

# 留学生相談室

## 1 構 成 員

	平成19年3月31日現在
教授	0人
助教授	0人
講師（うち病院籍）	1人（0人）
助手（うち病院籍）	0人（0人）
医員	0人
研修医	0人
特別研究員	0人
大学院学生（うち他講座から）	0人（0人）
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員（教務職員を含む）	0人
その他（技術補佐員等）	0人
合 計	1人

## 2 教員の異動状況

南方かよ子（講師）（H2. 11. 15～現職）

## 3 研究業績

数字は小数2位まで。

	平成18年度
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	2編（0編）
そのインパクトファクターの合計	2.65
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1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
(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

### (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. Minakata K, Nozawa H, Okamoto N, Suzuki O : Determination of platinum derived from cisplatin in human tissues using electrospray ionization mass spectrometry. J Chromatogr B 832: 286-291, 2006.
2. Minakata K, Suzuki M, Nozawa H, Gonmori K, Watanabe K, Suzuki O : Platinum levels in

various tissues of a patient who died 181 days after cisplatin overdosing determined by electrospray ionization mass spectrometry. Forensic Toxicol 24: 83-87, 2006.

インパクトファクターの小計 [2.65]

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

### 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. Minakata K, Suzuki O : Rapid and sensitive determination of Urine Luck by ESI-MS after reduction of chromate. Proceedings in The International Association of Forensic Toxicologists 43 rd International Meeting, Seoul, Korea, 2006

## 4 特許等の出願状況

	平成18年度
特許取得数（出願中含む）	0件

## 5 医学研究費取得状況

	平成18年度
(1) 文部科学省科学研究費	1件 (180万円)
(2) 厚生科学研究費	0件 (0万円)
(3) 他政府機関による研究助成	0件 (0万円)
(4) 財団助成金	0件 (0万円)
(5) 受託研究または共同研究	0件 (0万円)
(6) 奨学寄附金その他（民間より）	0件 (0万円)

### (1) 文部科学省科学研究費

南方かよ子（代表者）基盤研究 C 薬毒物の錯体励起化による高感度イオンスプレー質量分析  
検出法の開発 180万円（新規）

## 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	2件
(6) 一般演題発表数	2件	

### (1) 国際学会等開催・参加

#### 5) 一般発表

##### ポスター発表

1. Minakata K, Suzuki O : Platinum levels in various tissues of a patient died 181 days after

cisplatin overdose determined by electrospray ionization mass spectrometry. The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 44<sup>th</sup> International Meeting. August 26-September 1, 2006, Ljubljana, Slovenia.

2. Gonmori K, Minakata K, Watanabe K, Sato S, Toyoshima I, Matumoto N, Suzuki O : Studies on the cause of an encephalopathy which took place in the limited areas in Japan 2004: a possibility of poisoning by cyanide being contained in a kind of mushroom. The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 44<sup>th</sup> International Meeting. August 26-September 1, 2006, Ljubljana, Slovenia.

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

日本法医学会 評議員

日本法中毒学会 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18年度
(1) 国際共同研究	0件
(2) 国内共同研究	0件
(3) 学内共同研究	0件

## 10 産学共同研究

	平成18年度
産学共同研究	0件

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

薬毒物の錯体励起化による高感度イオンスプレー質量分析検出法の開発

多くの金属薬毒物が治療に用いられたり、環境汚染をひきおこしたりしている。金属薬毒物は生体内で金属錯体となっているので、これらの分子構造や定量は重要であるが、質量分析法（MS）を用いた金属錯体の高感度解析は以前には報告されていなかった。本年度は以下の金属薬毒物についての研究をした。

### 1. シスプラチンの定量法

シスプラチン、カルボプラチンはプラチナ（Pt）を含む抗癌剤である。Ptの定量には通常、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）が用いられているが、今迄に報告されている生体内での定量には多量の試料が必要であった。例えば、血漿、肝臓はそれぞれ1 ml, 300 mgが必要で、Ptの

検出限界は1 ng ( $10^{-9}$  g) であった。またICP- MS法ではHg, Os によるmonoatomic ibars やWO, YbO, HfO, LuO, TaO によるpolyatomic isobarsが測定を妨害していた。我々は湿式灰化した組織中のPtとジエチルジチオカルバミン酸 (DDC) との錯体を作成し、イソアミルアルコール (IAA) で抽出し、酢酸で酸性とした後、エレクトロスプレーイオン (ESI) -MS法により、簡便に高感度に定量する方法を考案した。60代の患者が165mgシスプラチン/24hの濃度で3日間投与された。患者が難聴を訴えたことにより、過剰投与に気付き、種々の医療処置がなされたが、44日後に死去した。法医解剖がなされ、組織が採取された。pH 3-7に調整した湿式灰化組織液 10 $\mu$ l (組織5 mg 相当) を用いPt錯体を作成、抽出し、そのうちの1 $\mu$ lをESI-MS装置に導入して測定した。Ptの検出限界は0.03 ngであった。また1分以内にPt-DDC錯体は検出されるので、試料は1分間隔で測定することができた。この患者の組織において、小脳が最低濃度、肝臓が最高濃度を示し、それぞれ、36 ng, 1680 ng/g湿重であった。長期経過後のヒトにおける組織内のPtの定量は今迄なされていなかったもので、この結果は貴重なデータである。この結果について、2006年の日本法中毒学会ならびにJournal of Chromatography B で報告した。

## 2. Urine Luck の定量法

3価のクロムは生体の代謝に必須の金属であるが、6価のクロムは発ガン作用等があり有害である。また、6価クロム化合物はUrine Luckの商品名で売られ、尿中の大麻、モルヒネ、コデインの検出を妨害するので、3価クロムと6価クロムを分けて定量する必要がある。クロムの定量に汎用されているICP-MS法では両者の区別はできないが、我々のESI-MS法では6価クロムのみを定量することができる。この方法について2006年のTIAFTのプロシーディングスで報告した。

## 3. 銀の定量法

銀は近年、抗菌剤として多用されている。「エレクトロスプレーイオン化質量分析法を用いた銀の高感度定量法」の演題にて、2006年の日本法医学会で報告した。

## 13 この期間中の特筆すべき業績、新技術の開発

薬毒物を錯体化し、第三の因子を作用させ、ternary complexを作成、励起し、イオン化を促進し、イオンスプレー (ESI) 質量分析法 (MS) で高感度に検出する方法を見出し、昨年度、本年度多くの報告をした。この研究中、本学に設置されている質量分析装置の中で、QSTAR並びにTSQ7000の装置では、プロダクトイオンスキャン (MS/MS) が可能であることに着目した。より高感度なMS/MS法を金属薬毒物解析に適用することにより、薬毒物と生体内物質との結合部位を明らかにし、薬毒物の作用機序を解明することが目的である。

プロダクトイオンスキャン (MS/MS) とは、対象となるイオンを第一のマス分析部 (MS) で選択し、このイオンをコリジョンセルで解離させ、そのプロダクトイオンを第二のマス分析部 (MS/MS) でスキャン選択して検出する方法である。この方法の利点は以下のごとくである。1. コリジョンのエネルギーを増加して行くに従い、大きな分子がだんだんと切断され、種々のプロダクトイオンが観測されるので、分子構造についてのより詳細な情報が得られること。2. 目的錯体以外の物質由来のシグナルが第一のMSにはノイズとして混入しているが、そのノイズ物質をコ

リジョンセルで解離させた場合にプロダクトイオンと同一質量となる確率は極めてゼロに近いので、二台のMSを用いるMS/MS法ではノイズを極めて低く押さえることが可能となり、結果としていままで以上の高感度を得ることができた。

#### 14 研究の独創性、国際性、継続性、応用性

質量分析法(MS)を用いた金属錯体の高感度解析は国内外を問わず、他ではなされていない。金属錯体を励起化して、エレクトロスプレーイオン化により、高感度に定量する方法については4種の化合物について、我々は既に報告した。その後、新たにMS/MSという連続した質量分析を試み、その方法を用いた感度の更なる向上をめざした。その結果、Urine Luckの主成分である毒物クロムに関してはMS法の50倍にも感度を上昇させることができた。この結果を2007年の国際法中毒学会で発表するために要旨を送付したところ、以下のコメントを頂いた。

I am pleased to notify you that your abstract entitled "Determination of Urine Luck using electrospray ionization tandem mass spectrometry" has been accepted to the scientific program in the TIAFT. The following comments were provided by the reviewer:

Very nice work. I would like the abstract to include the validation parameters that were evaluated and the results of the validation. Specifically, it should include information on selectivity, the calibration model that was used, bias, repeatability and matrix effect. During the actual presentation, the means of determining these should be provided.