

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390183

研究課題名(和文) 新しいフーリエ変換 リニアイオントラップ型質量分析計の法医学への応用

研究課題名(英文) Application of Fourier transformation-linear ion trap mass spectrometers to forensic medicine

研究代表者

石井 晃 (Ishii, Akira)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30252175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円、(間接経費) 3,720,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、新しい質量分析法であるフーリエ変換 - リニアイオントラップ型質量分析計を法医学へ応用することを目的としたものの、新たに飛行時間型タンデム質量分析計(LC-Q-TOFMS)を購入して計画を遂行した。

LC-Q-TOFMSは精密質量測定が可能で、ヒト尿中のアマニチン類を高感度に検出することに成功した。次いで、合成カンナビノイド及びその代謝物の検出、同定、定量にも有効であることが示され、経口人工妊娠中絶薬であるミフェプリストンの生体からの検出も成功した。現在、自然毒ライブラリーを構築中である。すなわち、LC-Q-TOFMSは、法医学、法中毒分野において有効であることが示された。

研究成果の概要(英文)： The purpose of the project is to develop application methods for identifying and quantitating various drugs and toxins using a Fourier transformation-linear ion trap mass spectrometer, shared in the Faculty. However, under the available LC conditions optimized to proteomic analysis, sufficient separation and reproducibility were not obtained. We thus purchased a quadrupole-time of flight mass spectrometer (Q-TOFMS); further experiments were rendered using this (liquid chromatography) LC-Q-TOFMS system.

Using the LC-Q-TOFMS system, amanitins in urine samples were sufficiently separated; the calibration curves showed good linearity in the range of 1 - 5,000 ng/ml. This system has enabled sensitive detection and identification of various synthetic cannabinoids and mifepristone, and their metabolites with high sensitivity. We are now constructing a screening system of 53 natural toxins. Hence, LC-Q-TOFMS will be a useful tool in analyzing various compounds in forensic toxicology.

研究分野：法医学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：法中毒学 質量分析 オービトラップ 飛行時間型質量分析計 自然毒 アマニチン 合成カンナビノイド ミフェプリストン

## 1. 研究開始当初の背景

薬毒物分析において、現在汎用され、強力なツールとして用いられているのは、質量分析計 (MS) であり、最近では、LC - タンデム質量分析計 (MS-MS) が広く用いられている。従来の LC-MS-MS は、四重極型かイオントラップ型が主流であり、我々は、特に超高速液体クロマトグラフィー (UPLC) -MS-MS を用いて向精神薬の迅速高感度分析を行ってきた。しかし、本方法では、血中に含まれる微量の向精神薬が迅速に検出されるものの、質量電荷比は整数でしか得られないという弱点が存在する。特に、腐敗サンプルのような夾雑物を多く含むサンプルでは、MS-MS といえども、非特異的な夾雑ピークの出現は免れ得ない。例えば、特徴の乏しい低分子のフラグメントに分解されやすい三環系抗うつ薬においてはこのような現象は十分生じうる。従って、このような薬物を確実に同定するためには、より分解能の高い質量分析計が威力を発揮する。

分解能の高い質量分析計としては、飛行時間型質量分析計 (TOFMS) か、フーリエ変換型の質量分析計が主流である。TOFMS は四重極型の質量分析計と結合した Q-TOFMS が注目を浴びているものの、操作が煩雑で相対的に感度が低いという弱点が存在する。フーリエ変換型の質量分析計は一般に大きな磁石を必要とし、操作性も低かった。最近開発された Orbitrap は、著しく小型化されているのみならず、操作性も改善され、ペプチド分析に威力を発揮している。しかしながら、薬毒物や高分子の自然毒に対する応用は、現時点では少ないのが現状である。

夾雑物の多いサンプルや、毛髪や爪のような薬物の含有量が低いサンプルにおける、薬毒物、特に高分子自然毒の検出・同定法は、現在においても完全には確立しているわけではなく、より高感度でより特異的な方法が求められている。

## 2. 研究の目的

法医鑑定における薬毒物分析の重要性は、ますます増大しているにも関わらず、未だ検出困難な薬毒物が数多く存在する。本研究においては、新しいフーリエ変換 - リニアイオントラップ型質量分析計を用いることで、以下の目標を達成する。

- (1) 自然毒を含む広範囲にわたる薬毒物の高感度かつ特異的同定法を確立し、
- (2) 次いで腐敗試料や、爪、毛髪等からの代替試料からの検出法を確立すると同時に、
- (3) 簡便なスクリーニングにも応用可能な簡便な抽出・分析法を開発し、
- (4) この質量分析計を用いることで種々のバックグラウンドを有する教室において可能となる使用法を提示し、
- (5) 薬毒物のメタボローム解析にも応用する

ことにより、法中毒実務及び研究の可能性をさらに広げる解析法を提案する。

## 3. 研究の方法

(1) UPLC-MS-MS による自然毒の分析条件  
まず、アマニチンに関し、UPLC-MS-MS による分析の条件の最適化を試みた。UPLC-MS-MS での分析カラムは Acquity UPLC BEH Shield RP18 2.1 x 100 mm (Waters)、溶媒はギ酸メタノール系のグラジエントプログラムを用いた。体液中からのアマニチン類の抽出条件については、ローディングバッファは pH 3、固相抽出カラムは Oasis HLB 3 cc (Waters)、抽出溶媒はメタノールを用いることで、最良の検出結果が得られた。内部標準物質には数種類の候補の中から回収率、Matrix 効果共に優れた結果を示した Virginiamycin B を選択した。

(2) 自然毒の nano-LC による分離条件の探索  
自然毒の nano-LC による分離条件の探索  
次いで、自然毒を Orbitrap で分析する全学会として、nano-LC によって分離する条件を探索した。今回使用した nano-LC は AMR 社の ParadigmMS4 システムを使用した。しかしながら、研究代表者の共同研究システムでは、nano-LC の移動相はギ酸-アセトニトリル系しか使用できず、その条件では十分な分離が得られず、retention time の再現性もやや不良であったため、計画の転換を行った。そして、もう一つの精密質量が測定できる質量分析計として Q-TOFMS システムを導入することができたため、以後の実験は Q-TOFMS で施行することとした。

(3) LC-Q-TOFMS によるアマニチン類の分析  
尿サンプルを液-液抽出して再構成したサンプルに、 $\alpha$ -及び $\beta$ -amanitin を適量添加した。カラムは、ScherzoSM-C18 (2mm x 150 mm) を用い、流速は 0.5ml/min、移動相は、A に 5 mM ギ酸アンモニウムを含むミリ Q 水、B にメタノールを用いた。グラジエント条件は、10%B で 1 分保持し、その後 5 分で 95% まで上昇させ、目的物質を溶出した。

(4) LC-Q-TOFMS による合成カンナビノイド類の同定

LC は、島津製作所製 Nexera X2、MS は、AB Sciex 社製 TripleTOF 5600 LC/MS/MS system を用いた。LC 条件：移動相 A 10 mM ギ酸アンモニウム水溶液-5% MeOH、移動相 B 10 mM ギ酸アンモニウム水溶液-95 % MeOH、分析カラム：L-column 2 ODS (1.5x150 mm, 粒子径 3  $\mu$ m) グラジエント 0 min : A 100%、0-15 min : B 100% (5 min 保持)、前処理：上記血漿試料 (各 300  $\mu$ l) を塩基性条件下あるいは酸性条件下で、酢酸エチル 600  $\mu$ l

で抽出を行い、得られた各抽出液を脱水し、窒素気流下 40°C で乾固した。乾固後の残渣を 30  $\mu$ L の移動相に再溶解したものを分析試料とし、LC-Q-TOFMS の分析に供した。

#### (5) MAM2201 のラット尿中代謝物の分析

動物実験は以下のようにして施行した。6 週齢の Wistar 系雄性ラットに、MAM2201 を 5 mg/kg 腹腔内投与し、2、6、12、24、48 時間毎に蓄尿して、尿を採取した各 n = 3)。前処理は、尿 300  $\mu$ L に、0.2 M 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 4.0) 30  $\mu$ L、 $\beta$ -glucuronidase/sulfatase (*H. Pomamtia* 由来) 約 3000 units を加え 37°C、4 時間加水分解した。加水分解後の尿試料について、メタノール除タンパクを行い、蒸発乾固した後、20%メタノール 10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 5.0) に再溶解したものを試料として用いた。分析条件は以下のとおり。装置 LC/TOFMS : UltiMate 3000(DIONEX Thermo Fisher)及び microTOF II (Bruker Daltonics)、LC/Q-TOFMS : NexeraX2 (島津製作所) 及び TripleTOF5600 system (AB Sciex)、カラム : L-column 2 ODS (2.1  $\times$  150 mm, 粒子径 5  $\mu$ m, 化学物質評価機構)、LC 条件 : 10 mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 5.0) 及びメタノールによるリニアグラジエント、流量 : 0.2 mL/min、カラム温度 : 40 °C、イオン化法はポジティブモードの ESI を用いた。

#### (6) LC-Q-TOFMS によるミフェプリストンとその代謝物の分析

UPLC-MS-MS 条件は以下の通り。Column: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 2.1 $\times$ 100mm), 移動相は A: 0.1 % HCOOH, B: AcCN, Cone voltage: 33 V, CE: 24 V, precursor ion: 430.4, product ion: 372 で MRM mode で測定し、LC-QTOFMS の条件は以下の通り。Column: Imtakt Scherzo SM-C18 (3  $\mu$ m, 2  $\times$  100 mm), 移動相は A: 0.1 % HCOOH, B: AcCN, を用い、グラジエントは A:B = 80:20 から 3 分間で 35:65 まで変化させ、さらに 1 分間で 5:95 に上昇し、2 分間保持するプログラムで目的物質を分離した。MS/MS は、IDA による自動 MS/MS (精密質量 MS/MS) 取得モードで分析し、DP 80V, CE: 35  $\pm$  15 V で測定した。サンプル調製は、嬰兒の血漿 100  $\mu$ L に約四倍量の AcCN を添加して液-液抽出し、上清を蒸発乾固後、100  $\mu$ L の移動相で再構成し、フィルターで濾過後、その 10  $\mu$ L を注入した。

#### (7) LC-Q-TOFMS による自然毒ライブラリーの作成

自然毒ライブラリーの候補として、キノコ由来成分 (amanitin, muscarine など), 魚介類由来成分 (okadaic acid, tetrodotoxin など), 植物由来成分 (aconitine, atropine など), カエル毒成分 (bufalin, cinobufagin など), カビ

毒 (aflatoxin B1, aflatoxin G1 など) 計 53 種類の自然毒を選択した。測定サンプルとして、自然毒を添加したヒト血漿 100  $\mu$ L を用いた。分析条件は以下のとおり。質量分析計として TripleTOF5600 (エービー・サイエックス), LC システムとして Nexera X2 (島津製作所), 分離カラムとして L-column ODS (1.5 $\times$ 150 mm, 5  $\mu$ m; 化学物質評価研究機構) を用いた。移動相は (A) 10 mM ギ酸アンモニウム 5% メタノール溶液, (B) 10 mM ギ酸アンモニウム 95%メタノール溶液の 2 種類を用い、グラジエント条件は 100% A 100% B (リニアグラジエント, 15 分) 100% B (5 分) で測定した。流速は 0.1 mL/min とし、カラム温度は 40 °C とした。イオン化はエレクトロスプレーイオン化法 (正・負両モード) によって行った。

## 4. 研究成果

### (1) UPLC-MS-MS によるアマニチン類の検出

本方法では、アマニチン類の三種の化合物 ( $\alpha$ -amanitin,  $\beta$ -amanitin 及び phalloidin) が 5 分以内に完全に分離できた。感度限界は血漿、血清、尿でそれぞれ 1、1.5、0.5 ng/ml と既報とほぼ同程度ないし良好な結果が得られた。一方、 $\alpha$ -amanitin 及び  $\beta$ -amanitin の各生体試料中 Matrix 成分による影響は大きく、特に尿においては matrix 成分によりイオン化が人サンプルで約 1.5 倍、ラットサンプルで約 3 倍となった。しかしながら、matrix 効果のサンプル間の差は小さく、コントロール尿で検量線を作成することにより定量は可能で、実際にラットに投与したところ、尿サンプルでの検出が十分可能であった。

### (2) LC-Q-TOFMS によるアマニチン類の分析

前述の条件下で、前述の条件下で、 $\alpha$ -amanitin は 3.7 min、 $\beta$ -amanitin は 4.5 min に溶出し、良好なピーク形状 及び分離が得られた。感度は 1 ng/ml まで十分定量可能であり、絶対検量線ではあるものの、1-5,000 ng/ml の広い範囲で良好な直線性が得られた。Accuracy、定量下限における再現性 (n=3) についても良好な結果が得られた (Accuracy  $\pm$ 20% 以内、r=0.993 以上、定量下限における CV は 10% 以下)。尿サンプルに標準溶液を添加し、マトリックス効果を確認したところ、夾雑成分による顕著な妨害は観測されず、良好な回収率 (イオン化回収率 85-102%) が得られた。

### (3) LC-Q-TOFMS による合成カンナビノイド類の同定

合成カンナビノイドによる中毒した想定された事例の右心及び大腿静脈の血漿試料について、LC-Q-TOFMS による分析を行ったところ、AM-1220、AM-2232 及び MAM-2201 が検出された。そこで各血漿試料中の各薬物について定量分析を行った。する

と、いずれの化合物においても、右心血の濃度が大腸静脈血の濃度よりも高値を示した。一般に、右心血は死後拡散の影響が少ないとされているが、各合成カンナビノイドの右心血濃度は大腸血に比べて約 1.3~2.1 倍高い値を示したことから、死後拡散の影響が考えられた。また、血漿試料中の代謝物を探索したところ、いずれの血漿試料からも 3-naphthoylindole 及び 3-(4-methyl-naphthoyl)indole と推定される化合物が検出され、定量分析も実施した。さらに、プロダクトイオンスキンの精密質量測定から AM-1220 のインドール環の一水酸化体と推定される化合物等が検出された。また、血漿試料から AM-1220 あるいは AM-2232 のインドール環 N-脱アルキル化体である 3-naphthoylindole、MAM-2201 の N-脱アルキル化体である 3-(4-methyl-naphthoyl)indole が検出されたことから、検出された合成カンナビノイド類は、何れもインドール環の N-脱アルキル化により代謝されることが推定された。

#### (4) MAM2201 のラット尿中代謝物の分析

何れの採取時間においても、尿から未変化体である MAM2201 及びその N-脱アルキル化体である 3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole は検出されなかった。LC-Q-TOFMS を用いて代謝物を探索したところ、MAM2201 脱フッ素化・水酸化体 (M1)、MAM2201 脱フッ素化・カルボン酸体 (M2)、MAM2201 モノヒドロキシ体、MAM2201 ジヒドロキシ体、M2 モノヒドロキシ体、3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole モノヒドロキシ体と推定される代謝物が検出された。これらの推定代謝物のうち、M1 および M2 については標準品による確認分析を実施した後、LC-TOFMS による定量分析を行い、その尿中排泄プロファイルについても現在検討中である。

#### (5) LC-Q-TOFMS によるミフェプリストンとその代謝物の分析

UPLC-MS-MS では、MRM mode で RT 2.28 min に  $m/z$  372 のピークが認められたものの、MS-MS mode での同定は困難であった。一方、上述の分析条件で、LC-QTOFMS では、RT 5.22 min に  $m/z$  430.2739 のイオンが検出され、 $C_{29}H_{35}NO_2$  との誤差は -0.4 ppm であり、同位体比も理論値とよく一致していた。また、プロダクトイオンは標準品とほぼ同一のパターンであった。同時に、 $m/z$  416.2587 のイオンが RT 4.86 min に検出され、 $C_{28}H_{33}NO_2$  との誤差は 0.7 ppm であり、脱メチル化代謝物と考えられた。

#### (6) LC-Q-TOFMS による自然毒ライブラリーの作成

測定対象とした自然毒は分析開始後 20 分までに検出された。そのうち picrotin ,

oleandrin , digitoxin ,  $\alpha$ -solanine ,  $\alpha$ -chaconine , dioscin , digitoxin については負イオンモードにより検出され、その他の自然毒は正イオンモードで検出された。血漿サンプルの前処理を比較検討した結果、全対象成分の抽出にはアセトニトリル添加による除タンパク法が適していた。現在、測定条件の最適化を行っている。

#### (7) まとめと今後の展望

本研究により、LC-Q-TOFMS が自然毒を含む薬毒物の高感度かつ特異的分析に有用であることが明らかとなった。

当初は、Orbitrap 型の質量分析計を使用する予定であったが、共通機器としての使用方法の制約があったこと、途中で LC-Q-TOFMS が使用可能となったことから研究の方向を転換した。法医学で測定が求められるサンプルは種々のマトリックスから精製されたものが多く、法医学が自前の質量分析計を具備して測定することが理想的と考えられる。現時点では、LC-Q-TOFMS は高価であるものの、次第に安価になってきており、将来的には広く使用されることが期待される。

一方で我々は nano-LC-Orbitrap 型の質量分析計での測定プロジェクトを継続して行っている。ただし、前提条件として、低分子を測定する条件でも使用可能な nano-LC ないしセミマイクロ LC を確保することが必要となるが、現在この問題もクリアされつつあり、今後種々の移動相で自然毒の分離条件を検索する予定である。

#### 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 54 件 )

(1) Zaitzu K, Katagi M, Tsuchihashi H, Ishii A. Recently abused synthetic cathinones,  $\alpha$ -pyrrolidinophenone derivatives: a review of their pharmacology, acute toxicity, and metabolism. *Forensic Toxicol*, 32, 1-8, 2014. ( 査読有 )

(2) Ogawa T, Iwai M, Hattori H, Zaitzu K, Kumazawa T, Ishii A, Suzuki O, Seno H. High-throughput analysis of ramelteon, agomelatine and melatonin in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol*, 32, 126-131, 2014. ( 査読有 )

(3) Shima N, Katagi M, Kamata H, Matsuta S, Sasaki K, Kamata T, Nishioka H, Miki A, Tastuno M, Zaitzu K, Ishii A, Sato T, Tsuchihashi H, Suzuki K. Metabolism of the newly encountered drug  $\alpha$ -pyrrolidino- valerophenone in humans: identification and quantitation of urinary metabolites. *Forensic Toxicol*, 32, 59-67, 2014. ( 査読有 )

(4) Zaitzu K, Miyagawa H, Sakamoto Y, Matuta S, Tsuboi K, Nishioka H, Katagi M, Sato T, Tatsuno M, Tsuchihashi H, Suzuki K, Ishii A. Mass spectrometric differentiation of the isomers of mono-methoxyethylamphetamines and mono-methoxydimethylamphetamines by GC/MS/MS. *Forensic Toxicol* 31, 292-300, 2013. ( 査読有 )

(5) Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Ogata J, Goda Y. Prevalence of new designer drugs and their legal status in Japan, *Yakugaku Zasshi* 133, 31-40, 2013. [Review] ( 査読無 )

(6) N. Uchiyama, M. Kawamura, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda: URB-754: a new class of designer drug and 12 synthetic cannabinoids detected in illegal products. *Forensic Sci. Int.*, 227, 21-32, 2013. ( 査読有 )

(7) Yetti H, Naito H, Jia X, Shindo M, Taki H, Tamada H, Kitamori K, Hayashi Y, Ikeda K, Yamori Y, Nakajima T. High-fat-cholesterol diet-induced mainly necrosis fibrotic steatohepatitis rats by suppressing caspase activity. *Life Sciences*, 93, 673-680, 2013. ( 査読有 )

(8) Ogawa T, Hattori T, Iwai M, Ito K, Itakura K, Ishii A, Suzuki O, Seno H. A rapid and simultaneous analysis of theophylline and its metabolites in human whole blood by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol*, 30, 142-148, 2012. ( 査読有 )

(9) Okamura A, Saito I, Ueyama J, Ito Y, Nakajima T, Kamijima M. New analytical method for sensitive quantification of urinary 3-methyl-4-nitrophenol to assess fenitrothion exposure in general population and occupational sprayers. *Toxicol Lett*, 210, 220-224, 2012. ( 査読有 )

(10) Hayashi Y, Ito Y, Yanagiba Y, Kamijima M, Naito H, Nakajima T. Differences in metabolite burden of di(2-ethylhexyl)phthalate in pregnant and postpartum dams and their offspring in relation to drug-metabolizing enzymes in mice. *Arch Toxicol*, 86, 563-569, 2012. ( 査読有 )

(11) Nomura M, Suzuki Y, Kaneko R, Ogawa T, Hattori H, Seno H, Ishii A. Simple and rapid analysis of amatoxins using UPLC-MS-MS. *Forensic Toxicol.*, 30, 185-192, 2012. ( 査読有 )

(12) Ogawa T, Hattori H, Iwai M, Ito K, Iwakura K, Ishii A, Suzuki O, Seno H. A rapid and simultaneous analysis of theophylline and its metabolites in human whole blood by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol*, 30(2) 142-148, 2012. ( 査読有 )

(13) Jia X, Naito H, Yetti H, Tamada H, Kitamori K, Hayashi Y, Yamagishi N, Wang D, Yanagiba Y, Ito Y, Wang J, Tanaka N, Ikeda K, Yamori Y, Nakajima T. The modulation of hepatic adenosine triphosphate and inflammation by eicosapentaenoic acid during severe fibrotic progression in the SHRSP5/Dmcr rat model. *Life Sci*, 90(23-24):934-43, 2012. ( 査読有 )

(14) Ogawa T, Hattori H, Kaneko R, Ito K, Iwai M, Mizutani Y, Arinobu T, Ishii A, Seno H. High-through-put and simultaneous analysis of eight central-acting muscle relaxants in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the positive and negative modes. *Anal. Bioanal. Chem.*, 400, 1959-1965, 2011. ( 査読有 )

(15) Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R and Goda Y. Identification of a novel cannabimimetic phenylacetylindole, cannabi- piperidiethanone, as a designer drug in a herbal product and its affinity for cannabinoid CB1 and CB2 receptors, *Chem. Pharm. Bull.* 59, 1203-5, 2011. ( 査読有 )

(16) Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Miyajima A, Sunouchi M, Goda Y. Chiral analyses of dextromethorphan/ levomethorphan and their metabolites in rat and human samples using LC-MS/MS, *Anal Bioanal Chem*, 400(1), 165-174, 2011. ( 査読有 )

(17) Li Y, Ramdhan DH, Naito H, Yamagishi N, Ito Y, Hayashi Y, Yanagiba Y, Okamura A, Tamada H, Gonzalez FJ, Nakajima T. Ammonium perfluorooctanoate may cause testosterone reduction by adversely affecting testis in relation to PPAR $\alpha$ . *Toxicol Lett*, 205, 265-72, 2011. ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 64 件 )

(1) R. Kikura-Hanajiri, N. Uchiyama, M. Kawamura and Y. Goda: The emerging of new synthetic cannabinoids and their binding affinities at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. SOFT 2013 Annual Meeting (2013. 10. 30, Orlando, USA)

(2) 石井 晃, 財津 桂, 吉本高士, 山本敏充, 小川匡之, 服部秀樹, 妹尾 洋. MS-MS でミフェプリストンが検出された嬰兒の 1 剖検例. 第 38 回日本医用マススペクトル学会年会. 神戸産業振興ホール、神戸市 2013 年 9 月 26 日.

(3) Zaitzu K, Yoshimoto T, Yamamoto T, Ogawa T, Hattori H, Matsumoto T, Hisatsune K, Katagi M, Tsuchihashi H, Ishii A. High-resolution mass spectrometry and accurate mass measurement of synthetic cannabinoids and their metabolites in human biological specimens by LC/Q-TOFMS. The 51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists. (2013. 9. 5. Funchal, Portugal).

(4) Ogawa T, Iwakura K, Hattori H, Iwai M, Suzuki O, Nakagawa T, Seno H. Simultaneous and sensitive analysis of fourth-generation antidepressants in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. The 51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists. (2013. 9. 3., Funchal, Portugal).

(5) R. Kikura-Hanajiri, M. Kawamura, S. Kanno, T. Nagai, M. Takada, T. Mukai and Y. Goda: Determination of MAM-2201 and its metabolites in a fatal case and the binding affinities of

MAM-2201 at the cannabinoid CB1 and CB2 receptors. 51th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists. (2013. 9. 3., Funchal, Portugal).

(6) 財津 桂, 吉本高士, 山本敏充, 鎌田 徹, 片木宗弘, 小川匡之, 服部秀樹, 佐藤貴子, 土橋 均, 鈴木廣一, 石井 晃. LC-Q-TOF-MS による生体試料中合成カンナビノイド及び代謝物の分析. 日本法中毒学会第 32 年会. さわやかちば県民プラザ 柏市, 2013 年 7 月 6 日.

(7) 石井 晃, 吉本高士, 財津 桂, 伊藤雅文, 山本敏充. 合成カンナビノイド摂取後に死亡した一事例. 第 97 次日本法医学会学術全国集会. ロイトン札幌, 札幌市, 2013 年 6 月 28 日

(8) 財津 桂, 片木宗弘, 鎌田 徹, 志摩典明, 吉本高士, 山本敏充, 土橋 均, 鈴木廣一, 石井 晃. LC/MS/MS による合成カンナビノイド JWH-073 のラット尿中代謝物の推定. 第 97 次日本法医学会学術全国集会. ロイトン札幌, 札幌市, 2013 年 6 月 27 日

(9) 多田美保, 服部秀樹, 小川匡之, 石井 晃. 高分解能高精度 LC-MS/MS を用いた -アマニチンと -アマニチンの分析およびピクロトキシンの分析. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会. ウィンクあいち, 名古屋市, 2012 年 10 月 25 日

(10) 石井 晃, 野村美奈, 鈴木雄大, 金子理奈, 小川匡之, 服部秀樹, 妹尾 洋. UPLC-MS-MS による体液中アマニチン類の分析. 第 96 次日本法医学会学術全国集会. アクトシティ浜松, 浜松市, 2012 年 6 月 8 日

(11) Kikura-Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, Goda Y. Changes in the trends of the abuse of designer drugs and their legal status in Japan. 2012 NIDA International Forum -New and Emerging Psychoactive Substances: Second Interdisciplinary Forum- (2012. 6. 8., Palm Springs, California, USA)

(12) Kikura-Hanajiri R, Kawamura M, Uchiyama N, Goda Y. Survey of the trend in the abuse of designer drugs in Japan from 2002 to 2011. The 50th Annual Meeting of TIAFT (2012 6. 7. Hamamatsu, Japan)

(13) Ishii A, Suzuki Y, Yasuda T, Nomura M, Hattori H, Ishii A, Seno H. Simple and simultaneous analysis of eight new antidepressants in human plasma samples using UPLC-MS-MS. The 50th Annual Meeting of TIAFT (2012 6. 6., Hamamatsu, Japan)

(14) Ishii A, Nomura M, Suzuki Y, Kaneko R, Ogawa T, Hattori H, Seno H. Sensitive determination of amatoxins using UPLC-MS-MS. Joint Meeting of SOFT and TIAFT, Program and Abstracts, San Francisco CA, USA, 2011 9. 28.

(15) 石井 晃. 法医学からみた急性中毒死について. 第 33 回日本中毒学会総会・学術集会. ソフトピアジャパン, 大垣市, 2011 年 7 月 30 日

(16) 石井 晃. 法医鑑定における薬毒物分

析 - LC-MS-MS を中心として - . 第 25 回日本医用マススペクトル学会東海支部講演会, 名古屋大学医学部, 名古屋市, 2011 年 7 月 9 日

〔図書〕(計 4 件)

(1) 石井 晃, 財津 桂. 法医学における質量分析. 医用質量分析ハンドブック 診断と治療社 pp.190 (128-133), 2013.

(2) 財津 桂, 石井 晃. 法医鑑定における薬毒物の質量分析. 医用質量分析ハンドブック 診断と治療社 pp.190 (128-133), 2013.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

石井 晃 (ISHII AKIRA)  
名古屋大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 30252175

### (2) 研究分担者

財津 桂 (ZAITSU KEI)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 30700546

那須 民江 (中島 民江)  
(NASU TAMIE)  
中部大学・生命健康科学部・教授  
研究者番号: 10020794

花尻 瑠理 (木倉 瑠理)  
(KIKURA-HANAJIRI RURI)  
国立医薬品食品衛生研究所・生薬部・室長  
研究者番号: 10224916

妹尾 洋 (SENO HIROSHI)  
愛知医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 50236113

服部 秀樹 (HATTORI HIDEKI)  
愛知医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 30107817

小川 匡之 (OGAWA TADASHI)  
愛知医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 50559937

金子 理奈 (KANEKO RINA)  
名古屋大学・医学系研究科・助教  
研究者番号: 70367697  
(削除日 平成 23 年 4 月 15 日)

(3) 連携研究者  
なし