

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590859

研究課題名(和文) QTOF質量分析装置を用いたベンゾジアゼピン系薬物分析法の新展開

研究課題名(英文) New approach of benzodiazepine screening using QTOF method and techniques

研究代表者

林田 眞喜子 (Makiko, Hayashida)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60164977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：多剤薬物中毒の分析には、飛行時間型質量分析計(QTOF)を用いた包括的手法が必要である。ベンゾジアゼピン系薬物と法医中毒薬毒物のトリガーMRMメソッドを作成、応用を試みた。前処理法は簡便なACN法で十分であることが判明し、対象薬物添加試料を用いて、定量用トランジションについて分析精度・イオン抑制などを検討し、MS/MSスペクトルライブラリを構築して、剖検事例でも良好なスペクトル一致率が得られた。本研究では、QTOF測定後MFE法を用いてノイズ除去処理を行い、大規模精密質量データベースなどのライブラリ検索を行った。その結果、新たな代謝物も検出され、包括的QTOFスクリーニング法として有効であった。

研究成果の概要(英文)：The comprehensive screening techniques using the flight time type mass spectrometer (QTOF) are required for analysis of multiple-drug poisoning samples in postmortem examination. Application of the trigger MRM method of a benzodiazepines and other forensic toxicological drugs was tried. The simple ACN-deproteinization was enough as the pretreatment in this study. By conducting addition experiments of a target drug, precision of the transition for quantitation, ion suppression, etc. were considered. Reference library match score was high also with the postmortem cases as a result of the MS/MS spectrum library search. In this study, after performing noise rejection using the MFE method after QTOF measurement, the procedure of both a large scale database and a precision mass database library search was performed. As a result, some metabolites were detected and the concurrent use of QTOF/MFE and a precision mass database was effective as a comprehensive screening method.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：法医中毒学 質量分析 薬物分析 ベンゾジアゼピン系 QTOF

### 1. 研究開始当初の背景

飛行時間型質量分析計(TOF)は分解能の高い包括的な測定が可能であることから、精密質量-保持時間データベース(AC-RT)を利用したスクリーニング法に有効である。研究代表者らはこれまでにベンゾジアゼピン系薬物の精密質量データベースを作成し迅速スクリーニング法を検討し、LC/QTOF-MS (QTOF)、LC/MS/MS、GC/MS/NAGINATA法などを検討したところ QTOF 質量分析装置を用いたものが最も有効であるという結論を得た。しかしながら、法医剖検資料にみられる多剤併用薬物中毒事例の分析には、ベンゾジアゼピン系薬物以外の薬物が多く含まれ、大規模な精密質量データベースと併用する包括的スクリーニング手法が必要であることもわかってきた。一方、三連四重極型質量分析計(LC/MS/MS)をもちいた薬物一斉分析などに広く利用されているが、特定のプリカーサーイオンとプロダクトイオンを組み合わせたトランジションのみの測定であることから確認手法としては不十分とされてきた。本研究では QTOF 分析により得られる精密質量 MS/MS スペクトルのスペクトル検索、あるいは大規模精密質量データベース検索を利用したスクリーニング法の構築を主目的として立案した。

### 2. 研究の目的

QTOF 質量分析装置を用いたベンゾジアゼピン系薬物ならびに代謝物の高感度・高選択的な分析法を開発する。イオン抑制効果を含めたベンゾジアゼピン系薬物ならびに代謝物の QTOF 分析により、精密質量 MS/MS スペクトルデータベースを作成し、ベンゾジアゼピン系薬物中毒患者試料や剖検資料へ応用する。最大 8 チャンネルの MRM トランジションを一定時間測定、精密質量 MS/MS スペクトルを疑似的に加工するトリガーMRM 法によるライブラリを作成し、法医中毒学ライブラリなど大規模精密質量データベースと併せて行うことで、ベンゾジアゼピン系薬物中毒患者試料や剖検資料を用いて QTOF ノンターゲット分析の評価を行う。

### 3. 研究の方法

ベンゾジアゼピン系薬物ならびに代謝物のイオン抑制効果の確認

前処理方法として、(イ)液/液抽出法、(ロ)アセトニトリル(ACN)除タンパク法、(ハ)固相抽出法(FOCUS, Bond-Elut Certify, MonoSpin カラム)の比較を行った。中枢神経作用薬を中心としてターゲット薬物約 180 種類について、それぞれの前処理法および測定方法において、ブランクの血液・尿にターゲット薬物を混合させた添加試料を用いて、回収率、LOQ、イオン抑制効果、検量線等の分析精度を検討した。

ベンゾジアゼピン系薬物ならびに法医中毒学的主要薬物の QTOF 分析

装置: Agilent-1100, Agilent 6520 Q-TOF, カラム; Zorbax Extend C18, 100 mm, 2.1 mm, 1.8  $\mu$ m, 移動相; A=0.1%ギ酸を含む 10mM ギ酸アンモニウム, B=CH<sub>3</sub>CN, A:B=90:10(v/v) at 0min, 0:100(v/v) at 40min, 流速; 0.2 ml/min, 注入量; 5  $\mu$ l, カラム温度; 40°C,

イオン化; ESI positive or negative, Mass range; m/z 100-1000, MC ion and mass range; base peak with 0.01 Da, Drying gas; 10 L/min at 350°C, Nebulizer gas; 345 Kpa, Vaporizer temp; 350°C, Fragmentor; 100V, Vcap; 4000V, Reference mass; m/z 121.050873, 922.009798, Resolution; 11000 at m/z=1522, プリン及びフッ素系化合物溶液を常時イオン源に導入し、リアルタイム質量校正を行った。ベンゾジアゼピン系抗不安薬(32)、ベンゾジアゼピン系薬物代謝物(16)、ベンゾジアゼピン拮抗薬(1)、をはじめとし、バルビツル酸系催眠・鎮静・抗てんかん薬(10)、解熱鎮痛薬(5)、筋弛緩薬(2)、SSRI, SNRI を含む抗うつ薬(17)、抗精神病薬(20)、非ベンゾジアゼピン系抗不安薬(2)、抗てんかん薬(9)、抗不整脈薬(1)、降圧薬(3)、催眠・鎮静薬(5)、自律神経系作用薬(1)、昇圧薬(1)、精神刺激薬(1)、Ca 拮抗薬(1)、アルツハイマー治療薬(1)、パーキンソン病治療薬(3)、その他代謝物(11)を含むメタノール標準液について保持時間と精密質量を測定した。

トリガーMRM 法による精密質量 MS/MS スペクトルデータベースの作成

対象化合物について、それぞれ最適条件のトランジションによるターゲットスクリーニングのメソッドを作成した。また、それぞれの化合物についてプロダクトイオン測定をして得られた Rt と最大 8 トランジションのスペクトル情報よりトリガーMRM 法のメソッドを作成、精密質量 MS/MS スペクトルデータベースを作成した。

法医中毒学ライブラリを用いた QTOF ノンターゲット分析

包括的 QTOF スクリーニングとして大規模精密質量データベースならびに精密質量 MSMS スペクトルライブラリ検索について検討した。QTOF 測定後 Molecular Feature Extraction (MFE) 法を用いてノイズを除去、イオンクロマトグラムを構築するなどのデータ処理を行い、1)7360 薬毒物の大規模精密質量データベース(Agilent G6855AA Forensic database), 2)2100 薬毒物の精密質量 MSMS スペクトルライブラリ検索を行った。

### 4. 研究成果

ベンゾジアゼピン系薬物ならびに代謝物スクリーニング法のための前処理法の検討

回収率に関しては(ロ)ACN 除タンパク法が最もよく、イオン抑制効果についても固相抽出とほぼ同等の結果が得られた。薬物を摂取していない健康人血液あるいは尿の分析結果で各スクリーニングに支障のあるピークは認められなかった。精密質量 MS/MS スペクトル、ライブラリ検索の結果に影響はなかった。LC/MS/MS, QTOF などを用いた高感度・高選択的な薬物スクリーニングのための前処理法として、簡便・迅速な前処理である ACN 除タンパク法は最適と思われた。

ベンゾジアゼピン系薬物ならびに法医中毒学的主要薬物の QTOF 分析

carbamazepine, cyclobarbitol (m/z237),

maprotyline, amitriptyline (m/z 278), desmethylclobazam, demoxepam, oxazepam (m/z 287), clobazam, temazepam (m/z 301), azelnidipine, amezinium, flunitrazepam, amoxapine (m/z 314), clotiazepam, chlorpromazine, fluvoxamine (m/z 319), desmethylzopiclone, hydroxyzine (m/z 375), haloperidol, donepezil (m/z 380), hydroxyperospirone (m/z 380), triazolam, etizolam (m/z 342), 1-hydroxytriazolam, 4-hydroxytriazolam, etizolam, 8-ethylhydroxy- etizolam, 1-hydroxyetizolam (m/z 359), bromazepam, clonazepam (m/z 316), nordiazepam, medazepam (m/z 271), chlordiazepoxide, desmethylflunitrazepam (m/z 300), 1-hydroxyalprazolam, 4-hydroxyalprazolam (m/z 325), 9-hydroxymethylbrotizolam, 3-hydroxybrotizolam (m/z 408) では観察されるプロトン化分子は近似した質量数を示した。これらの精密質量差はいずれも 0.02 Da 以下であったが、LC 条件を最適化することにより、1-hydroxytriazolam, 1-hydroxyetizolam (m/z 359)を除いて、ピーク頂点の識別は可能であった。各化合物のプロトン化分子の理論値からの相対質量差は 10 ng/ml 濃度で -3.02 ~ 2.12 ppm と良好で、定量には window 幅 0.01 Da のマスクロマトグラムを用いた。症例 1(女性 33 歳)。リボトリール®、ヒルナミン®, レンドルミン®, ソラナックス®, サイレース®, ベゲタミン®, ジプレキサ®を服用の疑いであったが、clonazepam, alprazolam, phenobarbital, promethazine, chlorpromazine, flunitrazepam, levomepromazine, clomipramine, oranzapine が検出された。症例 2(女性 50 歳)。セロクエル®, デパス®, ハルシオン®を服用の疑いであったが、quetiapine, etizolam, triazolam, bromazepam, clonazepam, zolpidem, amoxapine が検出された。このような試料では、ng/ml と微量なベンゾジアゼピン系薬物と µg/ml レベルを示す薬物とを同時に、互いに干渉することなく、精密質量 MS/MS スペクトルによる確認・定量が可能であった。以上より、精密質量 MS/MS データベースを用いたスクリーニングは、ベンゾジアゼピン系薬物を含む多剤併用薬物中毒症例の一斉分析に有用であることが示された。

#### ・トリガーMRM法による精密質量 MS/MS スペクトルデータベースの作成

薬物が関与したと思われる剖検事例 3 例より、メタンフェタミン(0.077-30.74 µg/ml, 97%), ゾルピデム(0.0005-0.106 µg/ml, 92%), トラゾドン(0.0005-0.001 µg/ml, 96%), プロメタジン(0.87-6.38 µg/ml, 98%), クロルプロマジン(0.246-32.54 µg/ml, 96%), トリアゾラム(0.008-0.036 µg/ml, 78%), フルニトラゼパム(0.0008-0.027 µg/ml, 99%), クロルフェニラミン(0.077-30.74 µg/ml, 97%), ペンタゾシン(30.077-0.74 µg/ml, 97%)が検出された。( )内は各試料中得られた定量値の範囲とスペクトル一致率を示す。薬物成分毎に最適な濃度閾値を設定することにより、低濃度であっても良好なスペクトル一致率

が得られた。また前処理法による一致率の差もみられなかった。従来のスクリーニングに引き続きトリガーMRM法ライブラリ検索を行うことにより、法医剖検資料の結果を高感度に確認できることが示された。

#### ・法医中毒学ライブラリを用いた QTOF ノンターゲット分析

ベンゾジアゼピン系薬物のプロダクトイオン理論値と実測値の標準的データをライブラリに集積、スペクトルライブラリを構築しベンゾジアゼピン系薬物トリガーMRM法を確立した。トリガーMRM法は各薬物の主要 8 イオンで再構成されたスペクトルをデータベース検索できるもので、強度の高いリカースイオンとプロダクトイオン 1 種類の組み合わせで測定していた従来のターゲットMRM分析の弱点を補う方法であり、ベンゾジアゼピン系薬物の確認には有効であった。一方、精密質量 MS/MS データベースを使用する QTOF を用いて、MS/MS 構造相関 (MSC) プログラムの包括的アプローチを検討した。QTOF 分析は陽イオンモードと陰イオンモードで測定、ベンゾジアゼピン系薬物の保持時間と精密質量データベースを使用し、0.02da のマスウィンドウおよび 1 min の保持時間ウィンドウを備えた (M+H)+種の抽出するイオンを抽出、さらに MFE を用いてイオンを絞り込んだ。生体試料を用いての精密質量 MS/MS データベースの検出限界は 10ng/ml、MFE では 5000 カウント以上の化合物が識別されたが、多くの擬陽性イオンも観察された。

対象薬物添加試料を QTOF 測定後、MFE/6643 薬物精密質量データベースによるスクリーニングを行い、MFE のパラメータを最適化することでエチゾラム、トリアゾラムの代謝物を除いた全薬物の検出が可能であった。剖検資料では、AC-RT で検出された薬物以外に新たな薬物が検出され、包括的スクリーニング法として QTOF 及び MFE/大規模精密質量データベーススクリーニング法が有効であることが確認された。

(2) ベンゾジアゼピン系薬物を含む剖検薬物事例に対して、包括的 QTOF スクリーニングを応用し、全化合物抽出イオンクロマトグラム (All ion MSMS 法) 及び精密質量データベースライブラリを用いて検索、ターゲット MSMS 法による精密質量 MSMS スペクトルライブラリ検索で確認を行い、さまざまな代謝物の検索を行った。試料は日本医科大学法医学教室で剖検した薬物が関与したと思われる事例の心臓血・心嚢液・胆汁・胃内容・尿などで、試料前処理法はをアセトニトリル除蛋白。尿はそのまま、あるいは -グルクロニダーゼ加水分解試料を用いた。All ion MSMS 法で測定後、Find compound by formula (FCS) 手法を用いることで高濃度のメタンフェタミン、プロメタジン、クロルプロマジン、低濃度のトラゾドン、トリアゾラム、フルニトラゼパムならびに各化合物の代謝物が検出され、いずれも相対質量誤差は 3ppm 以内と良好であった。All ion MSMS 法及び MSMS スペクトルを用いることで偽陽性を低減することができ、標準品を入手しなければ検出することが困難であった代謝物類を検索することが可能となった。

剖検資料の薬物分析では、高濃度に存在する薬物が微量成分に定量に影響を及ぼすことが多いが、All ion MSMS 法ならびに FCS 手法を中心とした包括的 QTOF スクリーニング法を用いることによって、体内では低濃度を示すベンゾジアゼピン系薬物分析に有効であることが確認された。

#### 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14件)

1. Kudo K, Usumoto Y, Usui K, Hayashida M, Kurisaki E, Saka K, Tsuji A, Ikeda N. Rapid and simultaneous extraction of acidic and basic drugs from human whole blood for reliable semi-quantitative NAGINATA drug screening by GC-MS. *Forensic Toxicol.* 2014; 32: 97-104.
2. Uekusa K, Hayashida M, Saito N, Mashiko K, Kenji K, Waters B, Ohno Y. Methamphetamine and amphetamine concentrations in survivors of body-packer syndrome in Japan. *Forensic Science International.* 2013; 227(1-3): 45-47.
3. Terada M, Shinozuka T, Hasegawa C, Tanaka E, Hayashida M, Ohno Y, Kurosaki K. Analysis of quazepam and its metabolites in human urine by gas chromatography-mass spectrometry: application to a forensic case. *Forensic Science International.* 2013; 227(1):95-99.
4. Miyauchi M, Hayashida M, Hirata K, Hirata K, Yokota H. Gastric Lavage Guided by Ultrathin Transnasal Esophagogastroduodenoscopy in a Life-threatening Case of Tobacco Extract Poisoning: A Case Report. *J Nippon Med Sch.* 2013; 80(4):307-311.
5. Ono T, Hayashida M, Tezuka A, Hayakawa H, Ohno Y. Antagonistic effects of tetrodotoxin on aconitine-induced cardiac toxicity. *J Nippon Med Sch.* 2013; 80(5):350-361.
6. Saka K, Kudo K, Hayashida M, Kurisaki E, Niitsu H, Terada M, Yamaguchi K, Yoshida K. Relationship between the matrix effect and the physicochemical properties of analytes in gas chromatography. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2013; 405(30): 9879-9888.
7. Miyauchi M, Hayashida M, Yokota H. Successful retrieval using ultrathin transnasal esophagogastroduodenoscopy of a significant amount of residual tricyclic antidepressant following serious toxicity: a case report. *Int J Emer Med.* 2013; 6(1): 39.
8. 宮内雅人, 林田真喜子, 山口晃志, 大野

曜吉, 横田裕行. 中毒 中級講座第3回 機器分析. *中毒研究.* 2013; 26(4): 319-325.

9. Yamaguchi K, Hikiji W, Takino M, Saka K, Hayashida M, Fukunaga T, Ohno T. Analysis of Tolfenpyrad and its Metabolites in Plasma in a Tolfenpyrad Poisoning Case. *Journal of Analytical Toxicology (J Anal Toxicol.)*, 36(7), 529-537, 2012.9
10. Uekusa K, Hayashida M, Saito N, Mashiko K, Hara K, Waters B, Ohno Y. Methamphetamine and amphetamine concentrations in survivors of body-packer syndrome in Japan. *Forensic Science International*, 227/1-3, pp.45-47, 2013.4
11. Terada M, Shinozuka T, Hasegawa C, Tanaka E, Hayashida M, Ohno Y, Kurosaki K. Analysis of quazepam and its metabolites in human urine by gas chromatography-mass spectrometry: Application to a forensic case. *Forensic Science International*, 227/1-3, pp.45-47, 2013.4
12. Yamaguchi K, Hayashida M, Hayakawa H, Nihira M, Ohno Y. Urinary morphine and codeine concentrations after ingestion of bean-jam buns decorated with poppy seeds. *Forensic Toxicology* 29, 69-71, 2011
13. Nagamatsu K, Kudo K, Usumoto Y, Tsuji A, Nishi H, Ikeda N. Rapid screening of 18 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using novel NAGINATA gas chromatography-mass spectrometry software. *Forensic Toxicology* 30, 11-18, 2012
14. Kudo k, Nagamatsu K, Umehara T, Usumoto Y, Sameshima N, Tsuji A, Ikeda N. Rapid and reliable screening method for detected of 70 pesticides in whole blood by gas chromatography-mass spectrometry using a constructed calibration-locking database. *Legal Medicine*, 14, 93-100, 2012

[学会発表](計25件)

以下に代表的なものをあげる。

1. Hayashida M, Takino M, Ohno Y. Confirmation analysis of controlled drugs detected in acute poisoning cases using LC-MS-MS trigger MRM method. The 51st Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologist (TIAFT2013). 2013; Funchal-Madeira, Portugal.
2. 山口晃志, 林田真喜子, 大野曜吉. 剖検資料中のクアゼパム及びその代謝物の分析. 第97次日本法医学会学術全国集会. 2013; 札幌.
3. 林田真喜子, 滝埜昌彦, 山口晃志, 植草協子, 安部寛子, 大野曜吉. ベンゾジアゼピン系薬物を含む剖検薬物事例に対する包括的 QTOF スクリーニングの応用. 第97次日本法医学会学術全国集会. 2013; 札幌.

- 4 .寺田賢, 荒井裕子, 佐々木千寿子, 長谷川智華, 林田眞喜子, 田中榮之介, 篠塚達雄, 栗原克由, 大野曜吉, 黒崎久仁彦. 汎用型 LC によるトリアゾラム, エチゾラム及びそれらの代謝物の迅速一斉分析. 第 97 次日本法医学会学術全国集会. 2013; 札幌.
- 5 .山口晃志, 林田眞喜子, 大野曜吉. クロロギ酸エチルとアミンによる誘導体化を利用した LC-MS による血液及び胆汁中の 11-ノル-9-テトラヒドロカンナビノール-9-カルボン酸の分析. 日本法中毒学会第 32 年会. 2013; 千葉.
- 6 .滝埜昌彦, 林田眞喜子. All Ions MS/MS 法及び MS/MS スペクトルライブラリを用いた LC-QTOF による薬物スクリーニング手法. 日本法中毒学会第 32 年会. 2013; 千葉.
- 7 .林田眞喜子, 安部寛子, 滝埜昌彦, 大野曜吉. シンポジウム 3「法医鑑定における薬毒物検査と質量分析の関わり」LC/MS/MS の新技法を用いた剖検資料中ベンゾジアゼピン系薬物の分析. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会, 2012.10, 名古屋
- 8 .Takino M, Hayashida M, Uekusa K, Yamaguchi K, Kudo K, Ohno Y. Comprehensive screening approach by LC/QTOF-MS using exact mass database, MS/MS library and MS/MS structure correlation (MSC) for forensic toxicological samples. The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2012), 2012.6, 浜松
- 9 . Abe H, Yoshizawa C, Hayashida M, Takino M, Ohno Y. An application of target MRM screening method to the analysis of multiple drug poisoning cases. The 50th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT 2012), 2012.6, 浜松
- 10 .林田眞喜子, 安部寛子, 吉澤智恵子, 植草協子, 滝埜昌彦, 大野曜吉. LC/MSMS トリガーMRM 法を用いた急性薬物中毒症例における規制薬物の確認分析. 第 34 回日本中毒学会総会・学術集会, 2012.7
- 11 .滝埜昌彦, 澤田浩和, 林田眞喜子. LC/Q-TOFMS, 精密質量データベース, MSMS スペクトルライブラリ及び分子構造相関手法を用いた生体試料中薬物の包括的分析法. 第 37 回日本医用マススペクトル学会年会, 2012.10, 名古屋
- 12 .安部寛子, 林田眞喜子, 吉澤智恵子, 佐藤由依, 植草協子, 滝埜昌彦, 大野曜吉. LC/MS/MS トリガーMRM 法スペクトルライブラリを用いた法医剖検資料の分析事例. 第 81 回日本法医学会学術関東地方集会, 2012.10, 高崎
- 13 .吉澤智恵子, 林田眞喜子, 安部寛子, 佐藤由依, 滝埜昌彦, 大野曜吉. 中枢神経作用薬を中心とした LC/MS/MS ターゲットスクリーニングの臨床的応用. 第 33 回日本中毒学会総会・学術集会, 2011, 大垣
- 14 .滝埜昌彦, 林田眞喜子, 吉澤智恵子, 安部寛子. トリガーMRM 法を用いた LC/MS/MS によるベンゾジアゼピン系薬物の分析. 第 59 回質量分析討論会. 2011, 吹田

- 15 .安部寛子, 林田眞喜子, 吉澤智恵子, 植草協子, 山口晃志, 佐藤由依, 大野曜吉. GC/MS, LC/MS/MS を用いた広範囲薬物スクリーニング前処理法の検討. 第 80 回日本法医学会学術関東地方集会, 2011, 宇都宮

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 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 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

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

林田眞喜子 (MAKIKO HAYASHIDA)  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 60164977

### (2) 研究分担者

山口晃志 (KOJI YAMAGUCHI)  
日本医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 90465344

植草協子 (KYOKO UEKUSA)  
日本医科大学・医学部・その他  
研究者番号: 50409215

工藤恵子 (KEIKO KUDO)  
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・  
講師  
研究者番号: 10186405

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: