

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590857

研究課題名(和文) 超高速UFLC/リニアイオントラップタンデムMSシステムの法医学的応用

研究課題名(英文) Application of high-throughput UFLC-MS/MS analysis for legal medicine study

研究代表者

李 曉鵬(中内曉博)(LEE, Xiao-Pen)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：20439441

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：薬毒物による中毒、医療現場における誤投薬事故など法医学ならびに救急医学の領域では、死因究明および救急救命において中毒原因物質を迅速かつ確実に同定することが要求される。本研究では、32種類のベンゾジアゼピン系薬剤、8種類のバルビツール酸系薬、13種類の非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)及び5種類のカルバペネム系抗菌薬についてUFLC-MS/MSによる迅速・簡便かつ高感度なハイスループット分析システムを開発した。

研究成果の概要(英文)：For diagnosis and effective treatment of intoxication and for forensic purposes, the methods of determining the concentration of those drugs in human samples are required. In the present study, the simple, sensitive and rapid method were established for the analysis of thirty two benzodiazepines, eight barbiturates, thirteen nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and five carbapenem antibiotics in human plasma samples by the ultra fast liquid chromatography (UFLC)-tandem mass spectrometry (MS/MS).

研究分野：法医学

科研費の分科・細目：法医学

キーワード：超高速UFLC リニアイオントラップ・タンデムMS マススペクトルライブラリー 高速高感度分析 ベンゾジアゼピン系薬剤 バルビツール酸系薬 非ステロイド系抗炎症薬 カルバペネム系抗菌薬

1. 研究開始当初の背景

(1) 法医学上問題となる薬毒物は覚せい剤、麻薬類、向精神薬類、農薬類など多岐にわたっており、これらの薬毒物による中毒例は数多く報告されている。また、医療現場における誤投薬事故なども頻発しており、深刻な社会問題となっている。このような社会背景をふまえ、法医学並びに救急医学の領域では、中毒原因物質を迅速かつ確実に同定することが死因究明および救急救命において極めて重要な課題となっている。

(2) 人体試料からの薬毒物分析法では、ガスクロマトグラフィー (GC) 法、GC/質量分析 (MS) 法、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法、HPLC/MS 法などが用いられている。しかし、GC 法や GC/MS 法は難揮発性の薬物や熱に不安定な薬物の分析には不向きであり、また、HPLC 法や HPLC/MS 法では同定精度の低さと長時間分析による迅速性の低さ等の欠点が指摘されている。最近、超高速液体クロマトグラフィー (Ultra Fast Liquid Chromatography; UFLC) / リニアイオントラップタンデム質量分析 (Linear ion trap tandem MS; LIT-MS/MS) 法がこれら従来法の問題点を解決できる分析法として注目されている。UFLC 法は従来の HPLC では不可能であった高速化とハイスループット化が実現できる画期的なシステムである。しかもカラムスイッチング法にも対応が可能で、生体試料を直接注入して薬物分析ができる新しい HPLC システムである。一方、LIT-MS/MS システムは従来のトリプル四重極 MS 特有の機能である SRM (Selective Reaction Monitoring) スキャン以外、1 回目の MS で選択したプレカーサーイオンが衝突開裂により生じたプロダクトイオンをリニアイオントラップで検出できるプロダクトイオンスキャン (Enhanced Product Ion Scan; EPI)、MS/MS/MS など豊富なスキャンモードにより、ターゲット SRM 分析が可能である。さらに、プリカーサーイオン/一次フラグメントイオン/二次フラグメントイオンを基にして、高感度で特徴的なマススペクトルを測定することができる MS³ および MRM³ 分析も可能なことから、高感度分析に指摘されているマトリクス由来の干渉物質や共溶出する汚染物質などに起因するバックグラウンドノイズ等問題点の改善と選択性の高い定量解析が期待できる。この UFLC 法と LIT-MS/MS 或いは MS/MS/MS 法を組み合わせた UFLC/LIT-MS/MS システムによる薬物の未変化体や代謝物のマススペクトルデータを蓄積してマススペクトルライブラリーを作成すれば、精度の高い薬物同定が可

能となるだけでなく、人体試料を対象とする法医学上問題となる薬毒物のハイスループット分析が可能となる。また、試料前処理法として、液液抽出法あるいは固相抽出法が広く用いられてきたが、煩雑な操作や多量の有機溶媒を必要とすることが欠点である。一方、カラムスイッチング法等を用いた人体試料直接注入法は従来法に比べ煩雑な前処理を必要とせず、試料を LC カラムに直接導入して MS 分析を行う方法であり、極性が高く、熱分解しやすい難揮発性薬毒物の分析に応用可能である。このように、人体試料直接注入 UFLC-MS/MS 分析システムは法医学ならびに救急医学上問題となる薬毒物の有力な分析方法になると考えて本研究を企画した。

2. 研究の目的

本研究では、覚せい剤、麻薬、向精神薬、プロムワレリル尿素系薬物、バルビツール酸系薬物、非ステロイド系抗炎症鎮痛薬物および抗菌薬の未変化体並びにそれらの代謝物について、当教室に設置されている Agilent HP1100 HPLC、島津 UFLC 装置、PE Sciex API2000 MS/MS および API4000 Q Trap MS/MS 装置を用いて、各薬物の MS、MS/MS、EPI、および MS/MS/MS 等のマススペクトルライブラリーの作成を行い、UFLC/LIT-MS/MS 法による人体試料からの迅速・簡便かつ高感度なハイスループット分析システムの確立を目的とする。

3. 研究の方法

(1) ベンゾジアゼピン系薬剤: ヒト血漿 0.1 mL にトリアゾラムなど 32 種類のベンゾジアゼピン系薬剤またはその代謝物の標準品および内部標準物質 (オキサゼパム- d_5) を添加した後、13.5 mM 酢酸アンモニウム溶液 0.3 mL を混和し、遠心分離 (15,000 g × 3 min) した上清に孔径 0.2 μm のフィルター濾過を加え、その 30 μL を分析システムに供した。カラムスイッチング法の前処理カラムは Waters 社製 Oasis HLB カートリッジカラムを用い、分離用カラムには住化分析センター製 SUMIPAX ODS D-SWIFTER カラム (長さ 30 mm、内径 3 mm、粒径 2 μm) を 10 mM 酢酸アンモニウム溶液 (pH 6.8) をベースにしたアセトニトリルのリニアグラジエントとした。MS 側のインジェクターバルブはサンプル注入時に waste モードで、0.5 分後から MS インターフェースとの接続に切り替えた。UFLC の流速はカラムスイッチングモードが 1.5 mL/min で、分離モードには 0.7 mL/min で薬剤の溶出を行った。

(2) バルビツール酸系薬：ヒト血漿 0.1 mL にバルビツールなど 8 種類のバルビツール酸系薬物および内部標準物質 (5-(4-メチルフェニル)-5-フェニルヒダントイン) を添加した後、13.5 mM 酢酸アンモニウム溶液 0.3 mL を混和し、遠心分離 (15,000 g × 3 min) した上清に孔径 0.2 μm のフィルター濾過を加え、その 10 μL を UFLC/MS/MS 分析に供した。カラムスイッチング法の前処理カラムは Waters 社製 Oasis HLB カートリッジカラムを用い、分離用カラムには Phenomenex 社製モノリスカラム (長さ 100 mm、内径 4.6 mm) を 10 mM 酢酸アンモニウム溶液 (pH 6.8) をベースにしたアセトニトリルのリニアグラジエント法の移動相条件下で使用した。MS 側のインジェクターバルブはサンプル注入時に waste モードで、1.3 分後から MS インターフェースとの接続に切り替えた。UFLC の流速はカラムスイッチングモードおよび分離モード共に 2.0 mL/min に設定して行った。

(3) 非ステロイド系抗炎症薬：ヒト血漿 20 μL にイブプロフェンなど 13 種類の非ステロイド系抗炎症薬と、2 種類の内部標準物質 (ケトプロフェン- d_3 及びイブプロフェン- d_5) を添加した後、10 mM 酢酸アンモニウム溶液 80 μL、アセトニトリル 400 μL を混和し、遠心分離 (15,000 g × 3 min) した上清 10 μL を UFLC-MS/MS 分析に供した。分離用カラムには Imtakt 社製の順相カラム UK-Amino (長さ 50 mm、内径 3 mm、粒径 3 μm) を用い、移動相はアセトニトリルをベースにした 10 mM 酢酸アンモニウム溶液 (pH 6.8) のリニアグラジエント法を使用した。MS 側のインジェクターバルブはサンプル注入時に waste モードで、1.2 分後から MS インターフェースとの接続に切り替えた。UFLC の流速は 0.4 mL/min に設定して行った。

(4) カルバペネム系抗菌薬：ヒト血漿 20 μL にピアペネムなど 5 種類のカルバペネム系抗菌薬および内部標準物質 (ピペラシリン) を添加した後、10 mM 酢酸アンモニウム溶液 80 μL、アセトニトリル 400 μL を混和し、遠心分離 (15,000 g × 3 min) した上清 10 μL を HPLC-MS/MS 分析に供した。分離用カラムには Imtakt 社製の順相カラム UK-Amino (長さ 50 mm、内径 3 mm、粒径 3 μm) を用い、移動相はアセトニトリルをベースにした 10 mM 酢酸アンモニウム溶液 (pH 6.8) のリニアグラジエント法を使用した。MS 側のインジェクターバルブはサンプル注入時に waste モードで、0.7 分後から MS インターフェースとの接続に切り替えた。HPLC の流速は 0.5 mL/min

に設定して行った。

4. 研究成果

(1) ベンゾジアゼピン系薬剤：エレクトロスプレーイオン化 (ESI) および大気圧化学イオン化法 (APCI) 2 種類のインターフェースによるイオン化法を検討したところ、何れの薬剤も UFLC/MS-ESI 正イオンモードが最適であった。3.(1) で設定した分析条件でマススペクトルデータを蓄積し、各薬物についてフラグメンテーションの解析を行い、MS、MS/MS、EPI、或いは MS/MS/MS 等のマススペクトルライブラリーを作成した。また、UFLC-SRM 測定により 32 種類のベンゾジアゼピン系薬物及び内部標準物質は 7 分以内に感度良く検出された。回収率は 83-95% で、5~200 pg/0.1 mL の範囲で何れの薬物も良好な直線性が得られた。検出限界は 2~5 pg/0.1 mL で、再現性 (CV 値) は日内変動及び日間変動がそれぞれ 2.9~11.3 及び 3.5~13.6% であった。次に、昭和大学倫理委員会の承認 (No.861) を得て、triazolam (0.5 mg)、diazepam (10 mg)、lorazepam (3 mg) をボランティア 3 名にそれぞれ経口投与し、本研究で確立したカラムスイッチング法を用いた UFLC-MS/MS 分析システムによる分析を試みた。Diazepam および triazolam は投与後 1 時間で、それぞれの未変化体が感度良く検出され、血漿中濃度は 398 および 5.6 ng/mL であった。一方、lorazepam は投与 2 時間後、血漿から 38.2 ng/mL 未変化体を感度良く検出することができた。今回の結果から、確立された本システムは、臨床および中毒レベルの濃度のベンゾジアゼピン系薬剤の検出に十分応用できる迅速・簡便かつ高感度なハイスループット分析法であることが明らかとなった。また、MRM³ を用いた分析では高感度な定量解析を行うことができるものの、MRM³ 法は MS³ スペクトルの生成に依存されることから分析対象物によっては不向きであることも明らかとなった。

(2) バルビツール酸系薬：8 種類のバルビツール酸系薬物について、ESI および APCI 2 種類のインターフェースによるイオン化法を検討したところ、何れの薬剤も UFLC/MS-APCI 負イオンモードが最適であった。3.(2) で設定した分析条件でマススペクトルデータを蓄積し、各薬物についてフラグメンテーションの解析を行い、MS および MS/MS 等のマススペクトルライブラリーを作成した。また、UFLC-SRM 測定により 8 種類のバルビツール酸系薬物及び内部標準物質は 3 分以内に感度良

く検出された。回収率は 80-93%で、10~5000 ng/mL の範囲で何れの薬物も良好な直線性が得られた。検出限界は 1~10 ng/mL で、再現性 (CV 値) は日内変動及び日間変動がそれぞれ 3.1~9.1 及び 3.1~8.6%であった。次に、昭和大学倫理委員会の承認 (No.860) を得て、Amobarbital (300 mg) をボランティアに経口投与し、本研究で確立したカラムスイッチング法を用いた UFLC-MS/MS 分析システムによる分析を試みた。Amobarbital は投与 1.5 時間後、血漿から 2.13 µg/mL 未変化体を感度良く検出することができた。本システムは、人体試料中パルピツール酸系薬物の迅速・簡便かつ高感度なハイスループット分析法として救急医学ならびに法医学領域の応用が可能であると考えられる。

(3) 非ステロイド系抗炎症薬 : 13 種類の非ステロイド系抗炎症薬は UFLC/MS-ESI 正イオンモードが最適であった。3.(3) で設定した分析条件でマススペクトルデータを蓄積し、各薬物についてフラグメンテーションの解析を行い、MS および MS/MS 等のマススペクトルライブラリーを作成した。また、UFLC-SRM 測定により、何れの薬剤も 3.5 分以内に感度良く検出された。回収率は 34.8-113%で、0.125~12.5 µg/mL の範囲で相関係数が 0.9995 以上の良好な直線性を得られた。検出限界は 0.025~0.25 µg/mL で、再現性 (CV 値) は日内変動及び日間変動がそれぞれ 1.5~11.5 及び 1.6~14.6%であった。次に、昭和大学倫理委員会の承認 (No.862) を得て、zaltoprofen (80 mg)、ibuprofen (200 mg) 及び diclofenac (25 mg) 3 種類の非ステロイド系抗炎症薬を 3 名のボランティアにそれぞれ経口投与し、本研究で確立した UFLC-MS/MS 分析システムによる分析を試みた。Zaltoprofen、ibuprofen および diclofenac は投与後 2 時間で、それぞれの未変化体が感度良く検出され、血漿中濃度は 2.8、9.2 および 0.24 µg/mL であった。本システムは、20 µL という微量の血漿試料を少量の溶媒を用いて希釈・遠心を行った後、上清をそのまま HILIC-MS-MS ダイレクトに注入するだけの簡便な分析法であり、ヒト体液中非ステロイド系抗炎症薬のハイスループット分析だけでなく、他の薬毒物への応用も期待され、臨床及び法医学領域において有用であることが示唆された。

(4) カルバペネム系抗菌薬 : 5 種類のカルバペネム系抗菌薬について、ESI および APCI インターフェースによるイオン化法を検討し、ESI 正イオンモードが最適であった。3(4) で設定した分析条件でマススペクトルデータ

を蓄積し、各薬物についてフラグメンテーションの解析を行い、MS および MS/MS 等のマススペクトルライブラリーを作成した。また、HPLC-SRM 測定により、何れの薬剤も 3 分以内に感度良く検出された。回収率は 24-84%で、2.5~100 µg/mL の範囲で相関係数が 0.9998 以上の良好な直線性を得られた。検出限界は 1.25 µg/mL で、再現性 (CV 値) は日内変動及び日間変動がそれぞれ 1.1~5.3 及び 2.8~6.2%であった。次に、昭和大学倫理委員会の承認 (No.1250) を得て、meropenem (1 g) および doripenem (1 g) をそれぞれ 2 名のボランティアに経静脈投与し、本研究で確立した HPLC-MS/MS 分析システムによる分析を試みた。Meropenem および doripenem の未変化体は投与 4 時間後も感度良く検出され、血漿中濃度がそれぞれ 2.95-3.2 および 3.2-4.1 µg/mL であった。本システムは、20 µL という微量の血漿試料を用いた簡便な分析法であり、ヒト体液中カルバペネム系抗菌薬のハイスループット分析だけでなく、他の薬毒物への応用も可能であり、臨床及び法医学領域において有用であることが明らかとなった。

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 14 件)

Nemoto T, Lee X-P, Kumazawa T, Hasegawa C, Fujishiro M, Marumo A, Shouji Y, Inagaki K, Sato K, High-throughput determination of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in human plasma by HILIC-MS/MS, J Pharm Biomed Anal, 査読有, 2014, 88, 71-80
DOI: 10.1016/j.jpba.2013.08.023

Marumo A, Kumazawa T, Lee X-P, Hasegawa C, Sato K, Spin tip solid-phase extraction and HILIC-MS-MS for quantitative determination of methamphetamine and amphetamine in human plasma, J Liq Chrom Relat Tech, 査読有, 2014, 37, 420-432
DOI: 10.1080/10826076.2012.745145

Kito M, Sato K, Nittono S, Fujishiro M, Obuchi R, Mizuno S, Furuta T, Sasaki Y, Takei H, Lee X-P, Tomoyasu S, Long-term storage of blood samples as freezing hemolysates with Good's buffer for methemoglobin determination: Its application to blood from livestock and from a patient with congenital methemoglobinemia, Med Biol, 査読有, 2013, 157, 998-1003

Lee X-P, Kumazawa T, Hasegawa C, Arinobu T, Seno H, Suzuki O, Sato K, High-throughput determination of barbiturates in human plasma using on-line column-switching ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Forensic Toxicol*, 査読有, 2013, 31, 9-20
DOI:10.1007/s11419-012-0155-4

Hasegawa C, Kumazawa T, Terada M, Lee X-P, Sato K, Uchigasaki S, Kurosaki K, A new method for quantitative determination of dimemorfan in human plasma using monolithic silica solid-phase extraction tips, *Legal Med*, 査読有, 2012, 14, 267-271
DOI:10.1016/j.legalmed.2012.03.004

Kumazawa T, Hasegawa C, Hara K, Uchigasaki S, Lee X-P, Seno H, Suzuki O, Sato K, Molecularly imprinted solid-phase extraction for the selective determination of methamphetamine, amphetamine, and methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs in human whole blood by gas chromatography-mass spectrometry, *J Sep Sci*, 査読有, 2012, 35, 726-733
DOI:10.1002/jssc.201100924

Hayashi D, Kumazawa T, Hasegawa C, Lee X-P, Marumo A, Uchigasaki S, Kawamura M, Sato K, A simple and reliable method for quantifying plasma concentrations of tetracyclic antidepressants using monolithic silica solid-phase extraction tips, *Forensic Toxicol*, 査読有, 2012, 30, 98-105
DOI:10.1007/s11419-012-0132-y

Taira R, Sato K., Kobayashi K, Sobue H, Fujishiro M, Hirowatari T, Lee X-P, Karibe C, Kito M, Katsumata Y, Capillary high-performance liquid chromatography/fast atom bombardment-mass spectrometry of nine aminoglycoside antibiotics, *Med Biol*, 査読有, 2012, 156, 185-193

Nittono S, Sato K, Kito M, Fujishiro M, Marumo L, Karibe C, Okabe M, Nemoto T, Lee X-P, Katsumata Y, Storage of blood at varying freezing temperatures for methemoglobin determination: comparison of human blood and livestock blood, *Med Biol*, 査読有, 2012, 156, 205-211

Sobue H, Sato K, Mizuno Y, Taira R, Fujishiro M, Takei H, Hayashi D, Lee X-P, Kumazawa T, Katsumata Y, Capillary high-performance liquid chromatography/fast atom

bombardment-mass spectrometry of some phenothiazines and their metabolites in human sera, *Med Biol*, 査読有, 2012, 156, 128-139

Hasegawa C, Kumazawa T, Uchigasaki S, Lee X-P, Sato K, Terada M, Kurosaki K, Determination of dextromethorphan in human plasma using pipette tip solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem*, 査読有, 2011, 401, 2215-2223
DOI:10.1007/s00216-011-5324-5

Sato J, Lee X-P, Suzuki Y, Suzuki S, Sato K, Pitfall of analysis of arsenic in hair by inductively coupled plasma-mass spectrometry, *Med Biol*, 査読有, 2011, 155, 760-765

Kumazawa T, Hara K, Hasegawa C, Uchigasaki S, Lee X-P, Seno H, Suzuki O, Sato K, Fragmentation pathways of trifluoroacetyl derivatives of methamphetamine, amphetamine, and methylenedioxyphenylalkylamine designer drugs by gas chromatography/mass spectrometry, *Int J Spectr*, 査読有, 2011, 1-12
DOI:10.1155/2011/318148

Kumazawa T, Hasegawa C, Uchigasaki S, Lee X-P, Suzuki O, Sato K, Quantitative determination of phenothiazine derivatives in human plasma using monolithic silica solid-phase extraction tips and gas chromatography-mass spectrometry, *J Chromatogr A*, 査読有, 2011, 1218, 2521-2527
DOI:10.1016/j.chroma.2011.02.070

[学会発表](計10件)

Lee X-P, Kumazawa T, Hasegawa C, Marumo A, Sato K, High-throughput determination of benzodiazepine drugs in human plasma by automated on-line column-switching UFLC/MS/MS and MS³, The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) 51th International Meeting, September 2-6, 2013, Funchal

李 曉鵬, 熊澤武志, 長谷川智華, 入戸野晋, 藤城雅也, 丸茂明美, 佐藤啓造, UFLC-MRM³法によるヒト血漿中ベンゾジアゼピン系薬物の高感度分析法, 第38回日本医用マススペクトル学会年会, 2013年9月26-27日, 神戸

鬼頭昌大, 入戸野晋, 李 曉鵬, 佐藤啓造, メトヘモグロビン測定のための血液試料保存: グッドの緩衝液による希釈溶血液としての凍結保存法の家畜血・先天

性メトヘモグロビン血症患者血への応用,
日本法中毒学会第 32 年会, 2013 年 7 月
5-6 日, 千葉

根本哲也, 李 曉鵬, 熊澤武志, 藤城雅
也, 丸茂明美, 長谷川智華, 佐藤啓造,
順相 UFLC-MS/MS によるヒト血漿中非ステ
ロイド系抗炎症薬の迅速分析法, 第 97 次
日本法医学会学術全国集会, 2013 年 6 月
26-28 日, 札幌

Lee X-P, Kumazawa T, Nittono S,
Hasegawa C, Sato K, Determination of
non-steroidal anti-inflammatory drugs
in human plasma by LC-MS-MS with a
hydrophilic polymer column, 22th
Congress of the International Academy
of Legal Medicine (IALM2012), July 5-8,
2012, Istanbul

Lee X-P, Kumazawa T, Hasegawa C,
Arinobu T, Seno H, Marumo A, Sato K,
High-throughput determination of
barbiturates in human plasma using
on-line column-switching ultra fast
liquid chromatography-tandem mass
spectrometry, The International
Association of Forensic Toxicologists
(TIAFT) 50th International Meeting,
June 3-8, 2012, Hamamatsu

長谷川智華, 熊澤武志, 寺田 賢, 内ヶ
崎西作, 李 曉鵬, 佐藤啓造, 黒崎久仁
彦, 医師の行政処分と医師の倫理観, 第
96 次日本法医学会学術全国集会, 2012 年
6 月 7-9 日, 浜松

熊澤武志, 長谷川智華, 原 健二, 内ヶ
崎西作, 李 曉鵬, 妹尾 洋, 鈴木 修,
佐藤啓造, 分子鑄型固相抽出法を用いた
ヒト全血中覚せい剤及びデザイナードラッ
グの分析, 日本法中毒学会第 30 年会,
2011 年 7 月 9-11 日, 長崎

林 大吾, 熊澤武志, 李 曉鵬, 長谷川
智華, 藤城雅也, 入野野晋, 丸茂明美,
庄司幸子, 佐藤啓造, 固相抽出チップを
用いたヒト血漿中四環系抗うつ薬の簡易
分析, 第 95 次日本法医学会総会, 2011 年
6 月 15-17 日, 福島

入野野晋, 佐藤啓造, 藤城雅也, 林 大
吾, 李 曉鵬, 熊澤武志, メトヘモグロ
ビン測定のための血液試料保存:ヘモグロ
ビンの自動酸化に対する凍結温度の影響,
第 95 次日本法医学会総会, 2011 年 6 月
15-17 日, 福島

〔図書〕(計 1 件)

Lee X-P, 他, MEDIMOND srl, 22nd
Congress International Academy of
Legal Medicine (International
Proceedings Division), 2013, 261-264

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

李 曉鵬(中内曉博)(LEE, Xiao-Pen)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号: 20439441

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

熊澤 武志(KUMAZAWA, Takeshi)
昭和大学・医学部・教授
研究者番号: 00186470

長谷川 智華(HASEGAWA, Chika)
東邦大学・医学部・助教
研究者番号: 10468689

(4) 研究協力者

根本 哲也(NEMOTO, Tetsuya)
昭和大学・医学部・大学院生

加藤 礼(KATO, Rei)
昭和大学・医学部・大学院生