

総 説

危険ドラッグ・合成カンナビミメティクスの *In Vitro* 代謝

渡辺 和人

第一薬科大学 薬学教育支援センター

In Vitro Metabolism of Synthetic Cannabimimetics

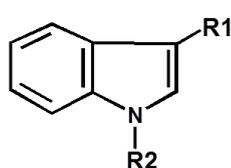
Kazuhito Watanabe

Center for Supporting Pharmaceutical Education, Daiichi University of Pharmacy
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka 815-8511, Japan

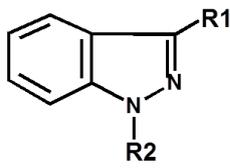
1. 諸 言

合成カンナビノイド (正確には合成カンナビミメティクス、synthetic cannabimimetics) は、大麻の精神作用の本体であるテトラヒドロカンナビノール (THC) の作用部位であるカンナビノイド受容体に結合し、THC 様作用を発現する一連の化合物群の総称である。近年、我が国においてもこれら合成カンナビミメティクスの一部がハーブ製品に添加された違法薬物が流通し、その乱用が大きな社会問題となった。図 1 に乱用が確認されている合成カンナビミメティクスの構造を基本骨格に分類して示す。前報ではこれらの法規制についてまとめた¹⁾。合成カンナビミメティクスの取締りや健康被害に関連した毒性を考える上で、これらの体内動態は重要な基礎情報となる。特に、代謝の知見は使用の確認や毒性発現機構を考える上で極めて重要である。

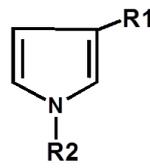
本総説では、合成カンナビミメティクスの代謝に関して、特に *in vitro* での最近の知見を紹介する。



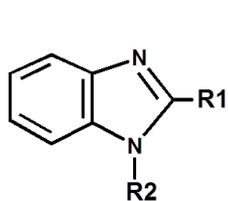
インドール誘導体



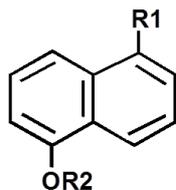
インダゾール誘導体



ピロール誘導体



ベンゾイミダゾール誘導体



ナフトール誘導体

R1 = ベンジル、ナフトイル、
テトラメチルシクロプロパノイル、
アダマントイル、ブチルカルボキサミド、
ブチルカルボキシ、キノリル、フェニルなど
(これらに種々の置換基を含む場合がある)

R2 = アルキル、ハロゲン化アルキル、
アルキルシクロヘキシル、アルキル
モルフォニル、アルキルテトラヒドロピラン他

図 1 乱用が確認されている合成カンナビミメティクスの構造

2. 合成カンナビミメティクスのシトクロム P450 結合差スペクトル

薬物代謝において最も重要な役割を演じているのがシトクロム P450 (CYP)である。薬物代謝反応は、基質となる薬物が CYP に結合することにより開始されるが、その際各薬物に特徴的な基質結合差スペクトルを与えることが知られている²⁾。例えば、THC は CYP の極めて良い基質であり、Type I 型のスペクトル (peak, 380 nm 付近; trough 420 nm 付近) を与えることを著者も報告している³⁾。また、図 2 に示すように THC のほかカンナビジオール (CBD) も同様なスペクトルを与える。この Type I 型のスペクトルは、基質が CYP に結合することにより、CYP のヘム鉄の電子状態を低スピン状態 (吸収極大: 418 nm 付近) から高スピン状態 (吸収極大 390 nm 付近) に変化させることに基づく。

今回、著者の検討により、 Δ^9 -THC、HU-210 ([[(6aR,10aR)-9-hydroxymethyl-6,6-dimethyl-3-(2-methyloctan-2-yl)-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol]、HU-211 ([[(6aS,10aS)-9-hydroxymethyl-6,6-dimethyl-3-(2-methyloctan-2-yl)-6a,7,10,10a-tetrahydrobenzo[c]chromen-1-ol] および JWH-133 ((6aR,10aR)-3-(1,1-dimethylbutyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran) も Type I 型のスペクトルを与えることが明らかとなった (図 2)。この他、図には示さないが、JWH-018 (1-naphthyl(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone)、JWH-073 (1-naphthyl(1-butyl-1H-indol-3-yl)methanone)、CP 55,940

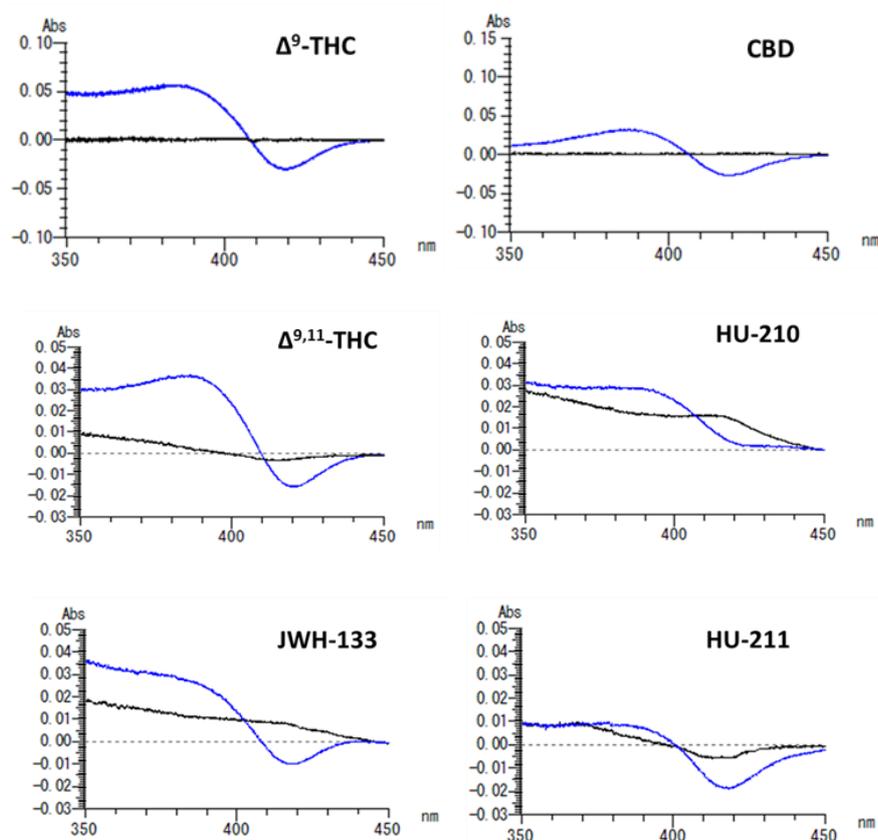


図 2 各種カンナビノイドと CYP との基質結合差スペクトル

フェノバルビタール処理 ddY 系雄マウス肝ミクロソームを使用。

各カンナビノイドの濃度: 50 μ M; 黒: ベースライン; 青: 基質結合差スペクトル

(2-[(1R,2R,5R)-5-hydroxy-2-(3-hydroxypropyl)cyclohexyl]-5-(2-methyloctan-2-yl)phenol) などとも同じ Type I 型のスペクトルが観察された。

これらの結果は、合成カンナビミメティクスが多くが CYP の基質になり得ることを示すものである。

3. 合成カンナビミメティクスのヒト *In Vitro* 代謝

3.1. クラシカルおよび非クラシカル合成カンナビノイド

HU-210⁴⁾および CP 47,497⁵⁾ (2-[(1R,3S)-3-hydroxycyclohexyl]-5-(2-methyloctan-2-yl)phenol) は、ヒト肝ミクロソーム (HLMs) により主にアルキル側鎖およびシクロヘキサン環で水酸化を受けることが報告されている。生成する水酸化体はさらにケトン体へと酸化される。

この他、最近著者は、HU-210 および HU-211 のヒドロキシメチル基が HLMs によりアルデヒド体を経てカルボン酸体へと酸化されることを見出している (図 3、渡辺未発表データ)。このヒドロキシメチル基のカルボン酸への CYP による酸化反応は、著者らが THC の代謝研究過程で CYP の新たな触媒機能として見出し、先に報告している⁶⁾。

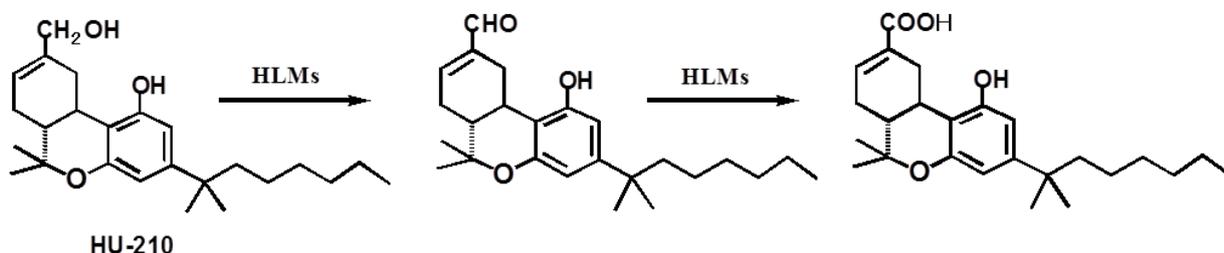


図 3 HU-210 の HLMs によるヒドロキシメチル基のカルボン酸体への酸化

3.2. ナフトイルインドール誘導体

JWH-018 (図 4) の HLMs での主要な代謝物は、ペンチル側鎖およびインドール環の水酸化体である⁷⁾。また一部は、ナフタレン環でも水酸化を受ける。この他、ペンチル基の ω 位の水酸化体はさらにカルボン酸体へと代謝される。JWH-018 のナフタレン環のメチル置換体である JWH-122⁸⁾ (4-methylnaphthalen-1-yl)(1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)methanone) およびペンチル側鎖のアルキルモルホリノ置換体である JWH-200⁹⁾ (1-naphthyl[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1*H*-indol-3-yl)methanone) は、HLMs により同様な部位で代謝を受けることが報告されている。

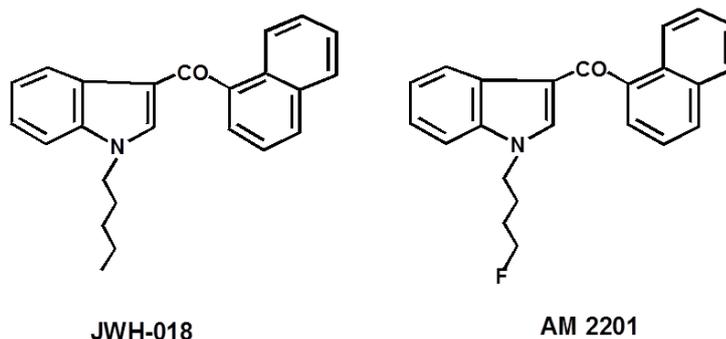


図 4 JWH-018 および AM 2201 の構造

一方、JWH-018 のインドール環の *N*-プロピルおよび 2 位メチル基置換体である JWH-015 (1-naphthyl(2-methyl-1-propyl-1*H*-indol-3-yl)methanone) は、ラット肝ミクロソームによる主代謝物として、ナフタレン環のジヒドロジオール体へと変換されることから¹⁰⁾、JWH 化合物の代謝はヒトとラットの間で種差があるものと思われる。

また、JWH-018 および AM 2201 (1-naphthyl[1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl]methanone) のアルキル側鎖の ω 位および $\omega-1$ 位の酸化反応には、CYP1A2 および CYP2C9 が主に関与することが、CYP 発現系を用いた実験¹¹⁾、各々の特異的阻害剤、 α -ナフトフラボンおよびスルファフェナゾールを用いた実験¹²⁾ などにより明らかにされている。

さらに、AM 2201 のナフタレン環にエチル基を置換した誘導体の EAM 2201 (4-ethylnaphthalen-1-yl)[1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl]methanone) は、HLMs により 37 種の代謝物の報告があり、CYP 発現系を用いた検討から、主要代謝物のうちインドール環の酸化には CYP1A2 および CYP2D6、ナフタレン環の酸化および脱フッ素化反応には CYP2C9 が主に関与することが明らかにされている¹³⁾。

3.3. ナフトイルベンゾイミダゾールおよびナフトイルインダゾール誘導体

FUBIMINA (1-naphthyl[1-(5-fluoropentyl)-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl]methanone) および THJ-2201 (1-naphthyl[1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indazol-3-yl]methanone) (図 5) の HLMs による主な代謝反応は、ペンチル側鎖 ω 位フッ素の脱離と酸化およびナフタレン環の酸化反応であり¹⁴⁾、JWH-018 および AM-2201 に類似している。

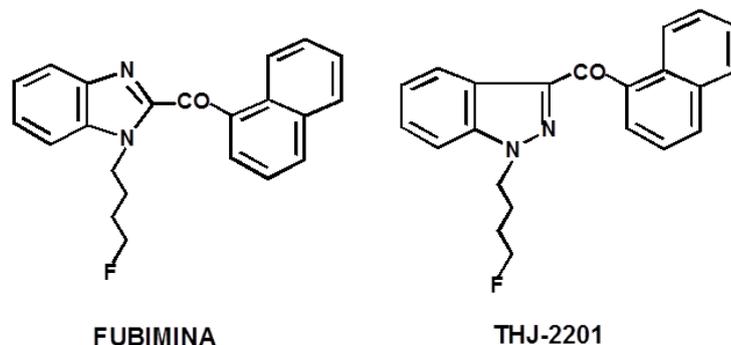


図 5 FUBIMINA および THJ-2201 の構造

3.4. テトラメチルシクロプロパノイルインドール誘導体

XLR-11 ([1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indol-3-yl](2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone) (図 6) のヒト遊離肝細胞を用いた代謝反応の主代謝物は、テトラメチルシクロプロパノイル骨格上のメチル基のカルボン酸体、ペンチル側鎖の 4'位 (ω -1)水酸化体およびペンチル側鎖の脱フッ素化体のカルボン酸体であるとの報告がある¹⁵⁾。CYP 発現系を用いた代謝実験から、XLR-11 および UR-144 ((1-pentyl-1*H*-indol-3-yl)(2,2,3,3-tetramethylcyclopropyl)methanone) のテトラメチルシクロプロパノイル骨格上のメチル基の酸化反応は、主に CYP3A4 が触媒することが明らかにされている¹⁶⁾。また、一部、CYP1A2 および CYP2C19 も触媒能が確認されている¹⁶⁾。

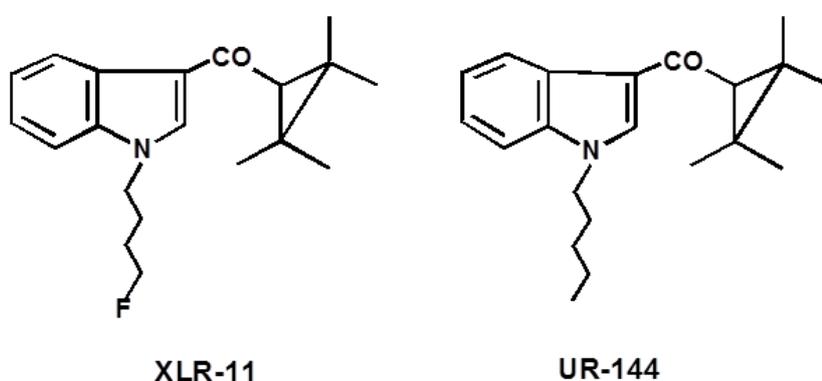


図 6 XLR-11 および UR-144 の構造

3.5. インドールカルボキサミド誘導体

APICA (*N*-(adamantan-1-yl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide) (図 7) は、HLMs により主にアダマンチル基、ペンチル側鎖およびインドール環の 3 か所での水酸化反応により代謝される¹⁷⁾。

また、APICA のペンチル側鎖のフッ素置換体である STS-135 (*N*-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indole-3-carboxamide) は、脱フッ素化後、APICA と同様な代謝を受ける¹⁸⁾。

APICA および STS-135 のアダマンチル基をそれぞれクミル基に置換した Cumyl-PICA (*N*-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxamide) および 5F-Cumyl-PICA (*N*-(1-methyl-1-phenylethyl)-1-(5-fluoropentyl)-1*H*-indole-3-carboxamide) の HLMs による主要な代謝反応は、ペンチル側鎖 ω 位の酸化反応であり、両者からは同様な代謝物である 5 位水酸化体およびカルボン酸体が確認されている¹⁹⁾。

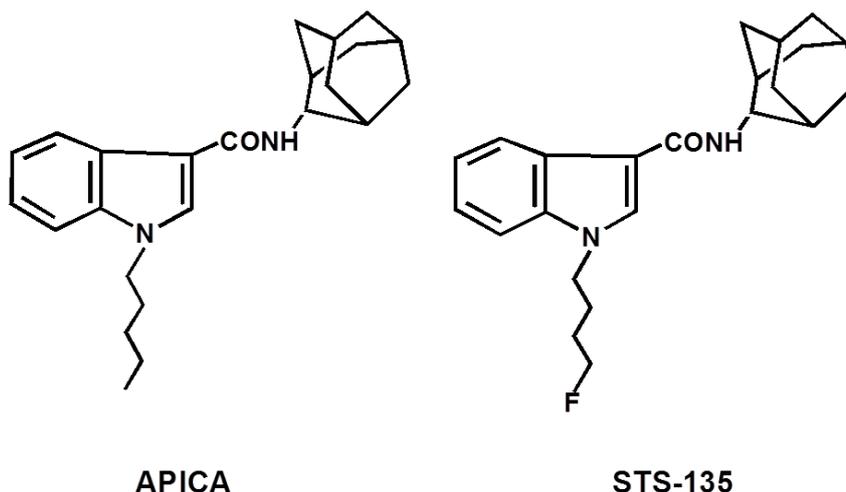


図 7 APICA および STS-135 の構造

3.6. インダゾールカルボキサミド誘導体

AB-PINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide) および AB-FUBINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide) (図 8) の HLMs による主要代謝物は末端アミドの加水分解生成物であるカルボン酸体である^{20,21)}。本代謝物は NADPH-生成系非存在下でも生成し、ヒト遊離肝細胞を用いた代謝実験においても主代謝物の 1 つである。この加水分解代謝物の生成にはカルボキシエステラーゼの関与が考えられる²²⁾。また、AB-PINACA および AB-FUBINACA の加水分解反応を触媒する主な酵素としては、カルボキシエステラーゼ 1 (CES1) が同定されている²²⁾。AB-CHMINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]-1-(cyclohexylmethyl)-1*H*-indazole-3-carboxamide) の HLMs およびヒト遊離肝細胞による代謝については、アミドの加水分解に加えてシクロヘキサン環およびイソプロピル基での水酸化体が主要代謝物として報告されている^{23,24)}。

APICA のインドール環をインダゾール環に置換した誘導体である APINACA (AKB-48, (*N*-(adamantan-1-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide) (図 8) およびそのフッ素置換体は、ヒト遊離肝細胞による代謝実験において、上記インダゾール誘導体のカンナビミメティクスと同様な代謝を受ける²⁵⁾。CYP 発現系を用いた検討から、アダマンチル基の酸化は主に CYP3A4 が関与することが明らかにされている²⁶⁾。

また、APINACA のアダマンチル基をナフタレン環に置換した誘導体である MN-18 (*N*-(naphthalen-1-yl)-1-pentyl-1*H*-indazole-3-carboxamide) は、ヒト遊離肝細胞による代謝実験において、主にアミドの加水分解、ペンチル側鎖の酸化およびナフタレン環の酸化により代謝される²⁷⁾。

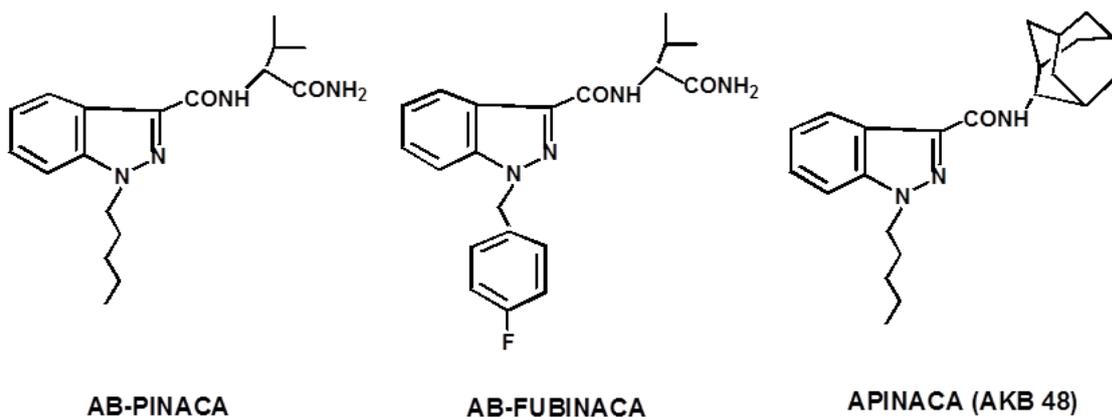


図 8 AB-PINACA、AB-FUBINACA および APINACA (AKB 48) の構造

3.7. キノイルインドールカルボキシレート

PB-22 ((quinolin-8-yl)-1-pentyl-1*H*-indole-3-carboxylate) (図 9) およびそのフッ素置換体の HLMs²⁰⁾ およびヒト遊離肝細胞²⁸⁾ による主要な代謝物は、いずれの場合もエステルの加水分解生成物である。また、FUB-PB-22 ((quinolin-8-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxylate) および FDU-PB-22 ((1-naphthyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxylate) (図 9) の HLMs およびヒト遊離肝細胞での主要な代謝は、エステル部位の加水分解である²⁹⁾。その際、両者からは同じ代謝物であるインドールカルボン酸体が生成する。

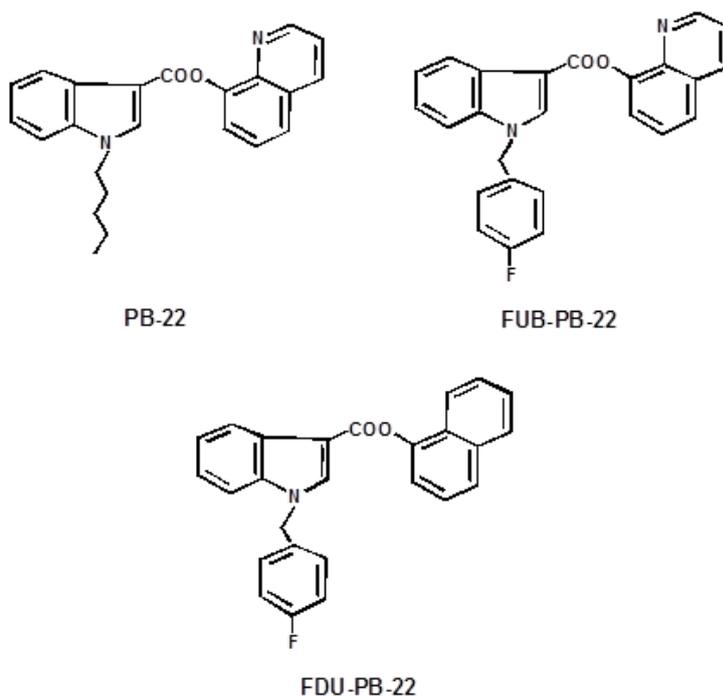


図 9 PB-22、FUB-PB-22 および FDU-PB-22 の構造

謝 辞

本研究の一部は、JSPS 科研費（課題番号 16K08354）の助成を受けたものです。深謝いたします。

参 考 文 献

- 1 渡辺 和人, 第一薬科大学研究年報, **33**, 18-30 (2017).
- 2 Remmer H., Schenkman J.B., Estabrook R.W., Sasame H., Gillette J.R., Narashimhula S., Cooper D.Y. and Rosenthal O., *Mol. Pharmacol.*, **2**, 187-190 (1966).
- 3 Watanabe K., Oguri K. and Yoshimura H., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1939-1942 (1980).
- 4 Kim U., Jin M.J., Lee J., Han S.B., In M.K. and Yoo H.H., *J. Pharm. Biomed. Anal.* **64-65**, 26-34 (2012).
- 5 Jin M.J., Lee J., In M.K. and Yoo H.H., *J. Forensic Sci.*, **58**, 195-199 (2013).
- 6 Watanabe K., Narimatsu S., Yamamoto I. and Yoshimura H., *J. Biol. Chem.*, **266**, 2709-2711 (1991).
- 7 Wintermeyer A., Moller I., Thevis M., Jubner M., Beike J., Rothschild M.A. and Bender K., *Anal. Bioanal. Chem.*, **398**, 2141-2153 (2010).
- 8 De Brabanter N., Esposito S., Geldof L., Lootens L., Meuleman P., Leroux-Roels G., Deventer K. and Van Eenoo P., *Forensic Toxicol.*, **31**, 212-222 (2013).
- 9 DeBrabanter N., Esposito S., Tudela E., Lootens L., Meuleman P., Leroux-Roels G., Deventer K. and Van Eenoo P., *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **27**, 2115-2126 (2013).
- 10 Zhang Q., Ma P., Cole R.B. and Wang G., *Anal. Bioanal. Chem.*, **386**, 1345-1355 (2006).
- 11 Chimalakonda K.C., Seely K.A., Bratton S.M., Brents L.K., Moran C.L., Endres G.W., James L.P., Hollenberg P.F., Prather P.L., Radomska-Pandya A. and Moran J.H., *Drug Metab. Dispos.*, **40**, 2174-2184 (2012).
- 12 Chimalakonda K.C., James L.P., Radomska-Pandya A. and Moran J.H., *Drug Metab. Lett.*, **7**, 34-38 (2013).
- 13 Kim J.H., Kim H.S., Kong T.Y., Lee J.Y., In M.K. and Lee H.S., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **119**, 50-58 (2016).
- 14 Diao X., Scheidweiler K.B., Wohlfarth A., Zhu M., Pang S. and Huestis M.A., *Forensic Toxicol.*, **34**, 256-267 (2016).
- 15 Wohlfarth A., Pang S., Zhu M., Gandhi A.S., Scheidweiler K.B., Liu H.-F. and Huestis M.A., *Clin. Chem.*, **59**, 1638-1648 (2013).
- 16 Nielsen L.M., Holm N.B., Olsen L. and Linnet K., *Drug Test Anal.*, **8**, 792-800 (2016).
- 17 Sobolevsky T., Prasolov I., Rodchenkov G., *Drug Test Anal.*, **7**, 131-142 (2014).
- 18 Gandhi A.S., Wohlfarth A., Zhu M., Pang S., Castaneto M., Scheidweiler K.B. and Huestis M.A., *Drug Test Anal.*, **7**, 187-198 (2015).

- 19 Kevin R.C., Lefever T.W., Snyder R.W., Patel P.R., Fennell T.R., Wiley J.L., McGregor I.S. and Thomas B.F., *Forensic Toxicol.*, **35**, 333-347 (2017).
- 20 Takayama T., Suzuki M., Todoroki K., Inoue K., Min J.Z., Kikura-Hanajiri R. Goda Y. and Toyooka T., *Biomed. Chromatogr. BMC*, **28**, 831-838 (2014).
- 21 Wohlfarth A., Castaneto M.S., Zhu M., Pang S., Scheidweiler K.B., Kronstrand R. and Huestis M.A., *The AAPS Journal*, **17**, 660-677 (2015).
- 22 Thomsen R., Nielsen L.M., Holm N.B., Rasmussen H.B. and Linnet K., *Drug Test Anal.*, **7**, 565-576 (2014).
- 23 Erratico C., Negreira, N., Norouzizadeh H., Covaci A., Neels H., Maudens K. and Van Nuijs A.L.N., *Drug Test Anal.*, **7**, 866-876 (2015).
- 24 Castaneto M.S., Wohlfarth A., Pang S., Zhu M., Scheidweiler K.B., Kronstrand R. and Huestis M.A., *Forensic Toxicol.*, **33**, 295-310 (2015).
- 25 Gandhi A.S., Zhu M., Pang S., Wohlfarth A., Scheidweiler K.B., Liu H.-F. and Huestis M.A., *The AAPS Journal*, **15**, 1091-1098 (2013).
- 26 Holm N.B., Nielsen L.M. and Linnet K., *The AAPS Journal*, **17**, 1237-1245 (2015).
- 27 Diao X., Carlier J., Zhu M. and Huestis M.A., *Clin. Chem.*, **63**, 1753-1763 (2017).
- 28 Wohlfarth A., Gandhi A.S., Pang S., Zhu M., Scheidweiler K.B. and Huestis M.A., *Anal. Bioanal. Chem.*, **406**, 1763-1780 (2014).
- 29 Diao, X., Scheidweiler K.B., Wohlfarth, A., Pang S., Kronstrand R. and Huestis M.A., *The AAPS Journal*, **18**, 455-464 (2016).
- 30 Gandhi A.S., Zhu M., Pang S., Wohlfarth A., Scheidweiler K.B. and Huestis M.A., *Bioanalysis*, **6**, 1471-1485 (2014).
- 31 Wohlfarth A., Pang S., Zhu M., Gandhi A.S., Scheidweiler K.B. and Huestis M.A., *Bioanalysis*, **6**, 1187-1200 (2014).
- 32 Chimalakonda K.C., Bratton S.M., Brents L.K., Le V.-H., Yiew K.H., Dineva A., Moran C.L., James L.P., Moran J.H. and Radominska-Pandya A., *Drug Metab. Dispos.*, **39**, 1967-1976 (2011).
- 33 Brents L.K., Reichard E.E., Zimmerman S.M., Moran J.H., Fantegrossi W.E. and Prather P.L., *PloS One*, **6**, e21917 (2011).
- 34 Kong T.Y., Kim J.-H., Kwon S.-S., Cheong J.C., Kim H.S., In M.K. and Lee H.S., *Arch. Pharm. Res.*, **40**, 727-735 (2017).