

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名（本籍）	鈴木 雄 亮	（千葉県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	乙 第214号	
学位授与年月日	平成31年3月10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	法薬毒物学鑑定としてのパラコートおよびジクワットの分析法の確立	
論文審査委員	主 査	教 授 齊 藤 貢 一
	副 査	教 授 高 橋 典 子
	副 査	教 授 杉 田 和 幸

薬毒物の使用が疑われる犯罪が発生した場合、警察の科学捜査研究所において、薬毒物が混入された飲食物や被害者の生体試料といった証拠物件からその成分を特定するための薬毒物鑑定（以下、法薬毒物学鑑定）が行われる。分析対象となる化学物質は、非常に多岐にわたるが、パラコート(PQ)およびジクワット(DQ)は、アルキルジピリジニウム塩系の農薬に分類され、1980年代にこれらの製品を使用した無差別殺人や自殺といった中毒事案が多発し社会問題となった。平成28年でも52件の中毒死の報告があり、現在も法薬毒物学鑑定において重要な分析対象であることに変わりはない。本研究では、PQ・DQについて、迅速スクリーニング法、証明力の高い定性分析法、精確性の高い定量分析法を合わせた、より高度化された分析法を確立することができたという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. 微量試料からのパラコートおよびジクワットの迅速スクリーニング法の構築

PQ・DQが清涼飲料水に混入された試料を想定したピペットチップ型の固相抽出(SPE)デバイスを用いたマイクロ固相抽出(μ SPE)と呈色試験、並びに生体試料に適用可能な固相分散抽出(SPDE)とマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析(MALDI-TOF-MS)を併用した方法を構築した。前者では抽出に要する時間は、従来のSPEカートリッジを用いる方法と比較して約10分の1に短縮された。また、生体試料(血液・尿)については、弱酸性カチオン交換固相を用いたSPDEを行い、溶出液としてマトリックス溶液を用い、その溶出液について直接MALDI-TOF-MSを行ったところ、軽症を想定した低濃度(0.05 μ g/mL)の試料においてもPQ・DQは良好に検出された。MALDI-TOF-MSによるPQ・DQの検出は、呈色試験と比較して迅速性の面も遜色は無く、PQ・DQの含有の判定に資する質量情報が取得可能で、更に検出感度の面ではPQで200倍、DQで150倍高いという利点が得られた。

2. 酸化法—液体クロマトグラフィー質量分析によるパラコートおよびジクワットの

定性分析法の構築

生体試料(血液・尿)中 PQ・DQ について、誘導体化反応(酸化反応)により対応する各酸化体に変換し、C18 カラムとイオンペア試薬を用いない一般的な移動相を用いた LC により各酸化体を分離し、MS により検出することによる定性分析法の構築を検討した。フェリシアン化カリウムと水酸化ナトリウムを用いた酸化反応により PQ・DQ を各酸化体に変換し、LC カラムとして C18 カラムを、移動相としてギ酸アンモニウム緩衝液およびメタノールを用いた一般的な条件での LC/MS を行ったところ、各酸化体を良好に分離・検出することができ、証明力の高い定性分析が達成された。以上の結果から、検討した方法は、実際の現場で普及されている装置を使用して迅速に結果が得られる有用な分析法であることが示された。

3. 同位体希釈質量分析によるパラコートおよびジクワットの定量分析法の構築

PQ-d₆ と新たに合成した DQ-d₈ を内部標準物質(I.S.)として、生体試料(血液・尿)中の PQ・DQ について、精確性の高い定量分析法の構築を検討した。初めに、DQ-d₄ と DQ-d₈ の安定性について検証したところ、塩基性下、DQ-d₄ からは DQ が生成し、腐敗した血液や尿といった塩基性の試料では誤検出や定量値の押し上げといった問題が発生するものと考えられた。これに対し、同条件下で、DQ-d₈ からは DQ は検出されなかったことから、DQ-d₈ が I.S.として適当である可能性が示された。生体試料について弱酸性カチオン交換固相を用いた SPE により PQ・DQ を抽出(回収率 88 %以上)した後、HILIC カラムを用いた LC/MS を行ったところ、PQ・DQ は良好に分離・検出された。PQ-d₆ と DQ-d₈ を用いた同位体希釈質量分析法による定量分析を検討したところ、PQ・DQ 共に 0.01 µg/mL から 2 µg/mL の範囲で良好な直線性(相関係数(r) > 0.999)が得られ、更に、真度は 93.3~103 %、日内精度(%RSD)は 4.7 %以下、日間精度(%RSD)は 6.7 %以下と、非常に精確性の高い定量が可能となった。

以上のことから、本研究で構築した成果である、本研究で確立したスクリーニング・定性分析・定量分析からなる PQ・DQ の分析法は、法薬毒物学鑑定における PQ・DQ の分析法として極めて有用な方法であることが示され、今後の法科学および臨床化学分野等での活用が期待される。本研究で得られた成果は、5 報の原著論文により公表されている。

また、申請者の語学能力については、大学院博士課程修了者と同等以上の学力を有することを確認した。

以上のことから、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。