察得点表に当てはめて得点平均値を求めた。1 以上の値が得られた項目について作用が強いと評価した。その結果、ハワイアンウッドローズ種子投与群において、首振り運動の反復動作や鎮静作用、眼瞼の開裂、外界反応の亢進、痛反応及び払いのけ反射の増強などセロトニン様作用が認められ (図 9)、植物系未規制物質のヒトへの有害性を推察することができた。



頭部首振り運動  
眼瞼開裂  
自発運動抑制  
立毛

| 主な行動・神経症状の平均評価値 |      |      |      |      |      |      |
|-----------------|------|------|------|------|------|------|
|                 | 反復動作 | 外界反応 | 痛反応  | 自発運動 | 払いのけ | 眼瞼   |
| 対照              | 0.5h | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
|                 | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
|                 | 2    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| ハワイアン<br>ウッドローズ | 0.5h | +1.2 | +1.0 | +1.2 | -1.0 | +1.4 |
|                 | 1    | +1.0 | +0.8 | +0.8 | -0.2 | +1.0 |
|                 | 2    | +0.2 | +1.0 | +0.8 | 0    | +1.0 |

図 9. ハワイアンウッドローズ投与マウスの異常行動及び神経症状

#### 2) 違法ドラッグの中枢神経作用<sup>42-44)</sup>

ドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリン等、脳モノアミン作動性神経伝達系に対する違法ドラッグの作用を、試験管内試験法を用いて研究した。本方法により、微量の検体で、その作用強度や作用機構が解明できる。その結果、ドラッグの危険性評価が可能となった。試験法は、神経と神経の繋ぎ目すなわちシナプス間隙において、神経

伝達物質を放出する側である前シナプスへの作用と、神経伝達物質を受け取る側である後シナプスへの作用を測定する、二つより成る。その概略と薬理学的意味を 1) 2) に解説し、違法ドラッグについての試験結果を 3) に述べた。

### (1) 前シナプスへの作用の試験法

ドラッグは中枢神経伝達系の前シナプス（シナプス間隙において神経伝達物質を放出する側の細胞）に作用して、神経伝達物質の再取り込み阻害及び遊離促進を通じ、ドーパミン、セロトニン、ノルエピネフリン等のモノアミン神経伝達物質の量を増大させ、その結果、覚醒、快感、幻覚などの精神症状を出現させることが分かっている（図 10）。違法ドラッグによる、この神経伝達物質の再取り込み阻害及び遊離促進作用について、ラット脳から調製したシナプス画分を用いて評価した。

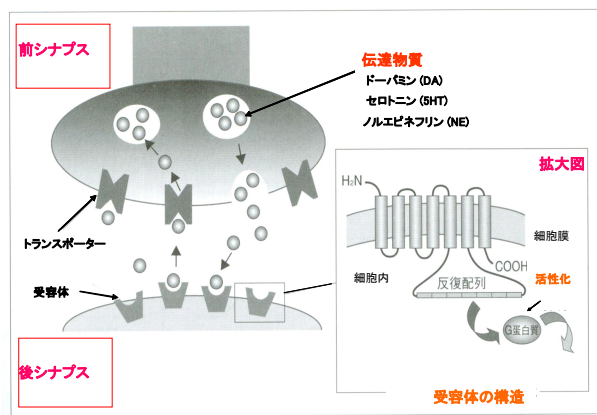


図 10. シナプスの模式図

### (2) 後シナプスへの作用の試験法

ドラッグは、前述のように前シナプスに作用すると同時に、後シナプス（シナプス間隙において神経伝達物質を受け取る側の細胞）の受容体にも結合し、その結果、覚醒、

快感、幻覚など同様の精神症状を出現させることが分かっている（図 10）。違法ドラッグが受容体に結合するか否かについて、ラット脳シナプス画分を用いて調べた。受容体への結合が起ると、G タンパク質が活性化されるので、それを指標とした。幾種類もの受容体のうち、作用の認められたドラッグはいずれもセロトニン受容体を活性化した。

### (3) 違法ドラッグの中枢神経作用についての試験結果

28 種類のドラッグについて、前述の試験を行った。結果の一部を表 2 に示した。陽性対照物質メタンフェタミン等の作用強度と比較することにより違法ドラッグの作用強度が測定でき、その危険性が評価できた。これらの結果は「東京都脱法ドラッグ専門調査委員会」に資料として提出され、規制強化等に活用されている。

### 3) 植物系違法ドラッグの中枢神経系への作用

植物系違法ドラッグ（ダツラシード抽出物及びハルマラ成分）について試験し以下の結果を得た。

(1) チョウセンアサガオ種子ダツラシードの抽出物は、前シナプスにおける神経伝達物質の再取り込み阻害作用を示した。その活性は陽性物質のアトロピン標準品と同等であった。

(2) 一方、毒草ハルマラの成分であるハルミン及びハルマリンは、神経伝達物質の前シナプスにおける再取り込み及び遊離促進に対しては、有意な阻害作用を示さなかった。そこで、神経伝達物質を酸化して不活性化する酵素であるモノアミンオキシダーゼ(MAO)への作用を測定したところ、ハルミン及びハルマリンに、この酵素に対する強い阻害作用を認めた（図 11）。このことより、ハルミン及びハルマリンの中枢作用は、神経伝達物質の分解阻害を通じて惹起されることが示唆された。以上のように前シナプス画分を用いる 1) の方法及び MAO 阻害活性測定により植物系ドラッグの試験法が確立できた。

表 2. 違法ドラッグのシナプスへの影響

|            | 前シナプス  |      | 後シナプス |
|------------|--------|------|-------|
|            | 取り込み阻害 | 遊離促進 |       |
| MDMA       | ++     | ++   | -     |
| MBDB       | ++     | ++   | -     |
| メチロン       | ++     | ++   | -     |
| 2C-C       | +      | +    | ++    |
| AMT        | ++     | ++   | +     |
| 5-MeO-DMT  | +      | -    | ++    |
| 5-MeO-DALT | -      | -    | ++    |
| 3CPP       | ++     | ++   | +     |
| メタンフェタミン   | ++     | ++   | -     |
| (陽性対照)     |        |      |       |

++: 非常に強い作用

+: 強い作用

-: 作用しない

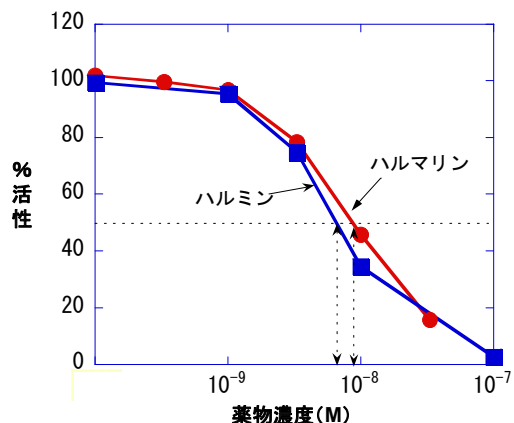


図 11. ハルミン及びハルマリンのモノアミンオキシダーゼ阻害作用

#### 4) 違法ドラッグの中枢神経系への作用機序に関する研究

近年, 定量的オートラジオグラフィ法により, ラット脳内における, セロトニン (5-HT) 様物質で活性化される部位を視覚化することが出来るようになり, 図 12 に示すような画像が観察できた. この方法により, 違法ドラッグが作用する神経回路の特定及び作用機序を推定することが可能となった. 現在, 違法ドラッグによる作用を検討中である.

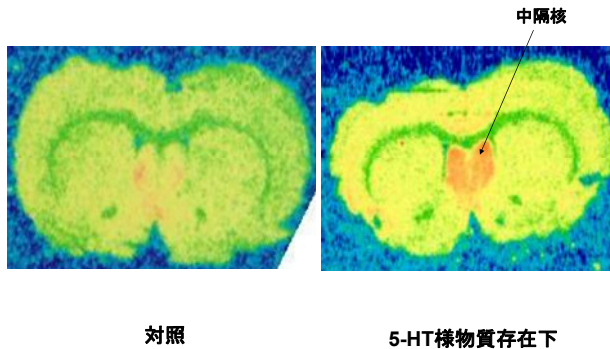


図 12. セロトニン様物質で活性化される脳部位

#### 5) その他の神経化学的研究

片側パーキンソン病マウスによる違法ドラッグ生体影響試験法の検討, 脳内局所微量透析法及び高速液体クロマトグラフィーを用いた脳内カテコールアミン類の定量等の基礎的研究も行われている<sup>45, 46)</sup>.

#### 6) 違法ドラッグの肝機能に及ぼす影響<sup>47)</sup>

ラット肝臓より調製した遊離肝細胞を使用して違法ドラッグの毒性を試験した研究である. 遊離肝細胞は, 肝臓を磨り潰して分画したセルフリースシステム (無細胞実験系) と違って, 肝臓組織の性質をそのまま有しているとされ, 動物実験に近似した結果が得られるという特徴がある上, 動物をたくさん使用しないで済む.

メチレンジオキシ系の合成麻薬である MDMA は, 世界的に濫用されている薬物であり, 日本においては合成麻薬として規制されている. ヒトにおいて, MDMA の濫用は脳神経障害をおこすと共に, 肝障害を誘発することも報告されている. そこで, 薬物の代謝・解毒器官である肝臓に及ぼす違法ドラッグの毒性を調べ, MDMA などの薬物濫用による肝障害の機序をラット遊離肝細胞で明らかにすることを目的として, ラット肝臓より調製した遊離肝細胞に MDMA 及び関連薬物であるメチロン, MBDB, BDB 等の薬物を曝露したのち, 細胞傷害を形態学的及び生化学的に調べた. またラット肝臓より調製したミトコンドリアの膜透過性, 酸素消費に及ぼす薬物の影響も調べた (図 13).

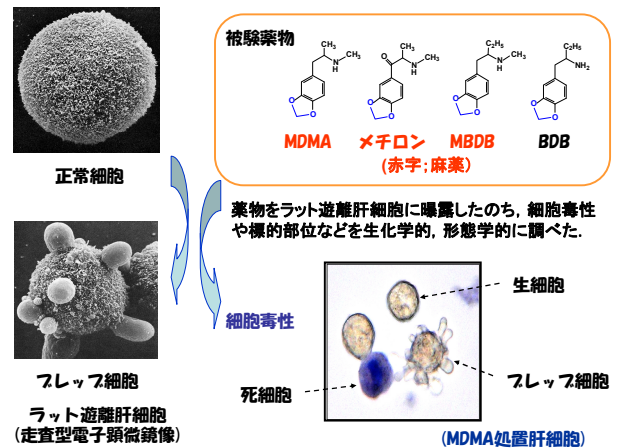


図 13. ラット遊離肝細胞に対する MDMA, メチロン, MBDB, BDB 等の作用

結果は以下の通りである.

(1) 使用薬物は全て, 曝露濃度 (0-4 mM) 及び培養時間 (0-3 時間) に比例して, 細胞毒性が認められ, 細胞膜のブレップ形成 (図 13) や ATP レベルの低下を伴っていた. 毒性は MBDB > BDB > MDMA > メチロンの順に強かった.

(2) MDMA 及び関連薬物は, ミトコンドリア膜の透過性の亢進, 膜電位の低下, 酸化的リン酸化の阻害などを介して, ATP 産生の抑制さらには細胞死を誘導した.

(3) 細胞毒性に関連して, 還元型グルタチオンの減少, 脂質過酸化の亢進, 活性酸素種の産生などが認められ, 薬物により酸化ストレスが誘導された.

(4) MBDB や MDMA を曝露した肝細胞を細胞ゲル電気泳動で観察したところ, DNA の断片化 (損傷) がみられ, 核への影響が認められた (図 14).

以上の結果より, これら薬物はラット肝細胞に対して毒性を示し, その発現にミトコンドリアの機能障害や酸化ストレスの関与が示唆された.

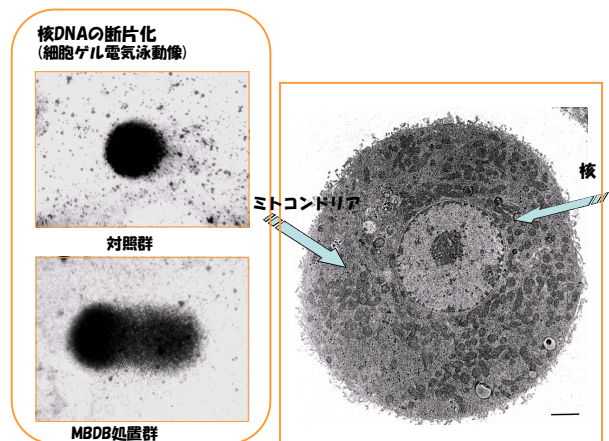


図 14. MBDB 及び MDMA を曝露した DNA の断片化と核の損傷



## 7) 違法ドラッグの一般毒性

22 種類の麻薬及び違法ドラッグを短期投与したマウスにおける肝臓及び腎臓の組織病理学的変化を観察した当研究センターの報告もある<sup>48)</sup>。また、違法ドラッグの雄性生殖機能に及ぼす影響についても、研究法の確立<sup>49)</sup>より始めて目下研究中であり、違法ドラッグが雄性生殖系にも大きく影響する可能性が示唆されている。

## 4. 薬事法指定薬物の規制のための同定法の確立

ケミカル系違法ドラッグおよび植物系違法ドラッグの規制に必要な化学的データの収集と鑑別技術に関する研究である。

### 1) 知事指定薬物及び薬事法指定薬物の化学的評価に関する研究

指定薬物ならびに既知薬物の化学的性質を明らかにし、違法ドラッグに含まれる薬物成分の迅速検出法を確立した<sup>9-16, 23, 24, 27-30)</sup>。

#### (1) 指定薬物及び既知薬物分析データのデータベース化

薬事法指定薬物ならびに検出薬物について、分析データを得るために必要な標準品は次のものを用いた。市販標準品試薬、入手困難な薬物 (MIPT, 5-MeO-DET 等) は合成, あるいは製品から単離精製して化学構造を確認後標準品とした。これらの標準品について LC/MS, LC/PDA, GC/MS, TLC 及び NMR のデータを収集しこれをデータベース化した。その内容は薬事法指定薬物 51 成分 (平成 22 年 9 月 24 日現在) のうち、亜硝酸系薬物は 6 成分及びその他の薬物は 36 成分 (フェネチルアミン系 17 成分, トリプタミン系 13 成分, ピペラジン系 4 成分, その他 2 成分) である。また, 新規検出薬物の各種測定データも機器毎にライブラリー化し, データベースとして整備している<sup>50)</sup>。

#### (2) 市販製品の分析法

分析システムを図 15 に示した。亜硝酸系薬物は, その特異臭により識別可能である。次いで, GC/MS による分析を行い, そのデータより, 今回作成したライブラリー検索を行う。このライブラリーには, 指定薬物のほか約 100 種の薬物が登録されている。さらに, NMR, GC/MS を標準品と比較することにより同定する。亜硝酸系以外の薬物は, LC/PDA, GC/MS 及び TLC により, データベースと比較, 同定する。LC/PDA のライブラリーには, 指定薬物のほか約 250 種の薬物が登録されていて, LC の保持時間及び紫外吸収スペクトルの形状, さらに, 濃度の調整による再検索等を行い比較決定する。TLC のデータによる検索には, 相対移動距離 (Rf 値) の比較のほか, UV 照射, ドラージェンドルフ試薬による呈色, ニンヒドリン試薬による呈色の比較を行う。これらの方法で同定が不可能の場合は LC/MS により同定する。また, 必要があれば誘導体を作成した上で GC/MS を行い, 分離同定

する。もし, 指定薬物以外の新規薬物と疑われるものが検出された場合は, 別途単離精製後, 構造解析を行う。

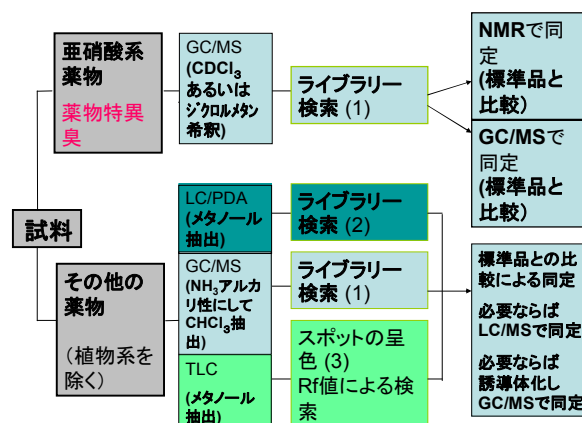


図 15. 指定薬物ならびに既知薬物の分析システム

- (1) GC/MS のライブラリーには, 指定薬物のほか約 100 種の薬物が登録されている。
- (2) LC/PDA のライブラリーには, 指定薬物のほか約 250 種の薬物が登録されている。
- (3) スポットの検出には, UV 照射, ドラージェンドルフ試薬, ニンヒドリン試薬等を用いる。

### (3) データベース及び分析システムの活用

以上の研究成果は薬物取締業務に広く活用されている。

## 2) 違法ドラッグとして使用される植物の鑑定と規制に関する研究

### (1) アサ種子発芽能力確認法の開発<sup>51, 52)</sup>

大麻の不正栽培が社会問題となり, 警察からの, アサ (大麻) 種子の鑑別及びその発芽力有無の鑑定依頼検査が増加しているため, 迅速なアサ種子の発芽能力確認法について検討した。その結果, アサ種子の胚を 40 °C, 10 分間, 水に漬けることで子葉が 30 度以上に開くことを見出し, 従来 7 日前後かかっていた発芽能力検査日数を 1 時間以内に短縮する方法を開発した (図 16)。このことで鑑定作業の大幅な迅速化を図ることが可能となった。

### (2) 植物系ドラッグの鑑別マニュアル作成

現在, 植物系違法ドラッグの流通が多くなっている。そこで, 植物系違法ドラッグの市場調査・栽培研究を行なうとともに, 原植物の鑑別を行なうためのマニュアル作成に取り組んだ。

その結果, 薬事法指定薬物であるサルビア ディビノラムの栽培に成功するとともに, 表面上の毛状突起と腺状突起を確認すること等による鑑別方法を確立した (図 17)。

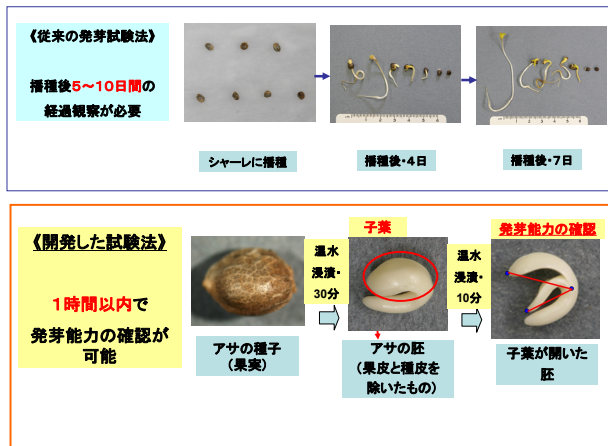


図 16. アサ（大麻）種子の迅速発芽能力試験法

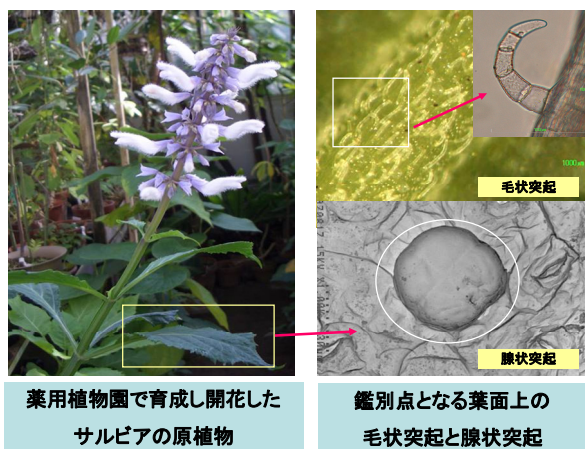


図 17. サルビア ディビノラムの鑑別

## ま と め

1. ケミカル系違法ドラッグの LC/PDA, GC/MS 及び NMR を組み合わせた系統分析法を開発し、市販製品に適用して平成 18~20 年度中に計 20 種の新規薬物を検出した。

2. GC/MS と LC/MS による尿中違法ドラッグの分析法を確立し、救急搬送された薬物濫用が疑われる患者尿検体への適用を開始した。

3. 実験動物の行動や神経症状から違法ドラッグによる生体影響を評価する方法を確立した。また、新たに開発した手法等を用いて、違法ドラッグの精子障害性や細胞毒性さらには神経伝達系への影響を確認し、その作用機序の一端を解明した。

なお、本研究において、麻薬及び覚せい剤は、取り扱い責任者である佐藤かな子精度管理副室長の管理下で使用した。

4. 以上の成果と併せ、ケミカル系違法ドラッグについて収集した化学データ及び機器分析データを、東京都脱法ドラッグ情報評価委員会へ化合物の同定等の基礎資料として提供し、9 成分を知事指定薬物とし、新たな規制に

結びつけた。

5. 大麻種子の鑑別やその発芽能力の迅速確認法の開発をはじめ、植物系違法ドラッグ対策を進める上で重要な鑑別・鑑定技法を確立した。

## 文 献

- 1) 宮武ノリエ, 安田一郎, 三宅啓文, 他: 東京衛研年報, **51**, 29-33, 2000.
- 2) 高橋美佐子, 三宅啓文, 長嶋真知子, 他: 東京健安研セ年報, **54**, 51-55, 2003.
- 3) 奥本千代子, 塩田寛子, 瀬戸隆子, 他: 東京健安研セ年報, **54**, 84-87, 2003.
- 4) 福田達夫, 高橋美佐子, 荒金真佐子, 他: 東京健安研セ年報, **55**, 61-66, 2004.
- 5) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研セ年報, **55**, 67-71, 2004.
- 6) 宮武ノリエ, 三宅啓文, 長嶋真知子, 他: 薬学雑誌, **124**, 333-339, 2004.
- 7) 東京都: 主要事業の進行状況報告書(平成 17 年度前), <http://www.metro.tokyo.jp/POLICY/JOHO/JOHO/SHOUSAI/e9fav107.htm> (2010 年 6 月 23 日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある)
- 8) 東京都福祉保健局: 平成 16 年度東京都薬事審議会資料. I. 東京都脱法ドラッグ対策取組方針(平成 16 年 2 月 25 日策定), [http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/kenkou\\_anzen/shingikai/kakoshingikai/shingikai160830/files/siryo160830.pdf](http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/kenkou_anzen/shingikai/kakoshingikai/shingikai160830/files/siryo160830.pdf) (2010 年 6 月 23 日現在, なお本 URL は変更または抹消の可能性がある)
- 9) 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 長嶋真知子, 他: 東京健安研セ年報, **56**, 75-80, 2005.
- 10) 東京都薬物の濫用防止に関する条例 平成 17 年 3 月 31 日 条例第 67 号
- 11) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研セ年報, **56**, 59-64, 2005.
- 12) 高橋美佐子, 鈴木 仁, 長嶋真知子, 他: 東京健安研セ年報, **56**, 65-68, 2005.
- 13) 鈴木 仁, 瀬戸隆子, 長嶋真知子, 他: 東京健安研セ年報, **56**, 69-74, 2005.
- 14) 長嶋真知子, 瀬戸隆子, 高橋美佐子, 他: 東京健安研セ年報, **57**, 109-113, 2006.
- 15) 鈴木 仁, 高橋美佐子, 瀬戸隆子, 他: 東京健安研セ年報, **57**, 115-120, 2006.
- 16) 高橋美佐子, 鈴木 仁, 長嶋真知子, 他: 東京健安研セ年報, **57**, 105-108, 2006.
- 17) 浜野朋子, 塩田寛子, 中嶋順一, 他: 東京健安研セ年報, **57**, 121-126, 2006.
- 18) 安田一郎: 東京健安研セ年報, **58**, 37-45, 2007.
- 19) 法律第六十九号(平成十八年)薬事法の一部を改正する法律

- 20) 厚生労働省：指定薬物一覧，  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/yakubuturanyou/scheduled-drug/list.html> (2010年6月23日現在，なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 21) 東京都福祉保健局：薬事法指定薬物及び知事指定薬物，  
[http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/iyaku/d\\_taisaku/chousa/index.html](http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/iyaku/d_taisaku/chousa/index.html) (2010年6月23日現在，なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 22) 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課：「薬事法第二条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の四に規定する医療等の用途を定める省令」の一部を改正する省令案の概要（平成22年7月5日）
- 23) 高橋美佐子，鈴木 仁，長嶋真知子，他：東京健安研セ年報，**58**, 83-87, 2007.
- 24) 長嶋真知子，瀬戸隆子，高橋美佐子，他：東京健安研セ年報，**58**, 89-92, 2007.
- 25) Takahashi, M., Nagashima, M., Suzuki, J., *et al.*: J. Health Sci., **54**, 89-96, 2008.
- 26) 安田一郎，高橋美佐子：ぶんせき，**397**, 26-31, 2008.
- 27) 長嶋真知子，瀬戸隆子，高橋美佐子，他：東京健安研セ年報，**59**, 71-77, 2008.
- 28) 鈴木 仁，高橋美佐子，長嶋真知子，他：東京健安研セ年報，**59**, 85-89, 2008.
- 29) 鈴木 仁，高橋美佐子，長嶋真知子，他：化学生物総合管理，**4**, 34-42, 2008.
- 30) 長嶋真知子，高橋美佐子，鈴木 仁，他：東京健安研セ年報，**60**, 81-84, 2009.
- 31) 浜野朋子，塩田寛子，中嶋順一，他：東京健安研セ年報，**57**, 121-126, 2006.
- 32) 東京都福祉保健局：報道発表，平成19年8月7日，  
<http://www.metro.tokyo.jp/INET/OSHIRASE/2007/08/20h884400.htm> (2010年6月23日現在，なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 33) 浜野朋子，塩田寛子，中嶋順一，他：生薬学雑誌，**61**, 1-5, 2007.
- 34) 厚生労働省令第百四十九号 薬事法第2条第十四項に規定する指定薬物及び同法第七十六条の4に規定する医療等の用途を定める省令の一部を改正する省令
- 35) 中嶋順一，荒金眞佐子，浜野朋子，他：東京健安研セ年報，**59**, 91-95, 2008.
- 36) 高橋美佐子，鈴木 仁，長嶋真知子，他：東京健安研セ年報，**57**, 105-108, 2006.
- 37) 東京都薬物乱用対策推進本部：東京都薬物乱用対策推進計画（平成21年2月），  
[http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/kenkou\\_anzen/suishin/keikaku/files/suishinkeikaku.pdf](http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/kenkou/kenkou_anzen/suishin/keikaku/files/suishinkeikaku.pdf) (2010年6月23日現在，なお本URLは変更または抹消の可能性がある)
- 38) 福森信隆，安藤 弘，久保喜一，他：東京健安研セ年報，**58**, 293-297, 2007.
- 39) 不破 達，福森信隆，田中豊人，他：東京健安研セ年報，**58**, 287-292, 2007.
- 40) 佐藤かな子，福森信隆，野中良一，他：東京健安研セ年報，**60**, 21-35, 2009.
- 41) 福森信隆，安藤 弘，久保喜一，他：東京健安研セ年報，**59**, 329-334, 2008.
- 42) Nagai, F., Nonaka, R., Satoh, K., *et al.*: Eur. J. Pharmacol., **559**, 132-137, 2007.
- 43) Nonaka, R., Nagai, F., Ogata, A., *et al.*: Biol. Pharm. Bull., **30**, 2328-2333, 2007.
- 44) 佐藤かな子，野中良一：薬学雑誌，**128**, 1771-1782, 2008.
- 45) 不破 達，児玉 亨，本多芳子，他：東京健安研セ年報，**60**, 275-280, 2009.
- 46) 不破 達，児玉 亨，本多芳子，他：化学生物総合管理，**5**, 62-72, 2009.
- 47) Nakagawa, Y., Suzuki, T., Tayama, S., *et al.*: Arch. Toxicol., **83**, 69-80, 2009.
- 48) 多田幸恵，福森信隆，矢野範男，他：東京健安研セ年報，**59**, 339-345, 2008.
- 49) Tayama, K., Fujita, H., Takahashi, H., *et al.*: Reprod. Toxicol., **22**, 92-101, 2006.
- 50) Takahashi, M., Nagashima, M., Suzuki, J., *et al.*: Talanta, **77**, 1245-1272, 2009.
- 51) 吉澤政夫，荒金眞佐子，福田達男，他：東京都福祉保健医療学会誌，平成17年度，250-251, 2005.
- 52) 吉澤政夫，荒金眞佐子，福田達男，他：東京健安研セ年報，**57**, 127-132, 2006.

**Studies on Preventing Harm from the Sale and Use of Illegal Drugs**

Osamu TAKAHASHI\*, Ken'ichiro MORI\*, Norio OHASHI\*, Machiko NAGASHIMA\*, Junichi NAKAJIMA\*,  
Misako TAKAHASHI\*, Jin SUZUKI\*, Takako SETO\*, Masako ARAGANE\*, Masao YOSHIZAWA\*,  
Keiko MINOWA\*, Hideo KADOI\*, Takako MORIYASU\*, Kiyoko KISHIMOTO\*, Shuzo OGINO\*,  
Ryoichi NONAKA\*, Nobutaka FUKUMORI\*, Yoshio NAKAGAWA\* and Kuniaki TAYAMA\*

Illegal drug distribution and its biological effects were investigated. Systematic analytical methods allowed us to identify new chemicals. Urinary drugs were also analyzed. Estimation methods for human central nervous system effects of illegal drugs from murine neurobehavioral data were established. Synaptic, hepatic, and reproductive toxicities were also studied. Tokyo governor-designated drugs were specified from our studies. Drugs were designated as substances controlled by the Pharmaceutical Affairs Law and narcotics controlled by Narcotic and Psychotropic Drug Control Law of Japan. Psychoactive plant identification methods were also established.

**Keywords:** drug abuse, illegal drugs, psychoactive plants, governor-designated drugs, designated substances controlled by the Pharmaceutical Affairs Law, narcotics, illegal drug distribution, biological effect, central nervous system actions

---

\* Tokyo Metropolitan Institute of Public Health  
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan