

# メタルフリーHPLC-MS/MSによるヒト涙液中 TS-1 成分の高精度かつ高感度分析法の確立

昭和大学医学部 山田 美穂

経口抗がん剤ティーエスワン(TS-1)は主成分である Tagafur がプロドラッグで、肝臓で活性代謝体である 5-FU に代謝され抗腫瘍効果が示される。臨床がん治療における化学療法の一つとして、幅広く使用されており、消化管障害などの主な副作用以外にも眼合併症として角膜障害、涙道障害など眼疾患が誘発され、がん患者の QOL が低下する臨床課題として大きく指摘されている。また、加齢に伴う黄斑変性、網膜静脈閉塞症、糖尿病網膜症など生活習慣病の発症は、動脈硬化の関与が指摘されているが、5-FU と脂質代謝の関連性は不明である。このような臨床背景を踏まえ、眼科領域において、TS-1 投与患者の涙液中から TS-1 成分および脂質を簡便・迅速かつ確実に同定することが疾患究明および治療において極めて重要な課題となっている。TS-1 投与がん患者については、FT および 5-FU について、血漿中からの Tegafur および 5-FU 分析報告はあるものの、涙液中についての分析法殆どないのが現状である。本研究は、ヒト涙液中 FT および 5-FU について、順相カラムを用いた超高速液体クロマトグラフィー (UFLC) -タンデム質量分析 (MS/MS) による簡便かつ高感度な分析法を確立した。涙液 10  $\mu$ L に薬物を添加した後、液-液抽出を行い、遠心分離した上清 15  $\mu$ L をダイレクトに分析システムにアプライして分析を行った。ネガティブ大気圧化学イオン化法 (APCI) を用いた多重反応モニタリング (MRM) 測定により、FT および 5-FU は、涙液から 1 分以内に感度よく検出され、検量線は 0.04 ~4.0  $\mu$ g/mL の範囲で相関係数が 0.9978 以上の良好な直線性が得られ、検出限界は 0.04  $\mu$ g/mL であった。回収率は 99-128%で、再現性を示す CV は 5.2%以下であった。本法を用いて TS-1 投与患者涙液中の FT および 5-FU の分析を試みたところ、未変化体 FT だけでなく、活性代謝物 5-FU も同定かつ定量が可能であった。また、ヒト涙液中脂質の解析を行ったところ、健常人 (1 名) に比べ TS-1 投与がん患者 (2 名) 涙液中脂肪酸総量は減少を示した。一方、極長鎖脂肪酸 (C24 以上) は健常人より多い結果が得られた。

今後より多くの患者涙液中の FT と 5-FU を定量することは、TS-1 による眼合併症の発症メカニズムまたは発症時期を解明し、眼合併症発症の予防および治療法の確立につながる事が可能となり、TS-1 投与がん患者 QOL の向上にも寄与すると考えられる。本法は微量生体試料中薬物成分について高感度ハイスループット分析が可能で、眼科をはじめとする臨床領域における薬物および代謝物の微量分析に有用と考える。