

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09260

研究課題名(和文) “自殺の木” その科学的解明 -犯罪死見逃し防止のために-

研究課題名(英文) Scientific elucidation of suicide tree

研究代表者

臼井 聖尊 (Usui, Kiyotaka)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：80567884

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：オオミフクラギ(Cerbera odollam)は、インドから東南アジアにかけて広く分布している常緑高木であり、有毒成分として強心配糖体類を含有している。そのため、自殺に利用されることがあり、一部の地域では自殺の木と呼ばれている。本植物に関する法医学者らの認知率は低く、その有毒成分の分析法などは確立されていなかった。本研究では、種子を入手し、高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)及び高分解能質量分析計(LC-QTOF-MS)を用いて、種子中の有毒成分の検出法を確立するとともに、生物試料中の有毒成分の検出法も確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Gaillardらの報告(J. Ethnopharmacol. 95. 2004 123-126)によると、インドの一部の州だけでも1989-1999年の間に少なく見積もっても537人がこの種子で自殺したとされるが、生物試料からの検出法が確立されていないため、実際にはもっと多くの事件・事故があったと考えられる。また他殺に利用されていた場合、犯罪死を見逃していた可能性が非常に高かった。本研究では各種質量分析計を用いて、種子、血液及び尿から強心配糖体類を検出できる分析方法を確立した。これによりオオミフクラギのような強心配糖体類を含有する植物による中毒事件・事故における迅速な鑑定・診断が可能となった。

研究成果の概要(英文)：Cerbera odollam are evergreen trees bearing fruits that resemble the mango, and are widely distributed in India and Southeast Asia. These trees contain several highly toxic cardiac glycosides, and their kernels are sometimes used to commit suicide. These plants are very important for clinical and forensic medicine, because these plants have not only been used for committing suicide, but can also be used for homicide. However, unfortunately, enough data are not available on the detection methods and metabolism of these poisonous compounds. Our devised analytical method successfully detected the known cardenolide-type cardiac glycosides from the C. odollam kernel extract using LC-QTOF-MS. We also detected only neriifolin (a deacetylated form of cerberin) and deacetyltanghinin in a victim's biological samples. This indicates that these two compounds might have rapidly deacetylated in vivo.

研究分野：法中毒学

キーワード：オオミフクラギ Cerbera odollam Cerbera manghas 強心配糖体 質量分析 Cerberin Neriifolin Tanghinin

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬毒物を利用した犯罪は年々増加しており、その手段も悪質かつ巧妙化しているものが多く、これまで予想もしなかった新たな薬毒物も利用されている。オオミフクラギ(*Cerbera odollam*) はインドから東南アジアにかけて広く分布している常緑高木であり、マンゴーのような果実をつける。この種子には有毒成分として強心配糖体類が含まれており、摂取すると容易に死に至る為、自生地では自殺手段の一つとして利用されることも多い。それ故、別名「自殺の木 Suicide tree」として知られている。自生地では多くの死亡事例が発生しているにも関わらず、分析方法の開発がされておらず、また日米欧における認知率が低いために薬毒物スクリーニングの対象とされてこなかった。そのため、この植物による中毒事故・事件があったとしても見逃されてしまう状況であった。法医関係者の認知率が低く、入手が容易かつ分析法が確立されていない薬毒物は、当然ながら犯罪死の見逃しに直結してしまう。このような現状を踏まえて、研究代表者らがこれまでの研究で培ってきた「薬毒物の効果的な抽出法や迅速分析法」の知識と技術を応用し、犯罪死見逃し防止にむけて、この植物とその有毒成分の詳細な研究が必要であると考えて本研究を立案した。

2. 研究の目的

オオミフクラギは強力な毒成分を含んでおり、法医学者が警戒すべき植物の一つであるが、日米欧の法医学者らの認知率は低く、その有毒成分の全容、動態データ、生体試料からの検出法など科学的データの蓄積は充分とは言えない。一方で本植物の種子はインターネットで容易に入手できる状態であり、既に海外では他殺に利用されているとの指摘があるが、その立証は困難であった。本研究の目的は、この植物に関する科学的データの取得及び生体試料からの分析法を開発し、法医学における実用的な摂取証明法を確立することである。

3. 研究の方法

オオミフクラギ中の強心配糖体に関するこれまでの報告では、いずれも Cerberin を含む一部の強心配糖体成分のみを対象としたものであり、その有毒成分の全容が未解明の状態であった。そこで、オオミフクラギの種子について、高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)及び高分解能質量分析計(LC-QTOF-MS)を用いた分離・検出法を開発し、強心配糖体成分の探索を行なった。また実際の中毒事例における試料(血液及び尿)を用いて分析を行ない、強心配糖体成分の検出による摂取証明が可能であるかを検討した。

4. 研究成果

LC-MS/MS 及び LC-QTOF-MS を用いて、オオミフクラギの種子、血液及び尿に含まれるオオミフクラギの有毒成分の検出法を確立した。種子にはカルデノライド型強心配糖体である Cerberin, Neriifolin, Tanghinin, Deacetyltanghinin が含まれているほか、これら化合物の di-glycosides, tri-glycosides, tetra-glycosides と考えられる化合物群の存在も明らか

かにすることができた。その他、類縁化合物として diacetyl-form, dehydro-form と考えられるプロダクトイオンスペクトルも観測された。また生物試料(実試料として血液及び尿)の測定では、Deacetyl tanghinin と Neriifolin を検出することができたが、Tanghinin と Cerberin はほとんど観測されなかった。これは Tanghinin と Cerberin はいずれもアセチル基を有しているため、生体内で脱アセチル化され Deacetyl tanghinin と Neriifolin に代謝されたものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kiyotaka Usui, Eriko Minami, Yuji Fujita, Eito Kubota, Haruka Kobayashi, Tomoki Hanazawa, Tomohiro Yoshizawa, Yoshito Kamijo, Masato Funayama | 4. 巻 174 |
| 2. 論文標題 Application of probe electrospray ionization-tandem mass spectrometry to ultra-rapid determination of glufosinate and glyphosate in human serum | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis | 6. 最初と最後の頁 175-181 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpba.2019.05.040 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kiyotaka Usui, Eriko Minami, Yuji Fujita, Haruka Kobayashi, Tomoki Hanazawa, Yoshito Kamijo, Masato Funayama | 4. 巻 100 |
| 2. 論文標題 A fast paraquat quantitation method in human serum using probe electrospray ionization-tandem mass spectrometry for emergency settings | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological and Toxicological Methods | 6. 最初と最後の頁 印刷中 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.vascn.2019.106610. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yoshizawa Tomohiro, Kamijo Yoshito, Hanazawa Tomoki, Suzuki Yoshiki, Fujita Yuji, Usui Kiyotaka, Hirata Sumio, Kishino Tohru | 4. 巻 37(9) |
| 2. 論文標題 Which of hemodialysis and direct hemoperfusion is more recommended for treating severe caffeine poisoning? | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Emergency Medicine | 6. 最初と最後の頁 1801-1802 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajem.2019.03.010 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kiyotaka Usui, Haruka Kobayashi, Yuji Fujita, Eito Kubota, Tomoki Hanazawa, Tomohiro Yoshizawa, Yoshito Kamijo, Masato Funayama | 4. 巻 27(3) |
| 2. 論文標題 An ultra-rapid drug screening method for acetaminophen in blood serum based on probe electrospray ionization-tandem mass spectrometry | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Food and Drug Analysis | 6. 最初と最後の頁 786-792 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jfda.2019.02.001 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kiyotaka Usui, Tasuku Murata, Yuji Fujita, Yoshito Kamijo, Tomoki Hanazawa, Tomohiro Yoshizawa, Masato Funayama | 4. 巻 10(6) |
| 2. 論文標題 Direct detection of a psychoactive substance MT-45 in human tissue samples by probe electrospray ionization-tandem mass spectrometry. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Drug testing and analysis | 6. 最初と最後の頁 1033-1038 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dta.2390 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Kiyotaka Usui, Yuji Fujita, Yoshito Kamijo, Tetsuo Kokaji, Masato Funayama | 4. 巻 42(2) |
| 2. 論文標題 Identification of 5-fluoro ADB in human whole blood in four death cases | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Analytical Toxicology | 6. 最初と最後の頁 21-25 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/jat/bkx088. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Yuji Fujita, Toshinori Mita, Kiyotaka Usui, Yoshito Kamijo, Satoshi Kikuchi, Makoto Onodera, Yasuhisa Fujino, Yoshihiro Inoue | 4. 巻 42(1) |
| 2. 論文標題 Toxicokinetics of the Synthetic Cathinone -Pyrrolidinohexanophenone | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Analytical Toxicology | 6. 最初と最後の頁 1-5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/jat/bkx080. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Yoshiki Suzuki, Yoshito Kamijo, Tomohiro Yoshizawa, Yuji Fujita, Kiyotaka Usui, Tohru Kishino | 4. 巻 55(9) |
| 2. 論文標題 Acute cholinergic syndrome in a patient with mild Alzheimer's type dementia who had applied a large number of rivastigmine transdermal patches on her body. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Toxicology | 6. 最初と最後の頁 1008-1010 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1080/15563650.2017.1329536. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Akihito Usui, Yusuke Kawasumi, Kiyotaka Usui, Yuya Ishizuka, Kaito Takahashi, Masato Funayama, Haruo Saito | 4. 巻 242(3) |
| 2. 論文標題 Postmortem Computed Tomographic Analysis of Death Caused by Oral Drug Intoxication. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine | 6. 最初と最後の頁 183-192 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1620/tjem.242.183. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 15件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui |
| 2. 発表標題 Detection of cardiac glycosides in biological samples in a suicide case by suicide tree |
| 3. 学会等名 2019 International Conference for Poison Control and Research Development (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui, Yuji Fujita, Ai Seki, Tomoki Hanazawa, Yoshito Kamijo, Masato Funayama |
| 2. 発表標題 Detection of cardiac glycosides in biological samples from a Cerbera Odollam poisoning case |
| 3. 学会等名 The Asia Pacific Association of Medical Toxicology (APAMT) 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuji Fujita, Kiyotaka Usui, Yasuhisa Fujino, Tomoki Hanazawa, Yoshito Kamijo, Yoshihiro Inoue |
| 2. 発表標題 A case report of a difficult diagnosis of caffeine intoxication |
| 3. 学会等名 The Asia Pacific Association of Medical Toxicology (APAMT) 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomoki Hanazawa, Yoshito Kamijo, Tomohiro Yoshizawa, Yuji Fujita, Kiyotaka Usui |
| 2. 発表標題 Acute cholinergic syndrome in a patient with Alzheimer's disease taking the prescribed dose of galantamine |
| 3. 学会等名 the Asia Pacific Association of Medical Toxicology 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshito Kamijo, Yuji Fujita, Kiyotaka Usui |
| 2. 発表標題 A retrospective study on the clinical features of emergency patients with large or massive consumption of caffeinated supplements or energy drinks in Japan |
| 3. 学会等名 the Asia Pacific Association of Medical Toxicology 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui, Yuji Fujita, Tomoki Hanazawa, Tomohiro Yoshizawa, Yoshito Kamijo, Masato Funayama |
| 2. 発表標題 Determination of 5-fluoro ADB metabolites in four fatal cases |
| 3. 学会等名 the Asia Pacific Association of Medical Toxicology 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui |
| 2. 発表標題 Present situation and problems related to snakebite in Japan |
| 3. 学会等名 2018 International Symposium for Research Development in Clinical Toxicology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui |
| 2. 発表標題 Direct detection of the psychoactive substance MT-45 in human tissue samples by probe electrospray ionization-tandem mass spectrometry |
| 3. 学会等名 2018 International Symposium for Research Development in Clinical Toxicology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui, Eito Kubota, Yuji Fujita, Tomoki Hanazawa, Tomohiro Yoshizawa, Yoshito Kamijo, Masato Funayama |
| 2. 発表標題 A rapid drug-screening method for acetaminophen in serum based on probe electrospray ionization tandem mass spectrometry |
| 3. 学会等名 The 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (Asiattox 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yoshizawa Tomohiro, Kamijo Yoshito, Hanazawa Tomokli, Suzuki Yoshiki, Fujita Yuji, Usui Kiyotaka, Hirata Sumio, Kishino Tohru. |
| 2. 発表標題 Comparison of hemodialysis and direct hemoperfusion in severe caffeine poisoning patients |
| 3. 学会等名 The 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (Asiattox 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomoki Hanazawa, Yoshito Kamijo, Tomohiro, Yoshizawa, Tasuku Murata, Kiyotaka Usui, Yuji, Fujita, Toru Kishino |
| 2. 発表標題 Comparison of two analytical methods to determine blood caffeine concentrations: direct probe ionization-tandem mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry |
| 3. 学会等名 The 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (Asiattox 2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui, Yuji Fujita, Yoshito Kamiyo, Masato Funayama |
| 2. 発表標題 Identification of 5-fluoro ADB and its metabolites in four fatal cases |
| 3. 学会等名 International Symposium on Drug Abuse Related Poisoning and Snake Envenoming 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui, Yuji Fujita, Ai Seki, Yoshito Kamiyo, and Masato Funayama |
| 2. 発表標題 Analysis of cardiac glycosides in "suicide tree" kernel |
| 3. 学会等名 The Asia Pacific Association of Medical Toxicology 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuji Fujita, Kiyotaka Usui, Haruka Kobayashi, Yoshito Kamiyo, Yoshihiro Inoue, Masato Funayama |
| 2. 発表標題 A Drug Screening Method for Serum Using Probe Electro Ionization-Tandem Mass Spectrometry |
| 3. 学会等名 The Asia Pacific Association of Medical Toxicology 2017 (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kiyotaka Usui, Yuji Fujita, Yoshito Kamiyo, Tetsuo Kokaji, Masato Funayama |
| 2. 発表標題 Identification of 5-fluoro ADB metabolites in four fatal cases |
| 3. 学会等名 10th International Symposium Advances in Legal Medicine (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 臼井聖尊, 藤田友嗣, 関藍, 舟山真人 |
| 2. 発表標題 自殺の木 -その有毒成分の分析- |
| 3. 学会等名 第101次日本法医学会学術全国集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 藤田 友嗣 (Fujita Yuji) (50721974) | 岩手医科大学・医学部・講師 (31201) | |