

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2016

課題番号：26713021

研究課題名(和文) ヒト爪を用いた生活習慣病境界病態検査法の開発及び予防への新展開

研究課題名(英文) Development of inspection method for diagnostic disease border condition states of human lifestyle related disease using human fingernails and application to the prevention.

研究代表者

関 俊哲 (Min, Junzhe)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：10453060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病、痛風、大腸癌など生活習慣病境界病態検査法の新たな臨床生体試料として非侵襲的なヒト爪の有用性と可能性を検証した。健常人、境界高血糖者、糖尿病患者の爪よりD,L-Ala、D,L-Val、D,L-Leuを検出し、統計解析した結果、D,L-Alaのピーク面積の比においては健常人と境界高血糖者；健常人と糖尿病患者の間に有意差($p < 0.01$)が認められた。また、健常者と痛風患者の爪中の尿酸の定量を比較した結果、痛風患者の爪中尿酸含量は健常人より顕著に高く、有意差($p < 0.01$)が確認できた。従って、侵襲的なヒト爪は糖尿病、痛風、大腸癌など生活習慣病診断の新たな生体試料として有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We inspected advantages and the possibility of using human fingernail as the new clinical bio sample for the diagnostic lifestyle related disease border condition of diabetes, gout and colorectal cancer. As a result of detecting D,L-Ala, D,L-Val, D,L-Leu in the fingernail of healthy volunteers, person of border hyperglycosemia and diabetes, and having made a statistical analysis; in the ratio of the peak area of D/L-Ala a healthy volunteers and a person of border hyperglycosemia, significant difference ($p < 0.01$) was accepted among diabetics with healthy volunteers. In addition, when comparing the index from the healthy volunteers with that from the gout patient, the uric acid level was higher in the gout patient. A statistically significant correlation was observed with the uric acid ($p < 0.01$). Therefore, noninvasive human fingernail, usefulness is suggested as a new bio sample of the lifestyle related disease diagnosis including diabetes, gout and colorectal cancer.

研究分野：生体機能分子分析

キーワード：ヒト爪 生活習慣病 境界病態検査 糖尿病 痛風 大腸癌 早期予防 質量分析

1. 研究開始当初の背景

今日、臨床検査に汎用されている血液、尿は短時間内の健康状態を反映可能な利点を持ち合わせているが、衛生面上の問題や採取に伴う苦痛、感染性、長期間の栄養変動及び健康状態が反映できないなどの問題点がある。また、増加の一途を辿っている糖尿病をはじめとする生活習慣病は、日常的な健康管理や早期診断が最も重要な課題となっているが、健康-境界-生活習慣病の長期間病態変化をモニタリング可能な生体試料がないのが現状である。一方、我々が着目したヒト爪は構造上の特徴から、上記の問題点を克服することはもちろん、採取が容易で痛みを伴わず、長期保存が可能な優れた特徴を持っているため、体内健康状態を長期間反映できる新規生体試料として注目されている。

これまで、爪は主に法医学的な乱用薬物犯罪の取締、中毒原因物質の検出、または過去の元素曝露量等の調査に応用されてきたが、興味あることに、ヒト爪を用い健康及び慢性疾患への早期診断のアプローチの事例はほとんどなく、近年、申請者がヒト爪を用いたこれまでの研究では、爪からポリアミン等の塩基性物質などの検出に成功しており、爪の中では無機物のみで有機物はほとんど含まれていないとこれまでの考えを覆す結果が得られた。また、糖尿病と肺癌患者の爪を用い、爪中の微量の遊離アミノ酸光学異性体、糖化最終産物 (AGEs) の中間体及びポリアミンの分析を行い、爪を用いた慢性疾患への新しいアプローチを展開してきた。そこで、申請者は糖尿病をはじめとする生活習慣病境界病態での非侵襲的な早期予防・診断法の開発を目的として、非侵襲的な臨床検査試料としてのヒト爪を用い、糖尿病、痛風、大腸癌などの生活習慣病の非侵襲的な臨床検査生体試料としての可能性と有用性を検証することにした。

2. 研究の目的

生活習慣病は自覚症状に乏しく、「境界病態での早期診断」が治療の鍵である。本研究では、従来の臨床検査試料である血液、尿、唾液とは異なり、体内の長期間の栄養状態、薬物使用履歴を反映可能なヒト爪を用い、ヒト爪中低分子代謝物を標的とし、糖尿病、痛風、大腸癌をはじめとする生活習慣病境界病態での新しい診断法を開発し、生活習慣病予防へ新展開するため、ヒト爪を用いた境界病態での非侵襲的な早期予防・診断法を開発し、臨床境界検査医学への基盤技術を構築する。

3. 研究の方法

(1)質量分析計(MS)標識試薬を用いたヒト爪中各官能基別低分子代謝物を網羅的に解析

爪中多くの代謝物は微量に混在し、その濃度も極端に異なっている。その代謝物の多くはアミノ基、カルボキシル基、水酸基等の異なる官能基を有している。申請者はこれらの

代謝物の一斉分析を目的として高感度蛍光試薬を用いて試みたが、実試料の測定の際、選択性と検出感度の不足、夾雑ピークの妨害で定性と定量が困難であった。そこで、本研究では、高選択性・高精度をもつ質量分析計を用いることにした。本研究ではこれらの各官能基別可能なMS高感度試薬を用い、各官能基別網羅的高感度分析法を開発する。また、その骨格に不斉炭素を導入し、キラル光学異性代謝物の分析も合わせて行う。これらの試薬は各官能基と特異的に穏和な条件で反応し、タンデム質量分析計 (MS/MS) で特異的な開裂を示すことで、規則的プロダクトイオンが得られるため、未知の代謝物の同定に重要な構造情報を提供することはもちろん、ニュートラルロススキャン手法などを用いることで爪の複雑なマトリックス中に存在する未知の各官能基代謝物を網羅的に検出が可能となる。

(2)健康-境界-糖尿病患者爪中 D/L アミノ酸比の比較及び早期診断への有用性の検証

「かくれ糖尿病リスク者」をターゲットとして従来の血糖値の測定や尿検査と異なる新しい生体試料としてヒト爪を用いた非侵襲的な早期検出技術の有用性を検証する。爪中 D/L-アミノ酸量をシンプルにピーク面積比のみを分析することで糖尿病患者と健常者との間に有意差がみられたことから、健常者、高血糖者 (かくれ糖尿病リスク者)、糖尿病患者 (各 100 名程度) で従来の判定方法 (血糖値、HbA1c など) と結果を比較・検証し、D/L-アミノ酸比によるカテゴリ分けし、かくれ糖尿病リスクを判断する評価法としての有用性を検討する。

(3)ヒト爪を用いた大腸癌、痛風等生活習慣病病態新規検査法の開発

大腸癌は、早期発見による生存率が極めて高く、発症前の早期発見及びその診断法が強く求められている。しかし、従来の大腸癌のバイオマーカーは早期診断が困難であることが問題視されている。一方、近年ヒト血中メタボローム解析から大腸癌に早期反応を示す新規バイオマーカー候補物として 2-Hydroxy butyrate (α -HB)、Aspartic acid (Asp)、Kynurenine (Kyn)、Cystamine (Cys) が発見され、その有用性が示唆された。これらの新規バイオマーカー候補物はキラル中心を持つ化合物もあるが、その光学異性体の有用性についてはまだ不明である。そこで我々は、これらのキラル中心を持つ新規バイオマーカー候補物に着目した。そこで我々はヒト爪を用い、大腸癌の新しい診断法の確立を目的として、LC-ESI-MS/MS によるヒト爪中光学異性体を含む新規バイオマーカー候補物の同時高感度分析法の開発を試みた。誘導体化試薬として (S)-DBD-Pro-COCl を用い、 α -HB、Asp、Kyn、Cys を標識し、LC-ESI-MS/MS で一斉分析を行った。

また、生活習慣病として痛風に着目し、ヒト爪中尿酸の新たな定量分析法の開発を行った。26名の健常者と22名の痛風患者の爪中の尿酸の定量を行い比較を行い、ヒトの爪中の尿酸の含量が痛風診断における有用性を検討した。

4. 研究成果

(1) 健康-境界-糖尿病患者爪中 D/L アミノ酸比による早期診断への応用

健常人 47 人、境界域高血糖患者 87 人、糖尿病患者 144 人の爪を用いて D/L アミノ酸を測定を行い、かくれ糖尿病診断への有用性を検証した。健常人、境界高血糖者、糖尿病患者の爪より D,L-Ala、D,L-Val、D,L-Leu が良好に検出された。また、健常人、境界高血糖者、糖尿病患者の定量値を統計解析した結果、今回測定した 3 種類の DL-アミノ酸の中で Val、Leu では健常人、境界高血糖者、糖尿病患者において有意差がなかったものの、DL-Ala のピーク面積の比においては健常人と境界高血糖者、健常人と糖尿病患者の間に有意差($p < 0.01$)が確認できた。また、男女別に詳細に解析した結果、男性、女性とも健常人と境界高血糖者、健常人と糖尿病患者の間に有意差($p < 0.01$)が確認できた。従って、ヒト爪中の D,L-Ala のピーク面積比は境界高血糖者の早期検出可能なバイオマーカーとしての有用性が示唆され、本技術が中高齢者のかくれ糖尿病の非侵襲的な予防と早期診断の有効な手段になると期待される。

(2) ヒト爪中尿酸新規定量法の開発および痛風早期診断への応用

生活習慣病として痛風に着目し、ヒト爪中尿酸の HPLC-UV 定量分析法の開発を行った。はじめに男女 3 名の健常者の両手の 10 本の指の爪を用い、各指ごとの尿酸の含量を測定し、どの指の爪を用いるのが痛風診断に最も有用であるかを検討した。その結果、男性、女性ともに母指と小指中の尿酸含量は他の指に比べて含量が少ない傾向にあることが示唆された。また、人差し指、中指、薬指の尿酸含量は比較的安定でばらつきも少なく、また男性と女性ともに右手、左手の間で大きな差はないという結果が得られた。従って、痛風の診断の臨床分析試料として爪を用いる際、左右の手の示指、中指、薬指中のいずれかを用いることが可能であることが示唆された。また、26 名の健常者と 22 名の痛風患者の爪中の尿酸の定量を行い比較した結果、痛風患者の尿酸含量は健常者より顕著に高く、有意差($p < 0.01$)が確認できた。従って、ヒトの爪中の尿酸の含量は痛風診断の一つの選択肢になることが示唆された。

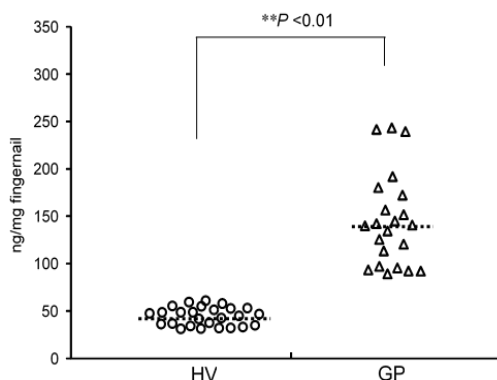


Fig. 2 Statistical analysis of UA concentration in the healthy volunteers (n=26) and gout patients (n=22). V= healthy volunteers; GP=gout patients. (** $p < 0.01$).

(3) 質量分析(MS)標識試薬を用いたヒト爪中各官能基別低分子代謝物を網羅的に解析

生活習慣病境界病態での非侵襲的な早期予防・診断法の開発を目的として、新たな臨床検査試料としてヒト爪を用い、爪中極微量のアミン基を有する低分子代謝物を検出するため、高選択性・高精度をもつ質量分析計(MS)用標識試薬として、容易にプロトン化し、ポジティブイオン化モードにおいてSRM検出に有利な 4 級ホスホニウム、3 級スルホニウム構造に着目し、荷電構造を有する新規誘導体化試薬 4-CEBTPP、2-CEDPS を含む 4 種類の新規誘導体化試薬を開発した。また、既存の 4 級ホスホニウム構造を有する誘導体化試薬 2 種類を含めた 6 種類の誘導体化試薬を用い、モデルアミン類としてメチル化したバリン、セリン、フェニルアラニンと極性の高いモデル糖グルカミンを用い検出感度の比較を行った。いずれの新規糖鎖誘導体化試薬は、荷電構造を導入したことにより MS での検出が高感度になり、また、誘導体化により高極性のアミノ酸等の低分子代謝物を逆相系カラムに保持させることができた。その中でも新規合成した 4-CEBTPP は、 m/z 120 の高強度なプロダクトイオンを与えることで、検出限界は 0.3 amol ~ 数 fmol オーダーになり、高感度に検出することはもちろん、さらに、 m/z 120 の高強度なプロダクトイオンをモニタリングすることでアミン類の低分子代謝物を網羅的に検出が可能であることが示唆された。2-CEDPS については、誘導体化試薬由来の m/z 186 プロダクトイオンがロスする現象が見られ、ニュートラルロススキャンを用いることで、2-CEDPS に誘導体化された 4 種全てモデルのアミン類を良好に検出することができたため、ニュートラルロススキャン手法などを用いることで爪のマトリックス中に存在するアミン類代謝物を網羅的検出が可能となることが示唆された。

(4) 大腸癌診断を指向したヒト爪中光学異

性体代謝物の分析

大腸癌の早期診断を目的として、近年ヒト血中のメタボローム解析から大腸癌に早期反応を示す新規バイオマーカー候補物である 2-Hydroxy butyrate (α -HB)、Aspartic acid (Asp)、Kynurenine (Kyn)、Cystamine (Cys) の新規バイオマーカー候補物に着目し、非侵襲的に採取が可能で保存が容易なヒト爪を使用し LC-ESI-MS/MS を用い、大腸癌診断を指向したヒト爪中の新たに光学異性体を含めた代謝物の一斉分析方法の開発を試みた。 α -HB、Asp、Kyn、Cys を(S)-DBD-Pro-COCl を用いて標識し、LC-ESI-MS/MS で一斉分析法を開発し、大腸癌患者、健常人の間の測定結果の有意差の検定にはマンホイットニ法を用いた。その結果、Cys、 α -HB、Asp、Kyn を C18 カラムで光学異性体を 20 min 以内に良好な分離 ($R_s > 1.57$) を達成した。また、爪中から初めて Asp と α -HB の光学異性体を良好に検出することに成功した。健常人 36 人、大腸癌患者 12 人の爪を分析したところ、定量値において、女性の場合、D- α -HB で、男女混合の場合、D,L- α -HB で、男性の場合 L-Asp、D-Asp、L- α -HB で有意差 ($p < 0.05$) が認められ、光学異性体比では、女性の場合では有意差が認められなかったが、男女混合と男性の場合で、D/L- α -HB、D/L+D α -HB 両方で、有意差 ($p < 0.05$) が認められた。また、同じ人の爪を経時的に 3 回測定したところ、定量値では CV < 14.8%、D/L 比では < 15.5% であり、同じ人の爪中の光学異性体は安定的に存在することが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- (1) Jun Zhe Min, Yuka Morota, Ying-Zi Jiang, Gao Li, Dongzhou Kang, Hai-fu Yu, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki and Toshimasa Toyo'oka: Rapid and sensitive determination of diacetylpolyamines in human fingernail by ultraperformance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Eur. J. Mass Spectrom.*, (査読有) 2014, 20, 477-486. DOI: 10.1255/ejms.1301.
- (2) Jun Zhe Min: Development of the high sensitive separation analysis method of metabolites in human nail and its application to the diagnosis of chronic disease. *Chromatography*, (査読有) 2014, 35, 23-29.
- (3) Jun Zhe Min: Development of a highly sensitive separation method for the analysis of metabolites in human nails and applications in the diagnosis of chronic disease. *YAKUGAKU ZASSHI*, (査読有)

2014, 134, 1191-1198.

- (4) Jun Zhe Min, Akihito Matsumoto, Gao Li, Ying-Zi Jiang, Hai-fu Yu, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Toshimasa Toyo'oka: A quantitative analysis of the polyamine in lung cancer patient fingernails by LC-ESI-MS/MS. *Biomed. Chromatogr.*, (査読有) 2014, 28, 492-499. DOI: 10.1002/bmc.3059.
- (5) Jun Zhe Min, Yuki Tomiyasu, Takashi Morotomi, Ying-Zi Jiang, Gao Li, Qing Shi, Hai-fu Yu, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki, Toshimasa Toyo'oka: First observation of N-acetyl leucine and N-acetyl isoleucine in diabetic patient hair and quantitative analysis by UPLC-ESI-MS/MS. *Clin. Chim. Acta*, (査読有) 2015, 444, 143-148. DOI: 10.1016/j.cca.2015.02.006.
- (6) Xi-Ling Li, Gao Li, Ying-Zi Jiang, Dongzhou Kang, Cheng Hua Jin, Qing Shi, Toufeng Jin, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki, Toshimasa Toyo'oka, Jun Zhe Min: Human nails metabolite analysis: A rapid and simple method for quantification of uric acid in human fingernail by high-performance liquid chromatography with UV-detection. *J. Chromatogr. B*, (査読有) 2015, 1002, 394-398. DOI: 10.1016/j.jchromb.2015.08.044.
- (7) Jun Zhe Min, Keisuke Nagai, Qing Shi, Wenjun Zhou, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Yong-Ill Lee, Toshimasa Toyo'oka: Highly sensitive derivatization reagents possessing positively charged structures for the determination of oligosaccharides in glycoproteins by high-performance liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, (査読有) 2016, 1465, 79-89. DOI: 10.1016/j.jchroma.2016.08.043.
- (8) Tatsuya Higashi, Kenichiro Yamagata, Yuina Kato, Yu Ogawa, Kaori Takano, Yutaro Nakaaze, Takashi Iriyama, Jun Zhe Min, Shoujiro Ogawa, Methods for determination of fingernail steroids by LC/MS/MS and differences in their contents between right and left hands, *Steroids*, (査読有) 2016, 60-65. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.02.013.
- (9) Xi-Ling Li, Qing Shi, Wenlong Jin, Gao Li, Kenichiro Todoroki, Hajime Mizuno, Toshimasa Toyo'oka, Jun Zhe Min: Uric acid quantification in fingernail of gout patients and healthy volunteers using HPLC-UV. *Biomed. Chromatogr.*, (査読有) 2016, 30, 1338-1342. DOI: 10.1002/bmc.3687.

[学会発表] (計 21 件)

- (1) Jun Zhe Min, Morota Yuka, Kenichiro

- Todoroki, Koichi Inoue, Toshimasa Toyo'oka : Sensitive analysis of diacetylpolymamines in human fingernail for early diagnosis of lung cancer. 5th Asia Oceania Mass Spectrometry Conference (Beijing, China), July 16-18, 2014.
- (2) 永井啓裕、関俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：荷電構造を有する LC-ESI-MS/MS 用 N-結合型糖鎖誘導体化試薬の開発 第 12 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2014(箱根)、講演番号 B-18、2014 年 7 月 15 日
- (3) 橋本立吾、関俊哲、池田潔、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：糖鎖転移酵素 Endo-M-N175Q を用いた糖鎖高感度定量法の開発 第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(東京)、要旨集、p.188-189、2014 年 8 月 20-21 日
- (4) Jun Zhe Min, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Toshimasa Toyo'oka : Sensitive determination of the intermediates of advanced glycation end products in human fingernail for the diagnosis of diabetes. The 12th Changwon International Symposium on Advanced Science and Technology (Changwon, Korea), p43-44, October 29-30, 2014.
- (5) 内部あおい、関俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：ヒト爪中ヒスタミン及びその代謝物の高感度分析法の開発 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2014、要旨集、p68、2014 年 11 月 9 日
- (6) 内部あおい、関俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：LC-MS/MS によるヒト爪中ヒスタミン及びその代謝物の同時定量 新アミノ酸分析研究会第 4 回学術講演会(東京)、要旨集、p24、2014 年 11 月 17 日
- (7) 西尾優汰、関俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：大腸癌診断におけるヒト爪試料の有用性の検討 新アミノ酸分析研究会第 4 回学術講演会(東京)、要旨集、p34、2014 年 11 月 17 日
- (8) Jun Zhe Min, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Toshimasa Toyo'oka : Development of oligosacchride highly sensitive analysis method by enzyme and chemical labeling. The 2nd BK21Plus Workshop (2014) on Nano-biomaterials and Advanced Analytical Techniques (Changwon, Korea), p23-27, November 28, 2014.
- (9) 永井啓裕、関俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：N-結合型糖鎖の分離分析を指向した MS/MS 用誘導体化試薬の開発 第 25 回クロマトグラフィー科学会議(京都)、要旨集、p38、2014 年 12 月 12 日
- (10) 西尾優汰、関俊哲、水野初、轟木堅一郎、豊岡利正：大腸癌診断を指向したヒト爪中代謝物の分析 第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2015(長崎) 要旨集 p16、2015 年 8 月 20 日
- (11) 関俊哲、久田貴義、佐橋徹、遅野井健、轟木堅一郎、水野初、豊岡利正：ヒト爪を用いた隠れ糖尿病リスク者境界病態検査法の開発 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(長崎) 要旨集、p.172-173、2015 年 8 月 21-22 日
- (12) 西尾優汰、関俊哲、轟木堅一郎、水野初、豊岡利正：ヒト爪を用いた大腸癌新規診断法開発への試み 第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(長崎) 要旨集、p.212-213、2015 年 8 月 21-22 日
- (13) 西尾優汰、関俊哲、水野初、轟木堅一郎、豊岡利正：大腸癌患者爪中光学異性体代謝物分析法の開発 第 34 回分析化学中部夏期セミナー(静岡) 要旨集 p24、2015 年 9 月 1 日
- (14) 西尾優汰、関俊哲、轟木堅一郎、水野初、豊岡利正：大腸癌患者爪中光学異性体代謝物の分析 第 40 回日本医用マススペクトル学会年会(浜松)、要旨集 p61、2015 年 9 月 17 日
- (15) 関俊哲、久田貴義、佐橋徹、遅野井健、轟木堅一郎、水野初、豊岡利正：隠れ糖尿病リスク者指爪中アミノ酸光学異性体の分析 新アミノ酸分析研究会第 5 回学術講演会(東京) 要旨集 p34、2015 年 12 月 7 日
- (16) 西尾優汰、関俊哲、水野初、轟木堅一郎、豊岡利正：大腸癌診断を指向したヒト爪中光学異性体代謝物の分析 日本薬学会第 136 年会(横浜) 要旨集 2、p265、2016 年 3 月 28 日
- (17) 豊岡利正：非侵襲的試料を用いた疾病診断 第 76 回分析化学討論会(岐阜) 依頼講演、要旨集 p1、2016 年 5 月 28 日
- (18) 関俊哲、橋本竜吾、水野初、轟木堅一郎、豊岡利正：同位体標識受容体の変異型糖鎖転移酵素反応に基づく N-結合型糖鎖相対定量法の開発 第 29 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(京都)、要旨集 p88、2016 年 9 月 2 日
- (19) 関俊哲、橋本竜吾、轟木堅一郎、水野初、豊岡利正：変異型糖鎖転移酵素 Endo-M-N175Q を用いた糖鎖相対定量法の開発 第 41 回日本医用マススペクトル学会年会(名古屋) 要旨集 p76、2016 年 9 月 16 日
- (20) Jun Zhe Min, Hashimoto Ryugo, Hajime Mizuno, Kenichiro Todoroki, Toshimasa Toyo'oka: Development of relative quantitative analysis method for oligosaccharide based upon

transglycosylation reaction by mutant enzyme Endo-M-N175Q. 27th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (Guangzhou, China.), Abstract, p317, Nov.15, 2016

- (21) Yuta Nishio, Jun Zhe Min, Kenichiro Todoroki, Hajime Mizuno, Toshimasa Toyo'oka: Determination of chiral metabolites in fingernails from colorectal cancer patients. 27th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (Guangzhou, China.), Abstract, p358, Nov.15, 2016

〔その他〕

新聞記事：

- (1) 「糖尿病爪の成分で診断」静岡新聞
朝刊 2014年5月31日(土曜日)p21。

6 . 研究組織

(1)研究代表者

関 俊哲 (MIN JUNZHE)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：10453060