

# 法 医 学

## 1 構 成 員

	平成 28 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	0 人	
講師（うち病院籍）	0 人	（ 0 人）
助教（うち病院籍）	3 人	（ 0 人）
助手（うち病院籍）	0 人	（ 0 人）
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	0 人	
研修医	0 人	
特任研究員	2 人	
大学院学生（うち他講座から）	0 人	（ 0 人）
研究生	1 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	1 人	
その他（技術補佐員等）	2 人	
合計	10 人	

## 2 教員の異動状況

渡部 加奈子（教授）（H12.7.1～19.3.31 助教授；19.4.1～23.3.30 准教授；23.5.1～現職）

野澤 秀樹（助教）（H11.1.1～19.3.31 助手；19.4.1～現職）

山岸 格（助教）（H23.7.1～現職）

長谷川 弘太郎（助教）（H25.4.1～現職）

## 3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 27 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	8 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	3.71	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	0 編	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	
(4) 著書数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
(5) 症例報告数（うち邦文のもの）	0 編	(0 編)
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Nozawa H, Minakata K, Yamagishi I, Hasegawa K, Amin W, Gonmori K, Suzuki O, Watanabe K: MALDI-TOF mass spectrometric determination of eight benzodiazepines with two of their metabolites in blood, *Legal Medicine*, 17, 150-156, 2015, 【法中毒学】 , [1.238]
2. Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Hasegawa K, Amin W, Gonmori K, Suzuki M, Watanabe K, Suzuki O: Diphenidine and its metabolites in blood and urine analyzed by MALDI-Q-TOF mass spectrometry, *Forensic Toxicology*, 33, 402-408, 2015, 【法中毒学】 , [-]
3. Amin W, Hasegawa K, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Watanabe K, Suzuki O: Identification and quantitation of 5-fluoro-ADB-PINACA and MAB-CHMINACA in dubious herbal products, *Forensic Toxicology*, 33, 213-220, 2015, 【法中毒学】 , [-]
4. Hasegawa K, Amin W, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Watanabe K, Suzuki O: Postmortem distribution of MAB-CHMINACA in body fluids and solid tissues of a human cadaver, *Forensic Toxicology*, 33, 380-387, 2015, 【法中毒学】 , [-]
5. Hasegawa K, Amin W, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Watanabe K, Suzuki O: Postmortem distribution of flunitrazepam and its metabolite 7-aminoflunitrazepam in body fluids and solid tissues in an autopsy case: Usefulness of bile for their detection, *Legal Medicine*, 17, 394-400, 2015, 【法中毒学】 , [1.238]
6. Amin W, Hasegawa K, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Suzuki O, Watanabe K: Postmortem redistribution of methamphetamine and amphetamine in blood specimens from various blood vessels and in the specimens from pericardial fluid, bile, stomach contents and various solid tissues collected from a human cadaver, *Forensic Toxicology*, 34, 191-198, 2016, 【法中毒学】 , [-]
7. Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Hasegawa K, Gonmori K, Suzuki M, Amin W, Suzuki O, Watanabe K: Semiquantitation of diphenidine in tissue sections obtained from a human cadaver in a poisoning case by direct MALDI-QTOF mass spectrometry, *Forensic Toxicology*, 34, 151-157, 2016, 【法中毒学】 , [-]
8. Amin W, Hasegawa K, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Watanabe K, Suzuki O: Identification and quantification of metabolites of AB-CHMINACA in a urine specimen of an abuser, *Legal Medicine*, 19, 113-118, 2016, 【法中毒学】 , [1.238]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

#### 4 特許等の出願状況

	平成 27 年度
特許取得数（出願中含む）	0 件

#### 5 医学研究費取得状況

（万円未満四捨五入）

	平成 27 年度
(1) 科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）	2 件 （ 220 万円）
(2) 厚生労働科学研究費	0 件 （0 万円）
(3) 日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	0 件 （0 万円）
(4) 科学技術振興機構(JST) による研究助成	0 件 （0 万円）
(5) 他政府機関による研究助成	0 件 （0 万円）
(6) 財団助成金	0 件 （0 万円）
(7) 受託研究または共同研究	1 件 （ 2,790 万円）
(8) 奨学寄附金	0 件 （0 万円）

(1) 科学研究費助成事業（文部科学省、日本学術振興会）

- ・ 基盤研究C（代表 南方かよ子）薬毒物錯体混合物のタンデム質量分析によるカラムを使用しない高感度同時分析法（90万円）
- ・ 若手研究B（代表 長谷川弘太郎）中毒例のヒト臓器・体液からの危険ドラッグ成分抽出と標準添加法による高感度機器分析（130万円）

(7) 受託研究または共同研究

静岡県警察本部からの薬物検査代等（司法解剖後の各種検査：大型機器分析を含む）

#### 7 学会活動

	国際学会	国内学会
(1) 特別講演・招待講演回数	0 件	0 件
(2) シンポジウム発表数	0 件	0 件
(3) 学会座長回数	0 件	0 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	5 件
(6) 一般演題発表数	1 件	

(1) 国際学会等開催・参加

- 1) 国際学会・会議等の開催
- 2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演
- 3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表
- 4) 国際学会・会議等での座長
- 5) 一般発表

ポスター発表

1. Minakata K : DETERMINATION OF NEW PYRROLIDINO CATHINONE DERIVATIVES, PVT, 4F-PVP, MPHP, PV8, PV9 AND 4F-PV9, IN HUMAN BLOOD BY MALDI-Q-TOF MASS, 53<sup>rd</sup> TIAFT (The International Association of Forensic Toxicologists) meeting, 平成 27 年 8 月, Firenze

(2) 国内学会の開催・参加

- 1) 主催した学会名
- 2) 学会における特別講演・招待講演
- 3) シンポジウム発表
- 4) 座長をした学会名
- 5) 一般発表

口頭発表

1. 長谷川弘太郎：1中毒死例における合成カチノンPV9の生前・死後体内分布、日本法中毒学会第34年会、平成27年6月、福岡。
2. 南方かよ子：血中・尿中ジフェニジン代謝物のMALDI-Q-TOF-MSによる分析、日本法中毒学会第34年会、平成27年6月、福岡。
3. 山岸 格：胃内視鏡検査中の大量出血による死亡事例、第37回日本法医学会学術中部地方集会、平成27年10月、甲府

ポスター発表

1. 野澤秀樹：三・四環系抗うつ剤のマトリックス支援レーザー脱離イオン化 (MALDI) を用いた質量分析、第99次日本法医学会学術全国集会、平成27年6月、高知市
2. 南方かよ子：組織切片中ジフェニジンのMALDI-MS(/MS)による直接分析、第40回日本医用マススペクトル学会年会、平成27年9月、浜松

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

渡部加奈子:

日本法医学会評議員  
日本法中毒学会評議員

権守邦夫:

日本法医学会評議員

日本法中毒学会監事

日本中毒学会評議員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	0件	0件

## 9 共同研究の実施状況

	平成27年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	2件
(3) 学内共同研究	0件

### (2) 国内共同研究

1. 北陸大学薬学部(渡辺和人) 大麻成分カンナビノイドのヒト脳とヒト肺における代謝及び内因性カンナビノイドとの脳における代謝的相互作用に関する研究(H24より継続)
2. 静岡県警察本部からの司法解剖後の各種検査(例えば、CO-Hb検査、プランクトン検査、精液検査、薬物スクリーニング施行、血液型検査など)

## 10 産学共同研究

	平成27年度
産学共同研究	0件

## 11 受賞

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. Post column switching large volume injection

ヘッドスペース (HS) 抽出法とは、分析対象である希釈した全血・尿をバイアル瓶に入れ、セプタム付キャップで密栓し、加熱すると気相に揮発性物質や半揮発性物質が蒸発して、液相から抽出されるものである。我々は、多くの揮発性物質や、半揮発性物質を含んだ気相を多量（約 5ml）バイアル瓶から抜き取り、カラムと 0 度以下の低温にし、ガスクロマトグラフィー (GC) にかけて、大容量注入 GC 法として多くの論文を発表してきた。但し、この大容量注入法をガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC-MS) にかけると、検出器の質量分析装置 (MS) に分析対象分子が空気分子と衝突し、MS がシャットダウンをおこしてしまい分析は不可能であった。しかし我々は試行錯誤の末、ガス経路を変え、みずから二つの部品を作成する事でこの実験に成功し、良好なピーク形状、感度を得た。これらの成果は *Analytical Chemistry* (IF 5.856) に投稿した。これは独創性があり、国際的にも汎用できる実験である。2012 年度の国際法中毒学会では、試料の注入方法の変更と改良について発表を行っている。

今後はこの装置を使用し、色々な揮発性有機薬毒物や、非揮発性の覚せい剤などの分析にも挑戦し、比較的の前処理が簡便なヘッドスペース法をもちいて色々な薬毒物の分析法を確立していくつもりである。現在、島津製作所製のGC-MSを用いて研究を行っている。カラムスイッチングの応用として、装置全体の構成を大きく変更することなく試料の導入装置を液打ちのものに切り替え、難揮発性物質の測定を行った(Amin W, Suzuki O, Hasegawa K, Gonmori K, Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Watanabe K: Presence of appreciable amounts of ethylene glycol, propylene glycol, and diethylene glycol in human urine of healthy subjects. Forensic Toxicology. 32: 39-44, 2014, Amin W, Suzuki O, Hasegawa K, Gonmori K, Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Watanabe K: Occurrence of postmortem production of ethylene glycol and propylene glycol in human specimen. Forensic Toxicology. 32: 162-168, 2014)

(渡部加奈子、藤田博紀、長谷川弘太郎、鈴木 修 他)

## 2. スギヒラタケ中青酸産生メカニズムと急性脳症発症との因果関係の検討・ドクササコ成分の研究

2004年を中心に日本海側の地域で発生した原因不明急性脳症については、スギヒラタケの関与が疑われた。スギヒラタケは古くから食用きのことして利用されてきたもので、スギヒラタケと急性脳症の因果関係については明確な証明はなされていない。我々はスギヒラタケが青酸を産生するキノコであることを証明し、青酸が急性脳症発症の引き金となっているのではないかとの推定の元、その発症メカニズムについて検討を行っている。

ドクササコは摂取すると疼痛等の深刻な神経障害を発症する毒キノコで、毎年中毒例が散見される。当教室ではその主な成分と考えられるアクロメリン酸の有機合成を静岡県立大学に依頼し、その標品を得た。これを用いて、ドクササコ中毒事例の試料に対しGC-MS、LC-MS-MS等を用いた定性・定量分析を行う。

(権守邦夫、藤田博紀、長谷川弘太郎、鈴木修)

## 3. MALDI質量分析法を用いた薬毒物群の迅速高感度な一斉分析法

MALDI-TOF-MS法は生化学分野で近年急速に普及してきた方法で、laserでまずmatrixがイオン化され、そのエネルギーが分析種に移り、分析種がソフトにイオン化される方法である。金属類のMALDI-TOF-MSによる研究は金属酸化物について酸化還元メカニズムについての報告がなされてはいるが非常に高濃度の金属を対象としている。我々は非常に低濃度の組織中の金(Au)と白金(Pt)をdiethyldithiocarbamate(DDC)によって錯体としMALDI-TOF-MSで定量する方法を考案した。

この方法では、Au-DDC錯体とPt-DDC錯体としてAuは1pg、Ptは10pgが検出限界であった。

この結果をAnalytical Bioanalytical Chemistry (2014) 406:1331-1338にて報告した。

危険ドラッグ群のMALDI-MS法による高感度定量法の開発を行い、専門誌に投稿を行った (Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Hasegawa K, Amin W, Gonmori K, Suzuki M, Watanabe K, Suzuki O: Diphenidine and its metabolites in blood and urine analyzed by MALDI-Q-TOF mass spectrometry, Forensic Toxicology, 33, 402-408, 2015)。

(南方かよ子、権守邦夫、鈴木修)

#### 4. ヒト臓器・体液等の法医試料からの危険ドラッグ成分を中心とした薬毒物の抽出と質量分析による高感度分析法の開発・試料別精密測定

昨今、危険ドラッグを代表として様々な薬物がハーブ、入浴剤やお香等と称して供給され、大きな社会問題となっている。薬物乱用による死亡事例や薬物使用者による交通死亡事故、中毒症例や関連する交通事故等は最近特に多く報告・報道されている。申請者は、質量分析による薬毒物の組成推定、ヒト臓器や体液等の法医解剖試料を中心に薬毒物類の抽出方法と、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析器(LC-MS-MS)等を用いた定性・定量分析方法の開発、標準添加法を用いた従来とは一線を画する精密な薬物の臓器分布の測定を試みるものである。

合成カンナビノイド類の中には、大麻やマリファナと比べて機能発現に関わる CB1 受容体、CB2 受容体へのアフィニティーが 10~100 倍にも達するものが多数報告されている。2013 年、合成カンナビノイド系乱用薬物での死亡例が世界で初めて日本で報告されるなど、カンナビノイド受容体研究に矛盾しない毒性が窺われる。

合成カチノン類はアンフェタミン等の覚せい剤と似た構造をしている。合成カチノン類を用いた動物実験によると、多動・興奮といった行動促進作用や体温上昇等の、覚せい剤とほぼ同様な薬理作用が確認され、これも毒性評価が進められている。これまでも合成カチノン類での死亡事例は比較的多く報告されており、毒性は高いものと推定される。

この研究では法医解剖試料等を中心に乱用薬毒物類の抽出方法と、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析装置(LC-MS-MS)等の機器を用いた定性・定量分析方法の開発、精密質量分析による薬毒物の組成推定、臓器分布の検討を試みるものである。これまでに実際の危険ドラッグ使用事例の解剖試料を用いて、死後体内再分布について検討を行った結果を専門学術誌(Forensic Toxicology 等)に投稿した。(Hasegawa K, Amin W, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Watanabe K, Suzuki O: Postmortem distribution of MAB-CHMINACA in body fluids and solid tissues of a human cadaver, Forensic Toxicology, 33, 380-387, 2015)

(長谷川弘太郎、鈴木修、権守邦夫、南方かよ子、山岸格、野澤秀樹、渡部加奈子 他)

#### 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

1. 2014年下半期頃から「ハートショット」等の名称で流通し、使用者が多数死亡して社会を震撼させた危険ドラッグ「5F-ADB」について、世界で初めて解剖試料からの検出と定量分析を行った。(Hasegawa K, Amin W, Minakata K, Gonmori K, Yamagishi I, Nozawa H, Watanabe K, Suzuki O: Identification and quantitation of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoid, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. Forensic Toxicology. 33: 112-121, 2015)

(長谷川弘太郎、阿民勿日他、鈴木修、権守邦夫、南方かよ子、山岸格、野澤秀樹、渡部加奈子 他)

#### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

1. 数年前より、自ら分析機の一部を改良しながら一連の研究を展開してきたポストカラムスイッチング-Large volume injection の GC-MS への応用のテーマにおいて、H21 年 11 月にリース購入した Agilent GC-MSD にて Deans スイッチとガス配管を自ら改良し、性能に不満のあったガス分子

をためるコイルと、装置に大気不要な空気を逃がすスイッチングバルブを自ら作成し取り付けました。これらのアイデアにより、これまでは不可能だった 5 mL の気相を注入することが可能になった。注入口で高温ガスとなった分子を 50 度ほどの低温のキャピラリーカラムに液状にトラップさせている間にスイッチングバルブをオープンし、不要な気相をキャリアガスのヘリウムと一緒に大気中に解放してしまう。0.2 秒後、スイッチングバルブを閉め、沸点近傍で気体分子となって移動してきた分析対象分子のみを MS へ送ることに成功した。一昨年、一時話題になったナフタレンと *p*-ジクロロベンゼンの分析実験にこの方法を応用し、MS がシャットダウンを起こさず正常に作動し、検出ピーク形状、再現性、回収率いずれも良好であった。内部標準物質にはそれぞれの同位体(*d*体)を用いた。

この実験を通して、想定以上に Deans switch という特殊金属性の流路切り替え部品が分析過程での汚染や夾雑物からの影響が少ないことが判明した。改良の費用は安価であり、汎用性が高く、設計や拡張も容易であった。これらの成果について取りまとめを行った後 *Analytical Chemistry* に投稿した。現在、ガソリン成分や灯油成分、覚醒剤成分の分析について更に実験中である。

(渡部加奈子、藤田博紀、長谷川弘太郎、阿民勿日他、鈴木 修 他)

2. 法医解剖試料からの危険ドラッグ成分を中心とした薬毒物の抽出法と質量分析機による高感度分析法の開発を行う過程で、各種薬毒物データベースの参照や過去の様々な薬毒物による中毒事例、死亡事例の調査・検討を行った。すると、最新の危険ドラッグ類のみならず、覚せい剤や眠剤成分といった、比較的研究や検討が進んでいる、あるいは十分なされたはずの臨床的・法医中毒学的に重要度の高い薬毒物成分でさえ精密な全身臓器分布、全身部位別体液分布に関してはデータ不足、事例不足、あるいは検討が不十分・全くなされていないものが多数あることが判明した。殊更、法医試料で標準添加法を用いた薬毒物の精密定量分析例となると、その報告はほぼ皆無であった。

よって今後、危険ドラッグ類のみならず、様々な物質について高感度分析法の開発や人体全身分布の精密定量分析による究明を行っていく。すでに眠剤成分について、未変化体とその代謝物の人体分布を測定し専門誌に投稿した(Hasegawa K, Amin W, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Watanabe K, Suzuki O: Postmortem distribution of flunitrazepam and its metabolite 7-aminoflunitrazepam in body fluids and solid tissues in an autopsy case: Usefulness of bile for their detection, *Legal Medicine*, 17, 394-400, 2015)。このように体系的なデータや抽出方法の報告を行うことは国際的にも高く要請されるものであり、ヒト全身の臓器や体液を用いて、標準添加法と質量分析器による精密な薬毒物の体内分布を評価する本研究は、手技・成果ともに今後の同様の研究のモデルとなり得るものと確信する。

(長谷川弘太郎、阿民勿日他、鈴木修、権守邦夫、南方かよ子、山岸格、野澤秀樹、渡部加奈子 他)

## 15 新聞、雑誌等による報道

### 社会貢献

静岡県内で発生した司法解剖 約 180 体



静岡県内で発生した新法解剖 約5体

静岡県東部への出張による検視約 50体

警察協力医会への入会希望者への見学指導、受け入れを行っている。

警察学校（刑事課、交通課）での講義を行っている。

県内に配属された司法修習生への講義・見学指導を行っている。

年齢鑑定の依頼（少年課）。

親子鑑定の読影の依頼（科捜研）。

その他、危険ドラッグに関する再鑑定の依頼（他県の科捜研より）。