

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名（本籍）	杉江謙一	（東京都）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	乙第218号	
学位授与年月日	令和2年9月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	Direct Analysis in Real Time (DART)-TOF-MS による危険ドラッグの迅速な定性・定量分析における最適な試料導入法の確立	
論文審査委員	主査	教授 斉藤貢一
	副査	教授 高橋典子
	副査	教授 森友久

危険ドラッグはその乱用による中毒事故や交通事故などが多発して大きな社会問題となったが、法改正や販売店舗への徹底した取締りにより、販売店舗数はゼロとなり、危険ドラッグの新規出現数や健康被害の発生は減少した。しかし、未だにインターネット販売などは続いており、依然として水面下で乱用されている状況にある。また、医薬品医療機器等法で規制されている指定薬物は増加傾向にあり、2385種類（2020年6月現在）が指定されている。危険ドラッグの分析にはガスクロマトグラフィー質量分析法（GC/MS）が汎用されているが、測定に長時間を要するため、より迅速且つ高精度に鑑定できる分析法が望まれている。本学位論文では、従来法の様々な欠点を克服するため、DART-TOF-MSによる危険ドラッグの迅速な定性・定量分析に最適な試料導入法を検討した研究成果をまとめたものである。以下にその成果を要約する。

1. 危険ドラッグの DART-TOF-MS 測定における最適な試料導入法の検討

メタノールで調製した危険ドラッグ試料液並びに高揮発性の亜硝酸エステルに適した新たな試料導入法として、採取した試料液を液滴として先端に保持し、DART イオン源にかざすことが可能なマイクロシリンジを新規デバイスとして選択し、ガラス棒による試料導入と比較した。その結果、ガラス棒よりもマイクロシリンジを用いた方が DART-TOF-MS 測定における α -PVP の検出感度が向上した。このことから、マイクロシリンジ試料導入法は DART-TOF-MS へのスムーズな試料導入を可能とし、DART-TOF-MS 測定に適していることが確認された。他方、指定薬物である亜硝酸エステルは高揮発性の液体であることから、DART-TOF-MS 測定での試料形態として液体と気体が想定された。そのため、試料導入デバイスにはマイクロシリンジおよび気体採取に適したガスタイトシリンジ（HS 法）を用いた。その結果、HS 法では気体を採取するため、亜硝酸エステル製品中に乾燥目的で混入される難揮発物質の影響を受けずに試料導入できることから、亜硝酸エステルの DART-TOF-MS 測定ではガスタイトシリンジ-HS 法を用いて気体を測定するのが最適であることが示唆された。

2. 新規試料導入法を用いた DART-TOF-MS の危険ドラッグ分析への応用

第一章で構築した 2 種類の試料導入法を用いて、覚せい剤メタンフェタミン (MP) に tert-Butoxycarbonyl (*t*-Boc) 基が付加した *t*-Boc-MP および亜硝酸エステルの DART-TOF-MS による分析法を確立し、危険ドラッグ分析における DART-TOF-MS の汎用性向上を試みた。*t*-Boc-MP は液体の化合物であることから、メタノールで希釈したものを試料液とし、マイクロシリンジ試料導入法により DART-TOF-MS 測定を実施した。その結果、*t*-Boc-MP のプロトン付加分子とイオン化の際に生じるマクラファティ転移によるフラグメントイオンが検出され、特徴的なマススペクトルが得られた。そのため、DART-TOF-MS 測定では *t*-Boc-MP の精密質量による組成推定とフラグメントイオンを用いた構造解析により、*t*-Boc-MP をより正確に同定できることが示唆された。

亜硝酸エステルの測定ではガスタイトシリンジ-HS 法を用いた。その結果、全ての亜硝酸エステルでプロトン付加分子の検出は困難であった。しかし、多数のフラグメントイオンが検出され、各亜硝酸エステルのマススペクトルパターンと特徴的なフラグメントイオンに着目することで、6 種類の亜硝酸エステルを識別することが可能となった。更に指定薬物の亜硝酸エステルについて閾値を設定したところ、捜査現場で押収される亜硝酸エステル製品に対して、本分析法で十分に対応可能と推察された。

3. DART-TOF-MS を用いた液体危険ドラッグ中 α -PVP の定量分析法の構築

液体危険ドラッグ中 α -PVP について、マイクロシリンジ試料導入法を用いた DART-TOF-MS による定量分析法を検討した。従来、DART-TOF-MS が定量分析に適していないことが知られているが、その要因として、試料導入位置の変動に基づく試料導入量の誤差があげられる。そこで、この誤差を補正するため、 α -PVP の類似化合物である α -PBP を内部標準物質として用い、液体危険ドラッグ中 α -PVP の定量分析法を構築した。その結果、 α -PVP の検出限界は 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 、定量下限値は 0.1 $\mu\text{g/mL}$ となり、検量線は 0.1~50 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で相関係数 0.999 の良好な直線性が得られた。また、真度は $\pm 4\%$ 以内、併行精度および室内精度は共に 9%未満となった。構築した分析法と従来法の GC/MS による液体危険ドラッグ中 α -PVP の定量分析値を比較したところ、両者は同程度の値を示し、更に DART-TOF-MS では迅速に定量値を算出することができた。以上の結果から、本法により危険ドラッグ中 α -PVP の迅速かつ高精度な定量分析が可能であり、他のカチノン系薬物の迅速定量分析にも応用可能であると考えられた。

以上、本研究で考案した試料導入法は DART-TOF-MS を用いた日常の分析業務に取り入れやすく、且つ定性・定量分析の大幅な分析時間の短縮に貢献できると考えられた。本研究は危険ドラッグ鑑定における DART-TOF-MS の新たな有用性を導き出す、有意義な分析方法を提示できたものとする。

これらの成果を踏まえ、本研究は博士 (薬学) の学位を授与するにふさわしい内容であると判定した。