

大麻文化科学考¹⁻³⁰
(その26)

渡辺 和人*、宇佐見 則行*、木村 敏行*、山本 郁男**

A Study on the Culture and Sciences of the Cannabis and Marihuana XXVI 1-30

Kazuhito Watanabe*, Noriyuki Usami*, Toshiyuki Kimura* and Ikuo Yamamoto**

大麻文化科学考¹⁻³⁰

(その 26)

渡辺 和人*、宇佐見 則行*、木村 敏行*、山本 郁男**

A Study on the Culture and Sciences of the Cannabis and Marihuana XXVI¹⁻³⁰

Kazuhito Watanabe*, Noriyuki Usami*, Toshiyuki Kimura* and Ikuo Yamamoto**

Received December 1, 2015

Abstract

The dangerous drugs are one of serious social problems in Japan. Among them, the cannabimimetics, which exert marijuana like effects through cannabinoid receptors, are the most popular group of such compounds. This review summarizes the history of the synthetic cannabimimetics distributed as the dangerous drugs.

第 26 章 危険ドラッグ・デザイナードラッグとしての合成カンナビノイド関連化合物

第 1 節 はじめに

近年、乱用される薬物の多様化がさらに加速している。2010 年発刊の本紀要第 21 章²³⁾で危惧したことが、現実となった。2000 年以降、インターネットを介した違法薬物情報の氾濫による薬物乱用を防止する目的として指定薬物制度が 2007 年から施行され、対象薬物は法規制により乱用が抑制されるようになった。しかし、2009 年以降から法規制されている薬物と同様な鎮静、興奮および幻覚作用などを有する構造類似の新規化合物（デザイナードラッグ）を含むハーブ様製品が次々と流通し、それらによる交通事故や健康被害が頻発した (Table 1)。その代表的な違法薬物は、合成カンナビノイド関連化合物 (synthetic cannabimimetics、同義語：

* 薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences

** 前九州保健福祉大学薬学部 Formerly School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

カンナビノイド受容体アゴニスト、synthetic cannabinoid receptor agonists) および覚せい剤関連化合物のカチノン誘導体である。代表的な合成カンナビノイド関連化合物群としては、JWH 化合物 (米国 Clemson 大学の J.W. Huffman らが合成した一連の化合物群) が知られている。これらの次々と登場する違法薬物の規制強化として、2013 年 2 月に合成カンナビノイド関連化合物、さらに 2014 年 1 月および 2015 年 5 月にはカチノン誘導体に対して基本骨格に基づく包括指定による法規制が施行された³¹⁾。また、2007 年の法規制では、規制薬物の輸入、製造、販売もしくは授与の目的での貯蔵または陳列については禁止されていたが、所持や使用については特に規制がなく上述のように指定薬物を含むハーブ製品などの違法ドラッグを安易に入手し、それを摂取することによる危害事例が頻発した³²⁾。そこで、2014 年 4 月より規制薬物の所持、使用、購入、譲り受けを禁止する新たな法規制が施行された。これに違反した場合には、3 年以下の懲役または 300 万円以下の罰金またはこれらが併科されるような法改正がなされた³³⁾。さらに、事の重大さを危惧した厚生労働省と警察庁は、これらネット上等では違法ドラッグ、合法ドラッグ、脱法ハーブなど種々の呼称をされていた薬物の呼称について、2014 年 7 月に危険性を周知する目的で「危険ドラッグ, dangerous drug」に統一した。

本章では、これまでに我が国で乱用が確認されている合成カンナビノイド関連化合物が登場するようになった経緯についてまとめる。

Table 1 危険ドラッグによるものと考えられる救急搬送人員数の推移³⁴⁾

年	2009	2010	2011	2012	2013	2014(1~6月)
救急搬送人員数	30	85	602	1785	1346	621

(消防庁資料による)

第2節 デザイナードラッグ

デザイナードラッグ (designer drug) とは、日本薬学会編の薬物用語解説³⁵⁾によると、「規制薬物である麻薬や覚せい剤の構造の一部を他の官能基に置き換えたものであり、乱用目的で流通している化学物質」とされる。また、Oxford 現代英英辞典³⁶⁾では、「A drug produced artificially, usually one that is illegal」との記載がある。ただし、本来の意味のデザイナードラッグの適切な説明としては、G. Chesher³⁷⁾は「Real designer drugs result from the exhaustive research collaboration between the pharmacologist and the chemist to design compounds that produce a specific, preplanned pharmacological activity which has not been achieved before.」としている。すなわち、本来の意味のデザイナードラッグは、薬理学者と合成化学者が連携した共同研究により、ある特定の有用な薬理作用を目的とした多くの合成化学物質の構造活性相関の研究結果から開発された医薬品候補物質のことである。この意味での 20 世紀において最も卓越したドラッグデザイナーの 1 人が Sir James Black であろう。彼は「カテコールアミン誘導体の構造活性相関の研究」により 1988 年にノーベル医学賞を受賞している。また、最も初期のデザイナードラッグの代表は、モルヒネ誘導体のジアセチルモルヒネ (ヘロイン) であろう (Fig. 1)。ヘロインは、

モルヒネの3位および6位にアセチル基を導入することにより、脂溶性および脳内移行性を高めた化合物であり、1874年に最初に合成された³⁸⁾。1895年に Bayer Pharmaceuticals が医薬品として開発を試みたが、ヘロインはモルヒネより3倍強い薬理効果を有するものの、副作用としての依存性等の毒性がモルヒネよりも約10倍強いことから、医薬品として一時市場に出たがその毒性により市場から撤去された。ヘロインは、現在では最も強力な依存形成薬物として麻薬でも特に厳しく規制されている。本章では、特に危険ドラッグとして流通するデザイナードラッグである合成カンナビノイド関連化合物について以下の節で概説する。

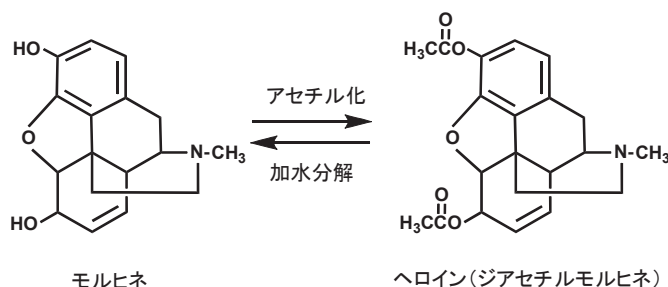


Fig. 1 モルヒネおよびヘロインの構造

第3節 クラシカルカンナビノイドおよび非クラシカルカンナビノイド

大麻の研究は19世紀初旬から開始されたが、カンナビノイドの化学構造が検討され始めたのはそれより50年以後からである。一部はすでに報告したが¹⁰⁾、ここに要約すると大麻主成分のうち、カンナビノール (CBN) は、1896~1899年にかけて単離、命名され³⁹⁾、Chanら⁴⁰⁾によって部分構造が明らかになった。CBNの最終的な構造決定は、Adamsら⁴¹⁾が行っている。また、カンナビジオール (CBD) は1940年にAdamsらによって単離され、示性式 (C₂₁H₃₀O₂) が示されたが、正確な化学構造は、テトラヒドロカンナビノール (THC) と共に1964年にGaoniとMechoulam⁴²⁾によって決定された。大麻成分のTHC、CBD、CBDおよびこれらの誘導体や関連化合物の総称をカンナビノイド (cannabinoids) と呼称することを提唱したのもMechoulamとGaoni⁴³⁾である。また、大麻草に含まれる一連の化合物は、合成カンナビノイドと区別する意味で、フィトカンナビノイドと呼称されることがある。合成カンナビノイドとしては、 Δ^9 -THCが単離、構造決定される以前に $\Delta^{6a,10a}$ -THCが合成され、大麻様の生物活性を有することが明らかになっていた⁴⁴⁾。1940年代には、AdamsらおよびToddsらによって数多くのSynhexyl関連化合物が合成され、構造活性相関が検討された。また、 Δ^9 -THCの構造が確立された後には、1970~1980年代にかけて多数のTHCの構造を基本とする合成化合物が創薬を目的として合成され、生物活性が調べられた。これらTHCに関連した構造を有する化合物を合成クラシカルカンナビノイドと呼称する。これらの中には、Nabiloneのように医薬品として流通したものや、THCよりも強い生物活性を有するHU-210⁴⁵⁾などが含まれる (Fig. 2)。しかし、これらが乱用薬物として流通することは21世紀になるまで全くなかった。

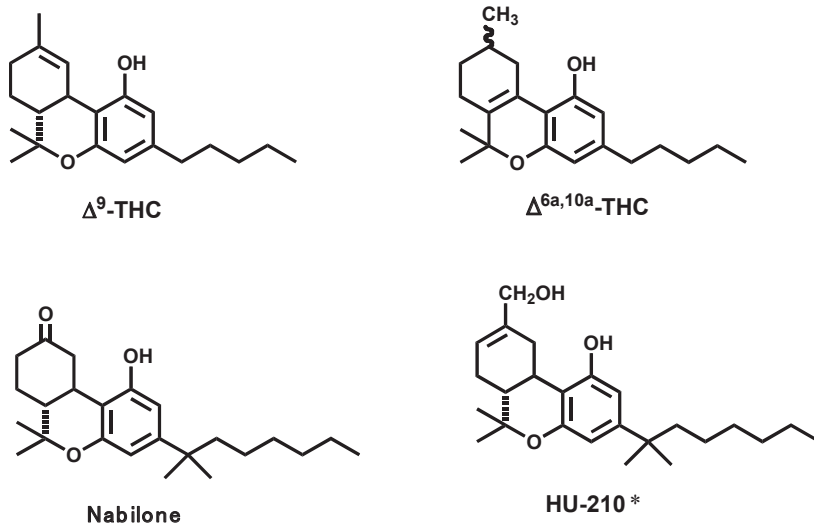


Fig. 2 代表的なクラシカルカンナビノイドの構造

*HUは、イスラエル、Hebrew University の R. Mechoulam らが合成した一連の
 カンナビノイド関連化合物の略称に使われている。

この他、THC と部分構造が類似するファイザー社の研究者が合成した CP-55,940 や含窒素化合物の
 Levonantradol などは、非クラシカルカンナビノイドと呼ばれる (Fig. 3)。

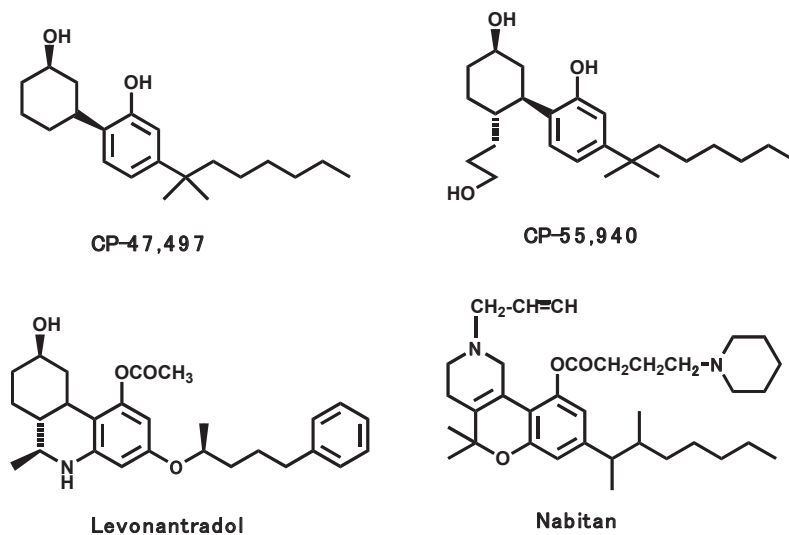


Fig. 3 代表的な非クラシカルカンナビノイドの構造

第 4 節 乱用が拡大した合成カンナビノイド関連化合物

近年、合成カンナビノイド関連化合物が乱用されるきっかけとなった化合物が Pravadoline⁴⁶⁾ および WIN-55,212⁴⁷⁾である (Fig. 4)。

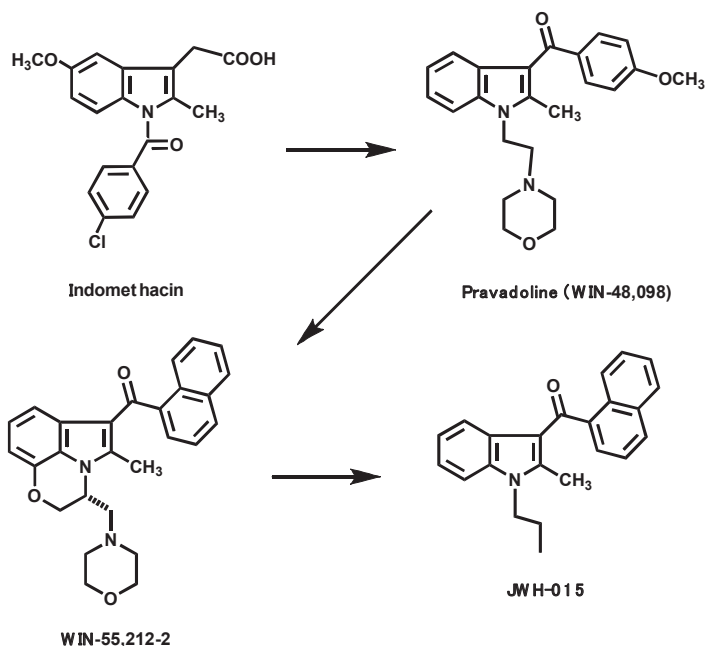


Fig. 4 Indomethacin、Pravadoline、WIN-55,212-2 および JWH-015 の構造

Pravadoline は、Sterling Winthrop 社の研究者が代表的な非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) である Indomethacin の構造活性相関を研究する過程で見出された化合物である。NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用によりプロスタグランジン生成を抑制することにより抗炎症作用を有するが、Pravadoline は COX 阻害に基づく抗炎症作用の他に、鎮痛作用を有することが明らかとされた。その後の研究から、後者の作用は COX 阻害によるものではなく、カンナビノイド受容体 (CB 受容体、特に CB1 受容体) を介して発現することが見出され、Pravadoline は CB1 受容体アゴニストであることが明らかとなった。さらに Pravadoline の構造を基に、より強力な CB 受容体アゴニストとして WIN-55,212 が開発された。WIN-55,212 には 2 種の光学異性体 (WIN-55,212-1 および WIN-55,212-2) が存在するが、このうち WIN-55,212-2 のみが CB1 受容体に強い親和性を有する。なお、大麻成分の COX 阻害作用について、著者らはカンナビジオール酸が選択的な COX2 阻害剤であることを報告している⁴⁸⁾。

その後、米国 Clemson 大学の J. W. Huffman のグループが、同 Virginia 大学の B. R. Martin らとの共同研究に

より、WIN-55,212 の構造中で CB 受容体に結合能を示す基本骨格としてナフトイルインドール骨格に焦点を当てて多数の誘導体を合成した^{49,51)}。彼らが合成したカンナビノイド関連化合物には、J.W. Huffman のイニシャルとともにナンバーが付けられて、JWH 化合物と呼称されている。その中には THC よりも遥かに CB 受容体への親和性が高いものが多数含まれる。2008 年以降、これら JWH 化合物が添加されたハーブ製品が次々に流通し、我が国でも大きな社会問題となった。流通が確認された化合物が指定薬物としての規制を受けると、次には一部構造の異なるものが出現し、いちごっこの様相を呈したことより 2013 年 2 月には一連の JWH 関連化合物 772 種が包括指定の対象となった (Fig. 5)。JWH 化合物の多くは Δ^9 -THC よりも CBI 受容体への親和性が高く、クラシカルおよび非クラシカルカンナビノイドに比較して、原料の調達や合成が容易である。

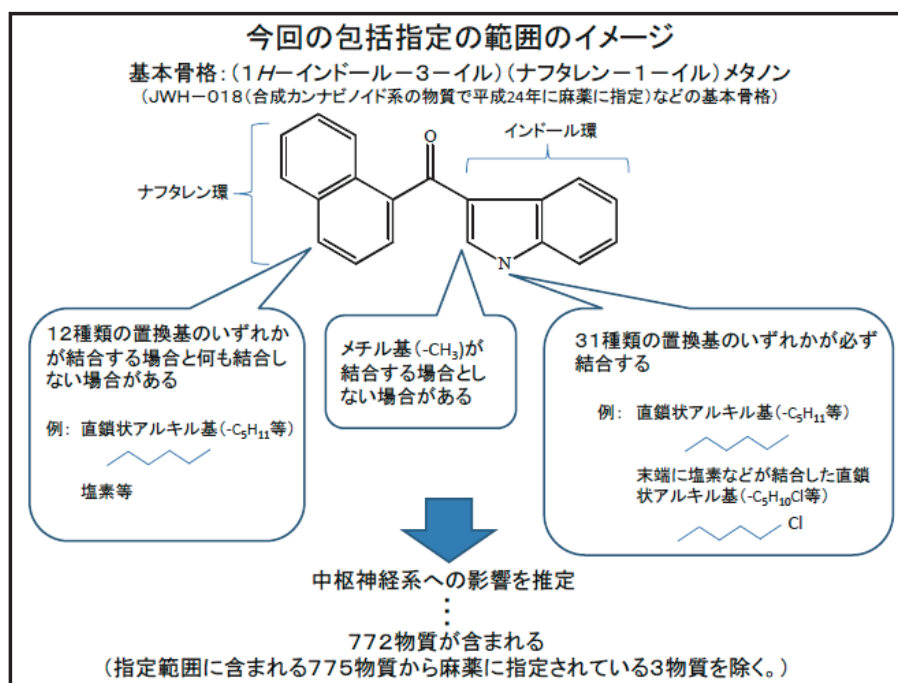


Fig. 5 指定薬物制度の包括指定の対象となった合成カンナビノイド関連化合物⁵²⁾

また、インターネットが普及する以前は、これら化学物質についての合成法、物性、薬理・毒性などの情報は一部の専門分野の科学者のみが共有するのみであった。ところが、近年はインターネット上の Web を介して情報が瞬時に世界中に拡散する社会になって来ている。これらの種々の要因が重なって合成カンナビノイド関連化合物の乱用が世界中に広まったと考えられる。

これまでに我が国で流通が確認された合成カンナビノイド関連化合物は、JWH 関連化合物 (および AM 関連化合物、米国 Northeastern 大学の A. Makriyannis のグループが合成した一連の化合物群に付けられている名称) を含めて、ナフトイルインドール骨格を有するものが多いが、この他にもインダゾール骨格 (APINACA = AKB48 他)、ベンゾイミダゾール骨格 (FUBIMINA 他)、ピロール骨格 (JWH-30 他)、ナフトール骨格 (CB-13 他) などが知られている (Fig. 6、クラシカルおよび非クラシカルカンナビノイドを除く)。これらは我が国で

は、現在、指定薬物あるいは麻薬として法規制の対象となっている⁵²⁾。

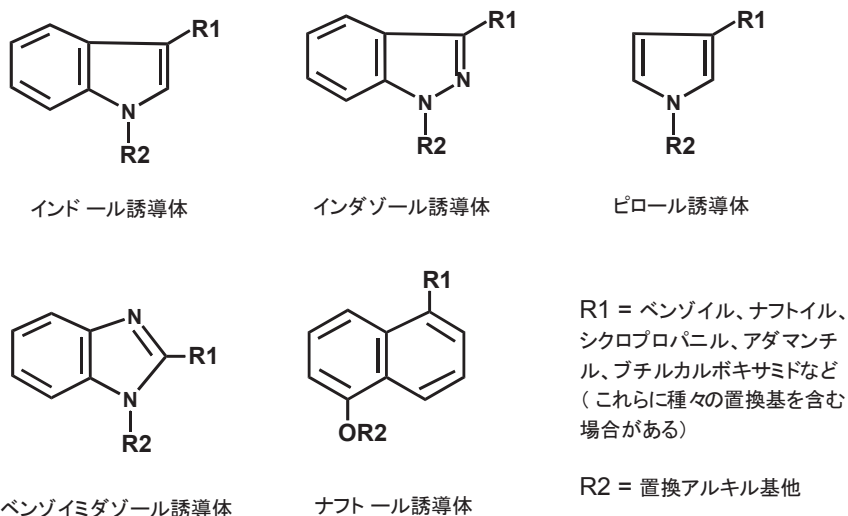


Fig. 6 指定薬物として法規制の対象となっている合成カンナビノイド関連化合物の基本骨格

第 5 節 おわりに

これまで合成カンナビノイド関連化合物は、創薬を目的として合成されて来た。第 15 章にも記載したように、Nabilone など一部の化合物は医薬品としても用いられて来た。近年、CB 受容体の生理機能がしだいに明らかになってきた。このうち CB2 受容体は、THC などの向精神作用には直接関与しないことから、中枢神経系に対する副作用の少ないことが予測され、今後も CB2 受容体をターゲットとした創薬の試みは継続されるものと思われる。

しかし、CB1 受容体アゴニストが乱用薬物として流通したことを考えると、他の中枢神経系の機能調節に関わる受容体アゴニストについても乱用目的で流通する可能性があり、注視する必要がある。

謝 辞

本研究は吉村英敏九州大学名誉教授、成松鎮雄岡山大学教授、松永民秀名古屋市立大学教授の他、研究室大学院修士生などの協力のもとに遂行され、現在も続行中のものである。ここに深謝する。

参考文献

- 1 山本郁男,「大麻文化科学考(その1)」大麻の文化,北陸大学紀要, 14, 1-15 (1990).
- 2 山本郁男,「大麻文化科学考(その2)」続大麻の文化,北陸大学紀要, 15, 1-20 (1991).
- 3 山本郁男,「大麻文化科学考(その3)」大麻と法律,北陸大学紀要, 16, 1-20 (1992).
- 4 山本郁男,「大麻文化科学考(その4)」漢方薬として的大麻,北陸大学紀要, 17, 1-15 (1993).
- 5 山本郁男,「大麻文化科学考(その5)」日本薬局方と大麻,北陸大学紀要, 18, 1-13 (1994).
- 6 山本郁男,「大麻文化科学考(その6)」大麻の植物学,北陸大学紀要, 19, 1-11 (1995).
- 7 山本郁男,「大麻文化科学考(その7)」大麻の栽培,育種,北陸大学紀要, 20, 9-25 (1996).
- 8 山本郁男,「大麻文化科学考(その8)」大麻の成分,北陸大学紀要, 21, 1-20 (1997).
- 9 山本郁男,「大麻文化科学考(その9)」大麻の鑑定と分析,北陸大学紀要, 22, 1-16 (1998).
- 10 山本郁男,「大麻文化科学考(その10)」カンナビノイドの立体化学と合成,北陸大学紀要, 23, 1-12 (1999).
- 11 山本郁男,「大麻文化科学考(その11)」大麻主成分の毒性及び薬理作用,北陸大学紀要, 24, 1-23 (2000).
- 12 渡辺和人,木村敏行,舟橋達也,山本郁男,「大麻文化科学考(その12)」大麻(マリファナ)の作用とカンナビノイド受容体,北陸大学紀要, 25, 15-26 (2001).
- 13 山本郁男,大麻の文化と科学,廣川書店(2001).
- 14 渡辺和人,木村敏行,舟橋達也,山折大,宇佐見則行,松永民秀,山本郁男,「大麻文化科学考(その13)」大麻主成分カンナビジオールの毒性発現機構,北陸大学紀要, 26, 7-15 (2002).
- 15 渡辺和人,木村敏行,舟橋達也,山折大,山本郁男,「大麻文化科学考(その14)」大麻主成分THCの活性代謝物,北陸大学紀要, 27, 1-11 (2003).
- 16 山本郁男,井本真澄,岩井勝正,「大麻文化科学考(補遺)」日向の大麻,九州保健福祉大学紀要, 5, 241-245 (2004).
- 17 渡辺和人,木村敏行,舟橋達也,山折大,山本郁男,「大麻文化科学考(その15)」大麻からの創薬-治療薬への応用-,北陸大学紀要, 28, 17-32 (2004).
- 18 渡辺和人,木村敏行,舟橋達也,山折大,山本郁男,「大麻文化科学考(その16)」大麻と事件-最近の動向-,北陸大学紀要, 29, 13-21 (2005).
- 19 渡辺和人,木村敏行,舟橋達也,山折大,山本郁男,「大麻文化科学考(その17)」乱用薬物防止教育,北陸大学紀要, 30, 13-22 (2006).
- 20 渡辺和人,木村敏行,山折大,竹田修三,宇佐見則行,山本郁男,「大麻文化科学考(その18)」ヒトにおける大麻主成分カンナビノイドの代謝,北陸大学紀要, 31, 1-11 (2007).
- 21 渡辺和人,木村敏行,山折大,竹田修三,宇佐見則行,山本郁男,「大麻文化科学考(その19)」,カンナビノイド生合成経路-再考,北陸大学紀要, 32, 1-11 (2008).
- 22 渡辺和人,木村敏行,山折大,山本郁男,「大麻文化科学考(その20)」,大麻に関する諸外国の法規制,北陸大学紀要, 33, 1-9 (2009).

- 23 渡辺和人, 木村敏行, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その 21)」, 合成カンナビノイドの法規制, 北陸大学紀要, 34, 1-10 (2010).
- 24 渡辺和人, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その 22)」, 内因性カンナビノイドの生合成および代謝, 北陸大学紀要, 35, 1-9 (2011).
- 25 渡辺和人, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その 23)」, カンナビノイドの抱合型代謝物, 北陸大学紀要, 36, 1-10 (2012).
- 26 渡辺和人, 山折 大, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その 24)」, 大麻の呈色反応, 北陸大学紀要, 37, 1-9 (2013).
- 27 渡辺和人, 木村敏行, 宇佐見則行, 山本郁男, 「大麻文化科学考 (その 25)」, 大麻文学: モブ・ノリオ著「介護入門」, 北陸大学紀要, 38, 37-49 (2014).
- 28 山本郁男, マリファナは怖い〜乱用薬物〜, 日本薬学会編, 薬事日報社 (2009).
- 29 山本郁男, 宇佐見則行, 井本真澄, 渡辺和人, 大麻はなぜ怖いのか?, 化学, 64, 18-25 (2009).
- 30 山本郁男, 大麻〜光と闇〜, 京都廣川書店 (2012).
- 31 厚生労働省ホームページ, http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iyakuhin/yakubuturanyou/oshirase/index.html
- 32 日本経済新聞, 2014年6月26日
- 33 厚生労働省ホームページ, <http://www.customs.go.jp/mizugiwa/smuggler/designateddrugs.htm>
- 34 総務省 (消防庁) 報道資料, 平成 26 年 9 月 19 日
- 35 Oxford 現代英英辞典、第 7 版、Oxford 大学出版局、p. 466 (2005).
- 36 日本薬学会編薬学用語解説, <http://www.pharm.or.jp/dictionary/>
- 37 Cheshier, G., *Med. J. Australia*, 153, 157-161 (1990).
- 38 Wright, C.R.A., *J. Chem. Soc.*, 27, 1031-1043 (1874).
- 39 Wood, T.B., Spivey, W.T.N. and Easterfield, T.H., *J. Chem. Soc.*, 75, 153-154 (1899).
- 40 Chan, R.S., *J. Chem. Soc.*, 1400-1405 (1933).
- 41 Adams, R., Baker, B.R. and Wearn, R.B., *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2204-2207 (1940).
- 42 Gaoni, Y. and Mechoulam, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1646-1647 (1964).
- 43 Mechoulam, R. and Gaoni, Y., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 25, 175-213 (1967).
- 44 Adams, R. and Baker, B.R., *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 2401-2401 (1940).
- 45 Mechoulam, R., Feigenbaum, J.J., Lander, N., Segal, M., Jarbe, T.U.C., Hiltunen, A.J. and Consroe, P., *Experientia*, 44, 762-764 (1988).
- 46 Haubrich, D.R., Ward, S.J., Baizman, E., Bell, M.R., Bradford, J., Ferrari, R., Miller, M., Perrone, M., Pierson, A.K., Saelens, J.K. and Luttinger, D., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 255, 511-522 (1990).
- 47 Compton, D.R., Gold, L.H., Ward, S.J., Balster, R.L. and Martin, B.R., *J. Pharm. Exp. Ther.*, 263, 1118-1126 (1992).
- 48 Takeda, S., Misawa, K., Yamamoto, I. and Watanabe, K., *Drug Metab. Dispos.*, 36, 1917-1921 (2008).
- 49 Huffman, J.W., Dai, D., Martin, B.R. and Compton, D.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4, 563-566 (1994).

- 50 Huffman, J.W., Szklennik, P.V., Almond, A., Bushell, K., Selley, D.E., He, H., Cassidy, M.P., Wiley, J.L., and Martin, B.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 4110-4113 (2005).
- 51 Huffman, J.W., Zengin, G., Wu, M.-J., Lu, J., Hynd, G., Bushell, K., Thompson, A.L.S., Bushell, S., Tartal, C., Hurst, D.P., Reggio, P.H., Selley, D.E., Cassidy, M.P., Wiley, J.L. and Martin, B.R., *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 89-112 (2005).
- 52 厚生労働省ホームページ, http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/yakubuturanyou/shiteiyakubutsu.html