

選択的濃縮と質量分析を基盤とする環境水中の 生体リスク医薬品の高感度多成分同時分析技術 の開発

東京薬科大学 薬学部 守岩友紀子

近年、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS) の高感度化および高分解能化に伴い、鎮痛剤、抗生物質、ホルモン剤、抗精神病薬など、多様な医薬品が環境水中から検出されるようになってきている。これらの化学物質は、生態系に影響を及ぼし得る濃度で存在することが報告されており、環境およびヒト健康への影響が懸念されている。特に、個々の濃度は微量であっても、環境中に共存する多種多様な化学物質との複合的な相互作用により、タンパク質や DNA といった重要な生体分子に作用する可能性が指摘されている。その結果として、内分泌攪乱や遺伝子発現異常を引き起こし、発がん性リスクの増加などの健康被害につながる可能性がある。このような潜在的リスクを評価し、適切な対策を講じるためには、環境中に存在する化学物質の継続的かつ包括的なモニタリングが不可欠である。これまで、膨大な化学物質を対象としたノンターゲット分析が広く用いられてきたが、得られるデータ量が極めて多いことから、統計的に有意であっても実質的意義に乏しい結果に着目してしまう可能性があり、リスク要因の特定には限界がある。したがって、環境中の多数の化学物質の中から、生体影響に関連する候補化合物を選択的に抽出し、効率的に分析する手法の開発が求められている。

そこで本研究では、マイクロ粒子センサーと質量分析法を融合した新規分析手法を提案する。本手法では、タンパク質や核酸などの生体高分子を分子認識素子として粒子表面に固定化し、環境水中のリスク候補化合物を選択的に濃縮する。さらに、濃縮した化合物を溶離後、超音波によってミスト化し、大気圧低温プラズマを用いて脱離・イオン化を行い、質量分析計に導入することで一斉分析を可能とする。大気圧低温プラズマによる脱離イオン化は、フラグメンテーションが起こりにくく、多価イオンの生成が抑制されるという特徴を有するため、スペクトルの単純化が期待され、クロマトグラフィーによる分離を必要としない迅速な多成分分析への応用が期待される。

まず、分子認識に基づく選択的濃縮を目指し、アミノシランカップリングおよびグルタルアルデヒド架橋によりシリカマイクロビーズ表面へのウシ血清アルブミン (BSA) の固定化を行い、蛍光試薬による評価からその固定化を確認した。しかしながら、BSA 固定化ビーズに対する薬物吸着は認められず、本条件では分子認識素子として十分に機能しないことが明らかとなった。この原因としては、固定化に伴う構造変化や活性部位

の遮蔽，あるいは固定化量の不足が考えられる．一方で，未修飾シリカマイクロビーズでは，35 種類の薬物のうち 6 種類において吸着が確認され，シラノール基や表面電荷に起因する静電相互作用，水素結合，疎水性相互作用などが寄与していると考えられる．さらに，ビーズ量の調整により単位粒子あたりの吸着量を増加させることが可能であり，薬物の局所的濃縮が達成された．また，アセトニトリルを用いることで吸着した薬物をほぼ 100%回収可能であり，可逆的な濃縮・回収操作が実現された．加えて，超音波素子を用いた霧化装置および大気圧低温プラズマプローブを開発し，霧化液滴へのプラズマ照射により薬物のイオン化と質量分析による検出に成功した．これにより，粒子濃縮—溶離—霧化—プラズマイオン化—質量分析からなる一連の分析プロセスの有効性が示された．

今後は，抗体や核酸アプタマーなど高特異的な分子認識素子の導入により選択性の向上を図るとともに，実環境水試料への適用を通じてマトリックス影響や定量性の検証を進める必要がある．さらに，霧化およびプラズマイオン化条件の最適化により，検出感度および安定性の向上を図り，本手法の実用化を目指す．