

氏名	大重 公里栄
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第4211号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	インチューブ固相マイクロ抽出法を用いる有害化学物質汚染分析システムの開発
論文審査委員	教授 成松 鎮雄      教授 三好 伸一      准教授 御船 正樹

#### 学位論文内容の要旨

近年、有害化学物質による生体、医薬品、環境および食品汚染が社会的な問題となっており、これらの問題に適切に対処し健康障害を未然に防ぐことが重要な課題となっている。しかし、多種多様なマトリックスから目的の化学物質を測定するには、従来の前処理法では、操作が煩雑で長時間を要することが多く、多量の試料や有機溶媒を必要とし、自動化も困難であった。また、分析者のテクニックによる人為的誤差が生じて分析精度が低下し、多量の有害溶媒の使用で分析者の健康障害や環境汚染の原因となるなど、さまざまな問題点が指摘されている。そこで本研究では、効率的な試料前処理法としてキャピラリーカラムを抽出媒体として用いたインチューブ固相マイクロ抽出 (SPME) 法を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) や LC/MS (質量分析装置)、LC/MS/MS (タンデム質量分析装置) に連結し、前処理を自動化した全自動オンライン分析システムを構築し、医薬品、食品および環境水中の有害化学物質の簡便かつ迅速な分析システムを開発すると共に汚染源の解析を目的とした。また、インチューブ SPME 法による目的化合物の抽出の選択性を上げるため、分子認識型ポリマー (MIP) をコーティングしたキャピラリーカラムをインチューブ SPME 法に応用して分子認識能を評価した。まず医薬品汚染分析として輸液および液体医薬品試料に応用したところ、ガラス製の容器を除くプラスチック製容器中のいずれの試料からフタル酸ジ-n-ブチル (DBP) が検出され、バッグやボトル容器の印字インクおよびラベル紙接着剤中の DBP がプラスチック容器を透過して輸液および液体医薬品を汚染していることが明らかとなった。また、薬剤添加した輸液をポリ塩化ビニル (PVC) 製の輸液セットに通したところ、未添加の輸液に比べてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) の溶出量が増えた。この原因として、薬剤に含まれる溶剤の影響により PVC から DEHP が溶出しやすくなることが判明した。次に、食品汚染分析として食品試料に応用したところ、紙製容器中の食品からはアピエチン酸類が数  $\mu\text{g/g}$ ~数百  $\mu\text{g/g}$  検出されたが、プラスチック製やガラス製容器中の食品からは容器包装由来と思われるアピエチン酸類は検出されなかった。また、紙製容器包装中からのアピエチン酸類の食品への移行についても検討したところ、溶媒や温度に大きく影響を受けることが分かった。次に、環境汚染分析として岡山市内の環境水試料に応用したところ、下水処理場の下流域の河川水中からエストロール、病院廃水や下水処理排水中からオフロキサシン、病院廃水からのロキソプロフェンがいずれも ppt レベルで検出された。また、本法による抽出の選択性を上げるため、フロロカーボン糸を用いて内壁に MIP がコーティングされた中空の MIP キャピラリーカラムを作製する新しいコーティング技術を開発した。カフェインを鋳型とした MIP キャピラリーカラムを作製して分子認識能を評価したところ、カフェインと類似骨格を持つテオフィリンには高い分子認識能を示したが、骨格の異なる化合物には示さなかった。本法は煩雑な前処理を必要としないため、医薬品、食品および環境水中に含まれる微量有害化学物質の定量法として実用的な方法であり、また、MIP キャピラリーカラムの開発により目的化合物の選択的抽出が可能となるため、本法の更なる展開が期待される。

## 論文審査結果の要旨

近年、有害化学物質による生体、医薬品、環境および食品汚染が社会的な問題となっており、多種多様な試料中から目的の化学物質を簡便かつ高感度に測定するための試料前処理技術が求められている。本研究では、環境汚染物質を中心とした化学物質による生活環境汚染の簡便かつ迅速な分析システムの開発を目的とし、効率的な試料前処理法として GC 用キャピラリーカラムを用いたインチューブ SPME 法を HPLC や LC/MS、LC/MS/MS に連結して、前処理を自動化した全自動オンライン分析システムを構築した。これを用いて、医薬品中のフタル酸エステル類汚染、食品中のアピエチン酸類汚染、環境試料中の医薬品（エストロゲン類、ニューキノロン系合成抗菌剤、解熱鎮痛剤）汚染の状況、並びに有害化学物質の汚染源について検討した。また、インチューブ SPME 法による目的化合物の抽出効率や化合物選択性を上げるため、分子認識型ポリマー (MIP) をキャピラリーカラム内壁にコーティングする技術を新しく開発し、MIP キャピラリーカラムをインチューブ SPME 法に応用して分子認識能を評価した。その結果、本研究で構築した分析システムは、様々な環境中に存在する上記の多様な化学物質に対して、優れた分析性能を発揮することが確認された。本システムは今後の環境汚染物質分析に広範に応用され、環境汚染の実態が明らかとなり、それに対する有効な対策実施に結びつくと期待される。以上の知見を纏めた、本論文は「博士（薬学）」に十分値するものと判定される。