

GC-FT/IRによる違法 (脱法) ドラッグの分析 – 合成カンナビノイド類、カチノン類 –

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

キーワード

GC-IR、FT-IR、違法 (脱法) ドラッグ、合成カンナビノイド類、カチノン類、法科学

はじめに

法に基づく取締の対象とならないが、麻薬と同様の作用および危険性を持った合成薬物いわゆる「脱法ドラッグ」が、社会を脅かす大きな問題となっています。犯罪組織のドラッグ製造者は、規制薬物の分子構造の一部を変え、現行法には抵触しないデザイナードラッグとよばれる薬物の研究を日夜行っています。それでも人の摂取目的では薬事法違反の適応となるため、見た目の似ている入浴剤のバスソルトや芳香剤、肥料、観賞用という名目で、なおかつ「口に入れてはいけません」の注意書を付けるなどの偽装をした上で販売されるのです。これらを摂取した人々が意識障害に陥り、病院に搬送されたり犯罪を起こしたりする例が、近年多数報告されています。

主な違法 (脱法) ドラッグの成分は、合成カンナビノイド類 (Cannabinoids) や合成カチノン類 (Cathinones) です。カンナビノイド類は大麻の薬理成分で、60種類以上が分離されており、体内のカンナビノイド受容体に作用し、多幸感や鎮痛、幻覚などの精神神経反応を引き起こします。なかでもテトラヒドロカンナビノール (Tetrahydrocannabinol: THC) は強い幻覚作用をもたらす成分で、脱法ドラッグの合成カンナビノイド類も THC の作用が模倣されます。日本で多数の問題が起きているいわゆる「脱法ハーブ」は、これら合成カンナビノイド類を乾燥した植物片に添加したものです。これに伴い厚生労働省は、合成カンナビノイド類を指定薬物として包括指定する省令を施行しています。

一方のカチノン類は、覚せい剤やコカインに似た中枢神経興奮作用を持つ薬物で、白い粉末状の見た目から欧米で「バスソルト」と称して広まった脱法ドラッグです。日本においても合成カチノン類の報告が増加する傾向で、乾燥した植物片に合成カチノン類を添加したものを「脱法ハーブ」と称し出回る例が報告されています。遅れていた合成カチノン類にも規制がなされるようになっていきます。

これらの化合物の合成は、1940年代に治療薬の研究として正当な目的から始まったものです。しかし犯罪組織が、高度な化



学知識と先進の加工施設を併せ持ったことなどから、2009年以降、脱法ドラッグとして一気に広がりを見せ始めました。

また同時にメディアに注目されたことが、さらなる関心を集め状況を悪化させてしまいました。現行の法規制や近年の薬物の拡散の状況から、科学捜査において迅速で効率的に化学物質を同定する分析技術が求められています。わずかな構造の違いが、法的には大きな違いとなります。闇の製造者たちは、規制されている化合物「A」の一つの官能基を移動させ規制対象外の化合物「B」を合成します。対策として「化合物Aとその類似物」といった包括的な規制がなされる場合がありますが、類似物すべてを定義できないため完全な手段とはなっていません。

実際に押収される分析検体は、植物片に付着させるなどの偽装が図られており、なおかつ目的の違法薬物成分以外に賦形剤、出発物質の残留、反応副産物、未反応物などさまざまな夾雑物の混入があるため、高い精度の分析を行うには、膨大な時間を伴う検体の単離・精製が必要となります。ガスクロマトグラフィー (GC) に分析装置を接続すると、リテンションタイムで夾雑物と分析対象の薬物が分離されるため前処理を大幅に省くことができます。GCを組み合わせる一般的な方法に、GC/MS (質量分析法) があります。GC-MSIは、優れた感度特性を持っており詳細な分子構造の情報が得られます。しかしながら、質量分析の特性上、分子はコンポーネント毎に分割されてしまうため異性体の情報は無くなります (「A」と「B」は同じとなる)。

それに対しGCにFT-IRを接続するGC-IR (GC-FT/IR)は、コンポーネント毎に分離せず、分子構造を保ったままの分析であるので「A」と「B」の識別が可能となります。

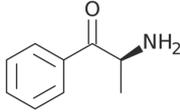
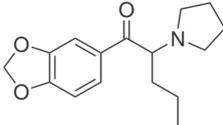
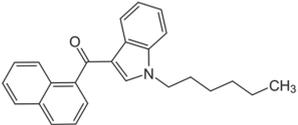
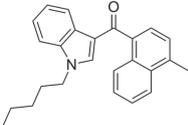
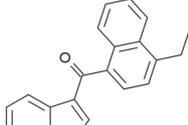
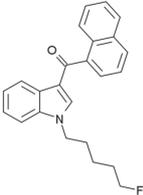
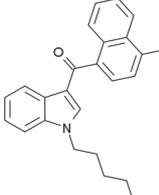
成分名	構造
Cathinone (Bath Salt)	
MDPV (Bath Salt)	
JWH-019	
JWH-122	
JWH-210	
AM-2201	
MAM-2201	

図1：合成カチノン類（バスソルト）と合成カンナビノイド類の構造（TBI研究所）

GC-IRの識別能力

酷似した3つの異性体を用い、GC-IRの識別能力を説明します。3つの違いは、**図2**の四角の枠で囲ったベンゼン環に繋がる側鎖の位置だけです。法律に明記されていないと、この違いだけで法の網をすり抜けてしまいます。GC-MSでは、コンポーネント毎に分割するためこれらの化合物のスペクトルを識別することは不可能でした。分子構造を保ったまま分析するGC-IRのスペクトルを見ると、3つのスペクトルは明確な違いがあり、これらの異性体を識別するのに十分といえます（**図3**）。

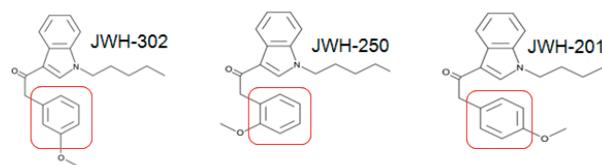


図2：異性体の構造

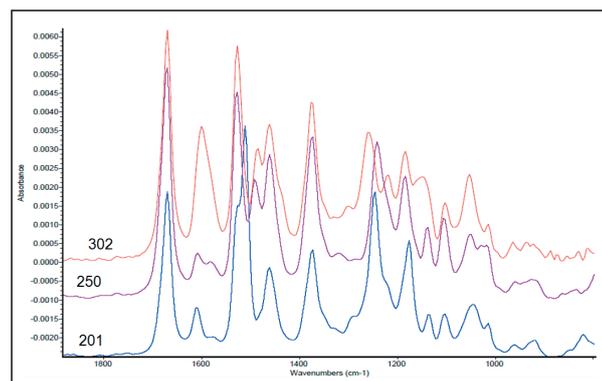


図3：異性体のGC-IRスペクトル。コンポーネント毎に分離しないGC-IRのスペクトルには明確な違いが現れる

実験

テネシー州捜査局（TBI）の研究所では、合成カンナビノイド類と合成カチノン類について多くの分析経験を持っています。ここでは以前から、GC-IRを用い積極的に新たな事例の調査が行われ、発見された薬物のGC-IRスペクトルは、TBI気相ライブラリとして登録されています。このようなライブラリデータは、分析者にとって極めて有用な情報となります。

前処理

カチノン類のサンプルは、一般的にカプセルか粉末の状態が届きます。薬剤はクロマトグラフィーの分離を向上させるため0.5 M NaOH と混合し、注入のためクロロホルムに溶解させます。合成カンナビノイド類は、見た目はポプリの様な乾燥した植物片に付着した状態で届きます。サンプルがほぼ湿潤する程度の最小量のメタノールに浸漬させ、薬物を抽出します。GCに必要な液体の量は、2 μ Lとごく少量で分析できます。

装置

Thermo Scientific™ Nicolet™ iS™ 50 FT-IRとiS50用 GC-IRモジュール、Thermo Scientific TRACE™ 1310ガスクロマトグラフを接続した装置を用い分析しました (図4)。GC-IRモジュールには細いガスセルと高感度の液体窒素冷却型検出器 (MCT/A) が搭載されており、GCのキャピラリーカラムから排出されるガスをリアルタイムで分析することができます。また、GC-IRモジュールは加熱トランスファーラインにより温度制御され、GCから排出されるガスの固着を防ぎます。



図4: Nicolet iS50 FT-IR + iS50 GC-IRモジュール + TRACE1310 GC

分析条件

FT-IR

分解能: 8 cm^{-1}

積算回数: 4回

検出器: MCT/A (液体窒素冷却)

GC

カラム: 液相 (1% diphenyl/99% dimethylsiloxane),
長さ5 m, 内径 0.3 mm
フューズドシリカキャピラリー

サンプル量: 2 μL

注入法: スプリット 3:1 ~ 5:1

* 分離条件 (試料) により変える場合あり

オープン: 90°C (1 min.) $\rightarrow 70^{\circ}\text{C}/\text{min.} \rightarrow 270^{\circ}\text{C}$ (20 min.)

* 昇温速度は分離条件 (試料) により変える場合あり

トランスファーライン温度: 270°C

GC-IR ガスセル温度: 270°C

カラムは5%ジフェニルやその他のカラムも適合する可能性があります。カンナビノイド類は、低い揮発性により極端にリテンションタイムが長くなるため、多数の試料を分析しなければならない法科学の現場には、ショートカラム (5 m) が適しています。カチノン類においては、30 mのカラムを用いることで分離が改善される場合がありますが、本稿では特に記述がない場合、5 mのカラムを使用しています。この条件により、ほとんどの成分のリテンションタイムが5 ~ 20分で、かつ法定向けの識別に十分な分離が得られました。今回は行っていませんが、この装置においてGC-FID-IRの分析も可能です。

分析

図5、6に典型的なカンナビノイドのGC-IR分析結果を示します。図5はグラムシュミット (GS) プロファイルです。これは検出された赤外光の総エネルギー変化を示し、赤外光によるクロマトグラムともいえます。GSプロファイルの多数のピークは、この試料が複雑な構造であることを表しており、実際にTBI研究所によっても証明されています。注入後5秒程度に現れるもっとも大きなピークは、前処理で用いた溶媒成分です。ショートカラムを使用することにより、カンナビノイドの全成

分は7分以内に現れています。また、分析結果には、製造者の不十分な品質管理や植物片などとの混合の影響により、混和物や反応副産物などの情報が入り混ざっているため、鑑定には十分な注意が必要となります。

GSプロファイルには、リテンションタイム5分以降の大きな2つのピークに分析対象となる薬物に関する情報が含まれていました。図6はリテンションタイムのaおよびbの赤外スペクトルです。それらのスペクトルをライブラリ検索した結果、分析当時指定薬物のJWH-122と、対象外であったMAM-2201がヒットしました。両者の分子構造の違いは、側鎖末端のフッ素の有無のみで (図1)、この薬物が当時指定対象外のMAM-2201として製造されましたが、製造レベルの低さによりJWH-122が残留したものと推察できます (MAM-2201は2012年指定薬物に指定)。また、GSプロファイルのピークから赤外スペクトル取得する際、ピークトップ近隣の同じ成分から成る複数の赤外スペクトルを合成する「コアド処理」を行い、スペクトルの感度を向上させます。

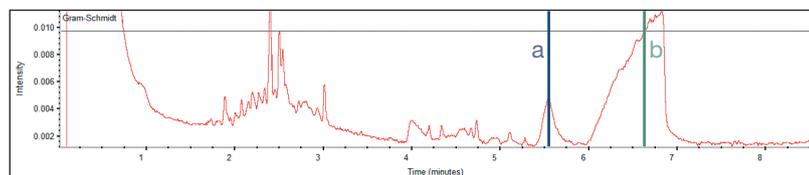


図5: 合成カンナビノイド類のGC-IR データ。リテンションタイム5分以降のaとbの2つの大きなピークが分析対象となる薬物のピーク。それ以前の複数のピークは、夾雑物や前処理で用いた溶媒のピーク

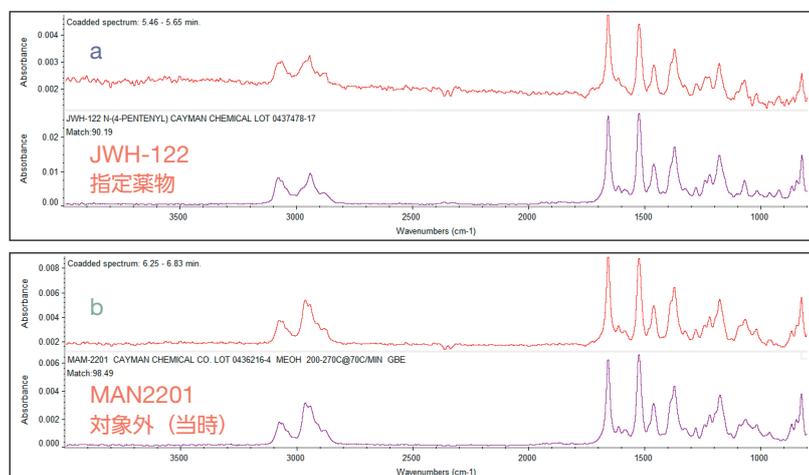


図6: a (5.46 ~ 5.65分) および b (6.25 ~ 6.83分) の合成カンナビノイド類のピークの赤外スペクトルとライブラリ検索結果

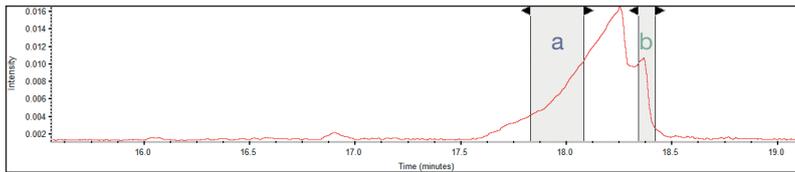


図7：分離の悪いGSプロファイル。成分の混合を考慮しaとbの領域を選択

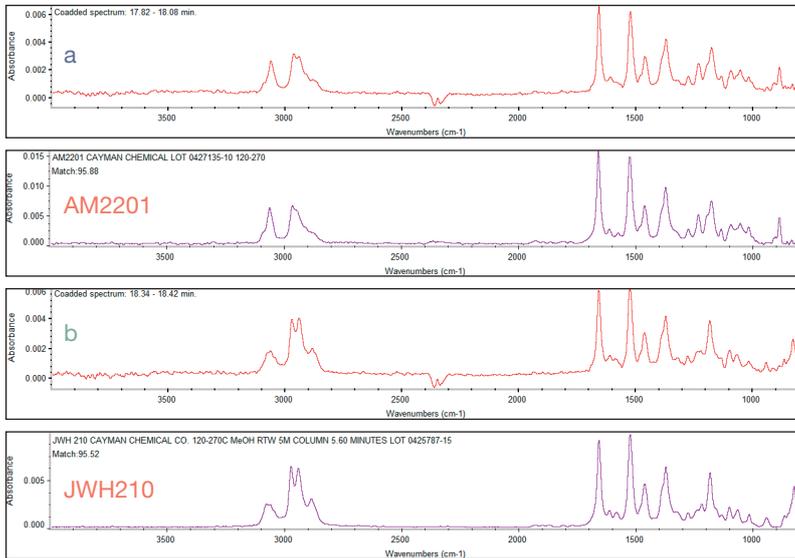


図8：aおよびbの領域をコアド処理した赤外スペクトルと、そのライブラリ検索結果

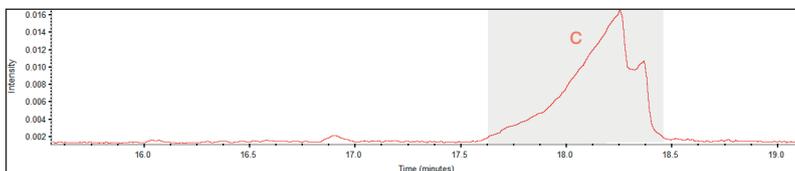


図9：図7と同じGSプロファイル。分析薬物の領域を一括で選択

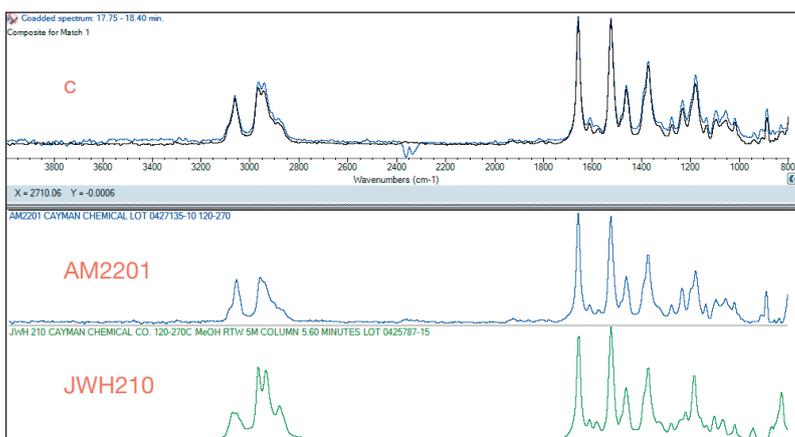


図10：OMNIC Spectraの多成分同時サーチの結果画面。検索対象スペクトルとライブラリスペクトルの合成スペクトル（上段）、合成に使われた成分スペクトル（中、下段）

GS プロファイルの分離の悪い例

図7は、別のカンナビノイド類の試料のGSプロファイルの薬物成分の周辺を拡大したものです。GSプロファイルの分離が悪くそれぞれのピークが分離していません。このように分離の悪いデータを解析してみます。

GSプロファイルのピーク中に複数の成分の混合が予想されますので、ピークの両端付近aおよびb領域をコアド処理します。それぞれの領域のスペクトルをライブラリ検索しました（図8）。一見すると正しい結果に見えますが、a、bそれぞれの領域には明確な分離点は存在していません。そのため、それぞれのスペクトルにはお互いの成分のオーバーラップがあり、正しいスペクトルとはなりません。それぞれのオーバーラップしている成分のスペクトルの差分を比較することで、混合を取り除くことができますが、見極めに熟練を要する処理となります。また、混合成分は2種類とは限りませんので、3種類以上の混合も考慮しなければなりません。

多成分同時サーチ 分析例 1

通常ライブラリに取められるスペクトルは単一成分のスペクトルであるため、検索対象のスペクトルが混合物のとき、正しい検索がなされません。そこで、Thermo Scientific OMNIC Specta™ ソフトウェアに搭載される多成分サーチアルゴリズムは、複数のライブラリスペクトルを合成し、そのスペクトルと混合物のスペクトルを比較し検索を行います。

図7と同じデータについて、多成分同時サーチによる解析を行います。分離をライブラリ検索アルゴリズムが行うため、分析対象となる薬物の領域すべてとなる領域cをコアド処理し（図9）混合成分のスペクトルを作成します。このスペクトルは、a、bよりも多くのスペクトルを合成しているため高感度の赤外スペクトルとなります。図10は、OMNIC Specta多成分同時サーチの結果です。上段の二つのスペクトルは、領域cのコアド処理したスペクトルと、多成分同時サーチが算出したライブラリスペクトルの合成スペクトルです。両者の一致度は高く、検索が高い精度で行われたことを示しています。下段は、検索結果の合成に用いられた二つの成分のスペクトルです。差スペクトルやその他の手動の処理を行うことなく良好な結果が得られました。また、この手法の大きな利点として、分析者のスキルや主観にとらわれない客観的な結果が得られることが挙げられます。さらにこの手法では、GSプロファイルに含まれる薬物成分のすべての情報を用いることができるため、解析の精度が高まります。この試料から見つかったドラッグは、AM2201とJWH-210で、それらは明らかに異なる薬物であるため、バッチ間の洗浄工程の管理が不十分であったことが考えられます。

多成分同時サーチ 分析例 2

別の試料の分析結果です。GSプロファイルの成分分離がより不明瞭で、それぞれの成分は著しくオーバーラップしています（図11）。OMNIC Spectraの多成分同時サーチの解析では、熟練を要するデータ処理を行う必要はありません。オーバーラップの状況に関係なく薬物の領域をすべてコアッド処理し、混合スペクトルを多成分同時サーチします。結果、MAM-2201とJWH-019の混合物であることが示されました。これらのスペクトルの違いはわずかですが、コアッド処理したスペクトルと合成スペクトルとの一致度から高精度の識別ができています（図12）。

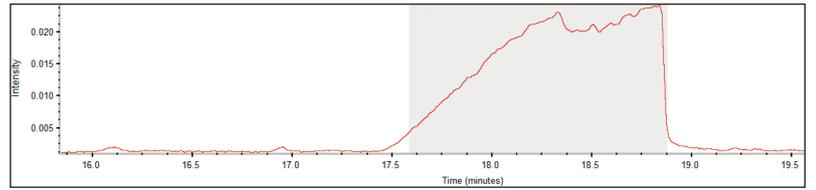


図11：より不明瞭な形状のGSプロファイル。分析薬物の領域を一括に選択

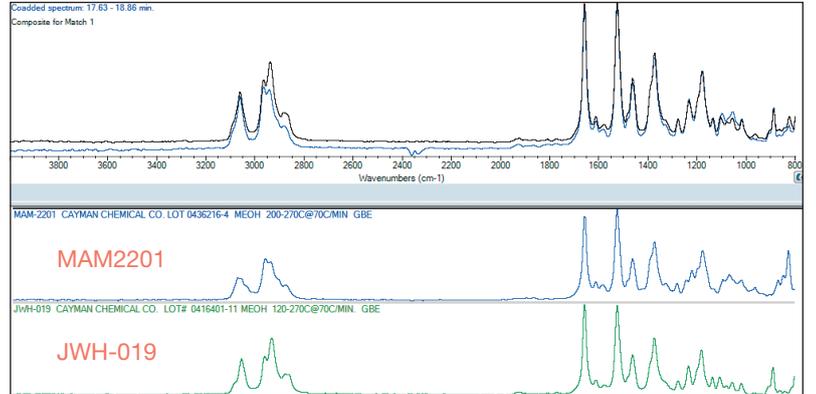


図12：OMNIC Spectraの多成分同時サーチの結果画面。わずかなスペクトルの違いから二つの成分が識別された

多成分同時サーチ 分析例 3

極端にGSプロファイルがオーバーラップした合成カチノン類（バスソルト）試料の例です。ショートカラムの影響もあり、GSプロファイルには明確に分析対象となる薬物が現れている領域はありませんでした（図13）。3番目のピークの周囲をコアッド処理したスペクトルを一般的な方法でライブラリ検索すると、カフェイン（ヒット率 80）と2番目に MDPV (Methylenedioxypropylvalerone)（ヒット率 78）が適合しました。後者は疑わしい成分ではありますが、この結果を裁判に用いるには不十分とはいえません。GSプロファイルの広い領域をコアッド処理したスペクトルについてOMNIC Spectraの多成分同時サーチで解析したところ、明確に合成カチノン類のMDPVとカフェインの混合物という識別結果が得られました。カフェインはMDPVの効果を高めるために入れられる添加物です（図14）。

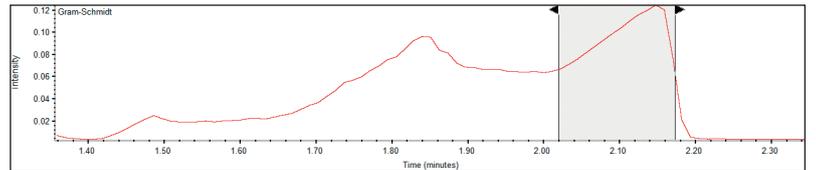


図13：不明瞭な形状のGSプロファイル。分析薬物の領域は存在していない

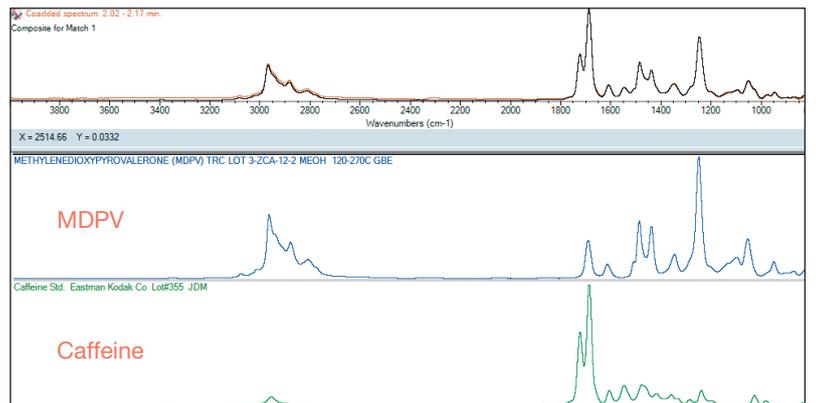


図14：OMNIC Spectraの多成分同時サーチの結果画面。合成カチノン類（バスソルト）のMDPVとカフェインの成分が識別された

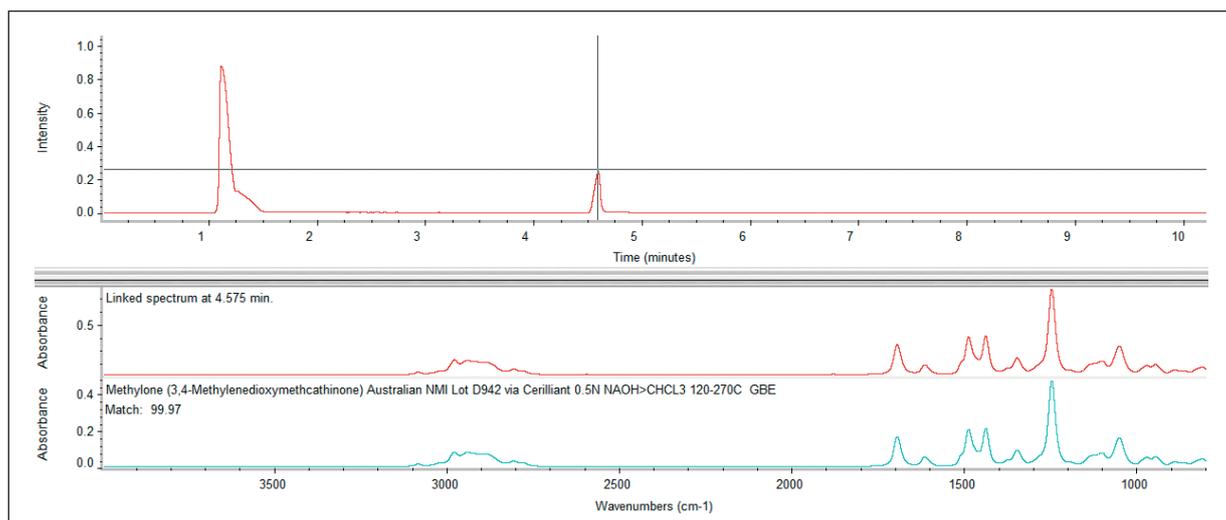


図15: メチロン (パスソルト)の OMNIC Mercury GC 結果画面。GSプロファイルのピークを自動でライブラリ検索し結果を表示 (下段)

Mercury GC

これまでのGSプロファイルの分析対象となる薬物のピークが見つかった後の解析について述べてきましたが、薬物のピークを見つけるには、GSプロファイルに現れる多数のピークをそれぞれ解析する必要があり、多くの労力を必要とします。Thermo Scientific OMNIC Mercury GC™ 分析ソフトウェアは、自動的にGSプロファイルピークの解析を行い、レポートが作成されます。Mercury GCは、GSプロファイルのそれぞれのピークを自動的にコアド処理し良質なスペクトルとした上で、ライブラリ検索を行います。GSプロファイルのすべてのピークに対し、客観的な解析が瞬時に施されます。また、検索のマッチ率が低いピークは、混合物であることが示唆されるので、多成分同時サーチなどによる深い解析が必要となります。メチロンは、構造が類似するMDPVと共にカチノン類に属し、国内において、2007年に規制対象薬物に指定されています。

まとめ

違法 (脱法) ドラッグの法的な規制はますます複雑かつ重要になっています。高度な化学知識を持ったドラッグの製造者に対抗するため、シンプルで迅速かつ有効な分析方法が求められています。GCにより前処理を大幅に削減し、FT-IRにより分子構造を保ったまま同定が行えるGC-IRは、脱法ドラッグの分析に適しています。米国のSWGDRUG (Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs: www.SWGDRUG.org/approved.htm) において、FT-IRはもっとも識別効果の高い評価のカテゴリーAに、GCはカテゴリーBの分析法に属しています。ガイドラインでは、異性体の識別において、カテゴリーAを含む装置を併用し識別の疑陽性を排除することを挙げており、それらを網羅したシステムは、法科学における強力な分析ツールとなります。

©2013 Thermo Fisher Scientific Inc. 無断複写・転載を禁じます。

ここに掲載されている会社名、製品名は各社の商標、登録商標です。
ここに掲載されている内容は、改善のために予告なく変更することがあります。

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
分析機器に関するお問い合わせはこちら

☎ 0120-753-670 FAX 0120-753-671

〒221-0022 横浜市神奈川区守屋町3-9 C棟

〒532-0011 大阪市淀川区西中島6-3-14 DNX新大阪ビル

E-mail: analyze.jp@thermofisher.com

www.thermoscientific.jp

E1312

Thermo
SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific