

第 348 回ガスクロマトグラフィー研究懇談会特別講演会

「社会の安全・安心を守るガスクロマトグラフィー」
— 薬物関連分析で活躍する GC、GC/MS —

2016 年 11 月 25 日 (金)

於：北とぴあ 13F 飛鳥ホール

【主催】

(公社) 日本分析化学会

ガスクロマトグラフィー研究懇談会 (設立 1958 年)

第 348 回 ガスクロマトグラフィー研究懇談会特別講演会

主題：「社会の安全・安心を守るガスクロマトグラフィー」
—薬物関連分析で活躍する GC、GC/MS—

主催：(公社)日本分析化学会、ガスクロマトグラフィー研究懇談会

日時：2016年11月25日(金) 10:00~19:00

会場：北とぴあ 13F 飛鳥ホール (講演・展示)、17F 山海亭 (意見交換会)

(〒144-8503 東京都北区王子1丁目11-1 http://www.kitabunka.or.jp/kitaku_info/rlink/summary-map)

<講演会プログラム>

9:30- 受付開始

10:00-10:05 開会の挨拶 (国立研究開発法人 産総研) 前田 恒昭

10:05-10:50 [特別講演 1]

「競走馬における薬物検査の現状」

((公財)競走馬理化学研究所 薬物分析部 薬物検査課) 山田 雅之

10:50-11:35 [特別講演 2]

「法薬毒物分野における違法薬物検査の現状」

(科学警察研究所法科学第三部化学第一研究室) 辻川 健治

11:35-13:00 昼食

13:00-14:00 [招待講演] 「ドーピング検査の現状」

(カタルアンチドーピングラボラトリー) 植木 眞琴

14:00-15:00 [技術講演 1]

1. 「固相誘導体化によるメタボローム分析」

(株)アイステイサイエンス) 佐々野 僚一

2. 「GC/Q-TOF による薬物分析」

(アジレント・テクノロジー(株)) 小笠原 亮

15:00-15:30 休憩

15:30-17:00 [技術講演 2]

3. 「GC-MS による生体試料中の短鎖脂肪酸の分析」

(株)島津製作所) 坂井 健朗

4. 「前処理装置を用いた GC/MS 法の法科学への応用例」

(フロンティア・ラボ(株)) 渡辺 壱

5. 「高分解能 GC-MS を用いた検体間比較の有効性とワークフロー」

(サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)) 土屋 文彦

17:00-17:05 閉会のご挨拶

(国立研究開発法人 産総研) 前田 恒昭

17:15-19:00 意見交換会 レストラン 山海亭

<目次>

〔特別講演 1〕

「競走馬における薬物検査の現状」

((公財)競走馬理化学研究所 薬物分析部 薬物検査課) 山田 雅之… 1

〔特別講演 2〕

「法薬毒物分野における違法薬物検査の現状」

(科学警察研究所法科学第三部化学第一研究室) 辻川 健治… 5

〔招待講演〕 「ドーピング検査の現状」

(カタルアンチドーピングラボラトリー) 植木 真琴…13

〔技術講演 1〕

1. 「固相誘導体化によるメタボローム分析」

(株)アイステイサイエンス) 佐々野 僚一…19

2. 「GC/Q-TOF による薬物分析」

(アジレント・テクノロジー(株)) 小笠原 亮…23

〔技術講演 2〕

3. 「GC-MS による生体試料中の短鎖脂肪酸の分析」

(株)島津製作所) 坂井 健朗…29

4. 「前処理装置を用いた GC/MS 法の法科学への応用例」

(フロンティア・ラボ(株)) 渡辺 壱…35

5. 「高分解能 GC-MS を用いた検体間比較の有効性とワークフロー」

(サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)) 土屋 文彦…37

カタログ展示・広告掲載企業一覧

運営委員名簿

特別講演

1. 競走馬における薬物検査の現状

((公財)競走馬理化学研究所 薬物分析部 薬物検査課) 山田 雅之

2. 法薬毒物分野における違法薬物検査の現状

(科学警察研究所法科学第三部化学第一研究室) 辻川 健治

競走馬における薬物検査の現状

公益財団法人
競走馬理化学研究所
薬物分析部 薬物検査課
山田 雅之



競馬における公正確保

競馬におけるレースの公正確保は最重要業務のひとつ

- 競走当日の装鞍所における馬体検査、装鞍検査
- 騎手の前検査、後検査
- レース中のパトロールタワーからの競走監視
- 禁止薬物使用の有無を調べる理化学検査
- etc.



信頼される競馬の開催に
公正確保は欠かすことができない

公益財団法人 競走馬理化学研究所



主な業務
競馬に関わる薬物検査
DNA型検査による競走馬の
親子判定および個体識別

(栃木県 宇都宮市)

競馬の公正確保の観点から不可欠な事業を担う
国内唯一の検査・研究機関

薬物検査関連業務

- 
競走馬薬物検査
 年間の約 43,000 件を検査
 (JRA 約 10,000 件、地方競馬 約 33,000 件)
 試験所および校正機関の能力に関する
 国際規格「ISO/IEC 17025」の認定取得
- 
騎手薬物検査
 競技の公正確保とともに、騎手や競走馬
 の安全や健康を保つ
- 
飼料等の検査
 陽性馬発生予防のため、競走馬に使用
 される飼料、飼料添加物等に禁止薬物
 が含まれているか否かを検査

競走馬の薬物検査

出走 → JRA 1-3歳指定馬 → 採尿・採血 → 薬物検査 → 陽性 / 陰性 → 賞金返還・記録抹消 / 免許取消・罰金・懲役



禁止薬物 (競馬法第31条)

馬の競走能力を一時的に高めまたは減ずる薬品または薬剤

- 麻薬 覚醒剤 向精神薬
- 筋肉増強剤
- 中枢神経系作用薬
- 心臓・血管系作用薬
- 呼吸器系作用薬
- 局所麻酔薬

薬物検査の流れ

スクリーニング検査 (A検体)

多数検体の中から薬物を含む疑いのある検体を迅速に検出 (GC-MS, LC-MS/MS など)

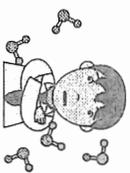
確認検査 (A検体)

スクリーニング検査陽性の検体について、新たな検体を使用して禁止薬物を確認・同定 (GC-MS, GC-MS/MS, LC-MS/MS など)

陽性

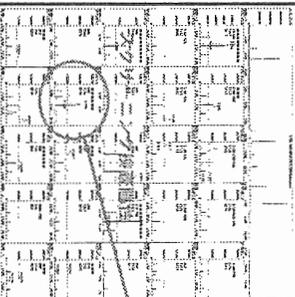
B 検体による再度検査 (検体分割再検査制度)

外部有識者の立会いの下で再検査を実施

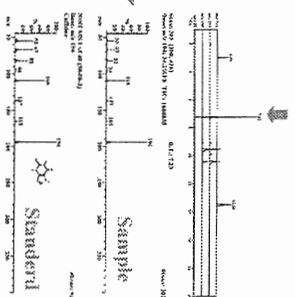


LC

陽性データ (GC-MS)



スクリーニング検査



確認検査

LC

陽性となる同定基準

Association of Official Racing Chemists (AORC) より示されている同定基準を適用

AORC Guidelines for the Minimum Criteria for Identification by Chromatography and Mass Spectrometry
 GC, HPLC (conventional), UHPLC
 Low Resolution Mass Spectrometry
 Full-scan MS, Product-ion scan MS/MS, SIM, SRM
 High Resolution Accurate Mass MS
 Protein and Peptide Based Analyses

LC

AORC における GC-MS Full Scan の 同定基準

内標準物質との相対保持時間が標準試料と試験試料との比較で規定の範囲内にあること (GC: $\pm 1\%$)
 マススペクトルにおける特徴的な 3 種以上のイオンの相対強度が標準試料と試験試料との比較で規定の範囲内にあること
 相対強度が 20% 以上の夾雑イオンが試験試料において存在しないこと
 : etc.

LC

マススペクトルの許容範囲

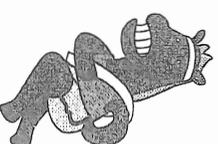
R.A. of matched ion in reference spectrum	Full-scan single-stage MS: Acceptable R.A. in test spectrum (10% absolute or 30% relative)	Full-scan MS/MS & related techniques: Acceptable R.A. in test spectrum (20% absolute or 40% relative)
100% (Base Peak)	70-100%	60-100%
90%	63-100%	54-100%
80%	56-100%	48-100%
70%	49-91%	42-98%
60%	42-78%	36-84%
50%	35-65%	30-70%
40%	28-52%	20-50%
30%	20-40%	10-40%
20%	10-30%	0-30%
10%	0-15%	0-25%
5%	0-11%	0-21%
1%		

AORC Guidelines for the Minimum Criteria for Identification by Chromatography and Mass Spectrometry 2-V31M

LC

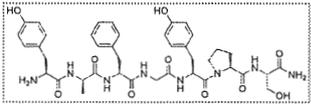
近年注目されている薬物・分析法

タンパク・ペプチド薬物
 エリスロポエチン (EPO)、成長ホルモン
 Dermorphine、TB-500
 コバルト、ALCAR, SARMS
 アナボリックステロイド
 雑毛を使った分析
 エステル体分析



LC

Dermorphin



分子式
 $C_{40}H_{50}N_{10}O_{10}$
H-Tyr-D-ala-phe-gly-tyr-pro-ser-NH₂

分子量
802.89

The New York Times

Turning to Frogs For Illegal AI in Horse Races



南米に棲息するソバージュネコメガエルの皮膚から単離

通称 "Frog Juice"

鎮痛作用
モルヒネの30-40倍

米国で30頭以上から
デルモルフィンが陽性

⇒ 米国ジョッキークラブは
取組りを強化

L/C

TB-500

Thymosin Beta 4 (TB4)

Sequence :
Ac-Ser-Asp-Lys-Pro-Asp-Met-Ala-Glu-Ile-Glu-Lys-Phe-Asp-Lys-Ser-Lys-Leu-Lys-Lys-Thr-Glu-Thr-Gln-Glu-Lys-Asn-Pro-Leu-Pro-Ser-Lys-Glu-Thr-Ile-Glu-Gln-Glu-Lys-Gln-Ala-Gly-Glu-Ser

Molecular Formula : $C_{212}H_{350}N_{50}O_{78}S$

Molecular Weight : 4963

生体内で多機能なシグナルペプチドとして知られ
毛包内に存在して育毛効果があると言われている

LKKTETO : H-Leu-Lys-Lys-Thr-Glu-Thr-Gln-OH
Ac-LKKTETO を検出物質にして検出



L/C

コバルト

Co コバルト製剤の服用により、赤血球が増加することから運動選手が血液ドーピングの代わりに用いることが示唆

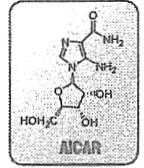
分析法 尿または血漿を1%硝酸で50倍希釈
ICP-MS測定

ウマ閾値 尿 200 ng/mL
血漿 25 ng/mL

L/C

AICAR

AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) を活性化
トレーニングなしでも持久力が向上



分析法 尿を希釈して直接LC-MS/MS測定

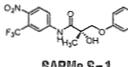
ウマ閾値 尿 600 ng/mL

L/C

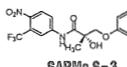
SARMs

SARMs : Selective Androgen Receptor Modulators 選択的アンドロゲン受容体調節薬

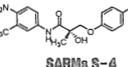
アンドロゲン受容体を刺激してアナボリック作用を示す
骨格筋減少症、骨粗鬆症、前立腺肥大症の治療薬として開発
テストステロンの3分の1程度のアンドロゲン作用があり、
睾丸の肥大などの副作用が若干微報告



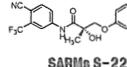
SARMs S-1



SARMs S-3



SARMs S-4



SARMs S-22

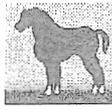


L/C

アナボリックステロイドの検査

アナボリックステロイドを使用すると...

本来そのウマの持っている能力以上の力がレースで発揮される
競走馬としての引退後、繁殖能力に影響が出ることが懸念



競走馬においてアナボリックステロイドは生涯使用禁止の方針

↓

使用根絶のためには、レース後の検査だけでは不十分
国際競馬統括機関連盟において競技外検査の実施を強く推奨

L/C

被毛分析

ウマの毛(鬃)は毎月2-2.4cm程度が伸びる

→ 約半年程度のアナボリックステロイドの使用履歴を見るために
毛根部から約16cm使用して検査



被毛への薬物添加法

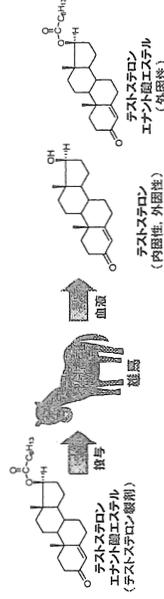
DMSO:DW(1:1)の薬物溶液に浸潤

MeOHで洗浄

乾燥

アナボリックステロイドエステル体の検出

テストステロン 雌馬は精巢、雌馬は卵巢から分泌される性ホルモン



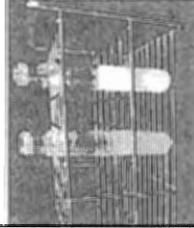
ウマ血流からのエステル体の検出は
テストステロン製剤投与の直接的な証拠となる

ウマへの薬物投与および試料採取



ウマ尿の特性

粘度が高い場合がある
尿の白身のような状態



分析の前処理において
粘性が問題となることがある



アドリアン・テック株式会社

NEXUS

NEXUSは、動物の尿中の薬物濃度を正確に測定するための革新的な技術です。従来の方法では、尿中の薬物濃度を正確に測定することが困難でしたが、NEXUSは、尿中の薬物濃度を正確に測定することが可能になりました。NEXUSは、動物の尿中の薬物濃度を正確に測定するための革新的な技術です。従来の方法では、尿中の薬物濃度を正確に測定することが困難でしたが、NEXUSは、尿中の薬物濃度を正確に測定することが可能になりました。

アドリアン・テック株式会社

検査法開発の必要性

- 競馬の国際化に伴い、薬物検査も国際的なハーモナイゼーションが求められている
- 日々開発される新たな薬物に対応する必要がある
- 投与薬物の低濃度化に伴い、高感度な検査法の開発・改良をする必要がある

法薬毒物分野における違法薬物検査の現状

科学警察研究所 辻川健治（つじかわけんじ）

1 乱用薬物に対する法規制

乱用薬物に対する法規制は、薬物四法（覚せい剤取締法、麻薬及び向精神薬取締法、大麻取締法、あへん法）が基本となっている。それらの法律に加え、危険ドラッグに対応するため、医薬品医療機器法（旧薬事法）の指定薬物制度が設けられている。我が国における薬物事犯は、覚せい剤関連事犯と大麻関連事犯が大勢を占めている。

2 違法薬物検査における GC/MS の有用性

違法薬物検査においては、呈色試験、TLC、GC/MS、IR、LC/MS/MS など様々な分析法が用いられている。その中でも GC/MS は、GC による分離と MS による検出・質量スペクトル測定を一度に行うことができ、さらに、質量スペクトルライブラリが整備されていることから、違法薬物検査においては最も重要な分析法である。

本講演では、押収薬物の分析例として、コカイン押収品に対して、GC-FID による定量分析並びに GC/MS 及び IR による増量剤の分析を行った事例を紹介する。

3 GC/MS の弱点

GC/MS は、違法薬物検査において中心的な役割を担っているが、決して万能ではない。GC/MS には、気化しない成分は検出できない、異性体の識別能は IR に劣る、注入口で熱分解を起こす、など無視できない弱点がある。本講演では、危険ドラッグの一種である合成カンナビノイド QUPIC を例に、注入口における熱分解とその防止法について紹介する。

4 覚せい剤に対する薬物プロファイリング

薬物プロファイリングとは、押収薬物の物理的・化学的プロファイル（微量不純物、純度、キラリティ、安定同位体比等）から、出発原料と合成ルートを明らかにするとともに、資料間の異同識別を行うことである。我が国では、覚せい剤（メタンフェタミン）に対して、薬物プロファイリングが実施されている。本講演では、薬物プロファイリングにより、押収覚せい剤の密造方法が推定された例を紹介する。

法薬毒物分野における 違法薬物検査の現状

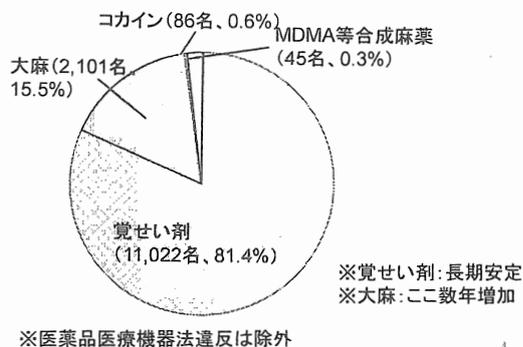
科学警察研究所
辻川健治

乱用薬物に対する法規制

法律	対象となる薬物
覚せい剤取締法	覚せい剤:メタンフェタミン、アンフェタミン 覚せい剤原料:エフェドリン、プソイドエフェドリン、フェニルアセトン等
麻薬及び向精神薬取締法	麻薬:コカイン、ヘロイン、MDMA等 向精神薬:ジアゼパム、フェノバルビタール等
大麻取締法	大麻草及びその製品
あへん法	けし、けしがら、あへん
医薬品医療機器法(旧薬事法)	指定薬物:いわゆる危険ドラッグ
毒物及び劇物取締法	トルエン、トルエン等を含有するシンナー

平成27年の薬物事犯の検挙人員数

平成27年における薬物・銃器情勢(確定値)(警察庁薬物銃器対策課)から



危険ドラッグとは？

- ・法規制薬物(覚醒剤・麻薬・指定薬物等)と類似の作用を有すると
思われる化合物が添加されていると思われる製品(植物片、粉末、
液体、紙片等)
- ・法規制されていないことを標榜している
- ・しかしながら、添加された化合物が
期待される薬効を有するか不明
品質や安全性についての配慮はない
法規制を逃れているか不明
- ・医薬品や食品としての規制を逃れることを意図して、
「体内摂取を目的としたものではなく、お香(あるいはバスソルト
等)である。」旨を表示して販売されている

New Psychoactive substances(NPS)とは？

世界的にはNPSという用語を用いる

United Nations Office on Drugs and Crime(UNODC、国連薬物犯罪専
務所)による定義

"substances of abuse, either in a pure form or a preparation, that are not
controlled by the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs or the 1971
Convention on Psychotropic Substances, but which may pose a public health
threat". The term "new" does not necessarily refer to new inventions —
several NPS were first synthesized 40 years ago — but to substances that
have recently emerged on the market and which have not been scheduled
under the above Conventions.

ポイント

- ・乱用されている物質(純物質、製品を含む)
→日本語の「危険ドラッグ」と「原料」の両方の意味を含有
- ・国連条約によって規制されていない
- ・公衆衛生上の脅威となっている
- ・"New" は必ずしも新規に開発されたことを意味しない。40年以上前に初
めて合成された化合物が最近市場に出現している。

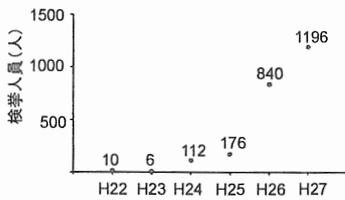
主要なNPS

- ・合成カンナビノイド:大麻類似作用?
- ・カチノン誘導体:興奮作用
- ・フェネテルアミン誘導体:幻覚作用、または興奮作用
- ・トリプタミン誘導体:幻覚作用
- ・解離性麻酔薬:ケタミン類似作用
- ・オピオイド受容体作動薬:モルヒネ類似作用
- ・デザイナーズベンゾジアゼピン
(・亜硝酸エステル)

※薬理学的な分類(例:合成カンナビノイド)と化学構造による分類
(例:カチノン誘導体)がごちゃ混ぜになっている

危険ドラッグ事犯の検挙人員の推移

平成27年における薬物・銃器情勢(確定値)から



・H26年に急増
→H26.4.1から指定薬物の単純所持・使用が罰則付きで禁止されたため

7

どのような目的で分析(鑑定)が行われるのか?

1 所持の証明

- ・押収試料(粉末、結晶、錠剤、植物片、液体等)が対象となる
- ・試料中の薬物濃度は高い: 通常%オーダー以上

2 使用の証明

- ・生体試料(尿、血液、毛髪、口腔内液等)が対象となる
- ・試料中の薬物濃度は低い: $\mu\text{g/mL}$ ~ ng/mL オーダー

3 薬物プロファイリング

- ・試料Aと試料Bに関連性があるか否か?
- ・試料はどのような製造方法(合成ルート)で製造されたのか?
- ・国内では覚せい剤(メタンフェタミン)に対してのみ行われている

8

実務的観点から見た各分析法の特徴

分析法	定性能力	長所・短所
TLC	中	<ul style="list-style-type: none"> ・きょう雑成分中の薬物の分析も可能 ・同時に複数の試料の分析可能 ・TLCプレートはディスプレイ可能 →汚い試料の分析に適する ・プレート毎に標準品が必要
IR	高	<ul style="list-style-type: none"> ・異性体の識別能が高い ・塩の種類も分かる ・試料の純度は高い必要がある
GC/MS	高	<ul style="list-style-type: none"> ・きょう雑成分中の薬物の分析も可能 ・市販のEISスペクトルライブラリがある ・異性体の識別能はIRに劣る
LC/MS(MS)	高	<ul style="list-style-type: none"> ・きょう雑成分中の薬物の分析も可能 ・市販のスペクトルライブラリはない ・異性体の識別能はIRに劣る

9

GC/MSの特徴: 他の分析法と比較して

分析法	定性能力	長所・短所
GC/MS	高	<ul style="list-style-type: none"> ・きょう雑成分中の薬物の分析も可能 ・市販のEISスペクトルライブラリがある ・異性体の識別能はIRに劣る

・きょう雑成分の多い押収試料(例: 大麻: 幻覚成分THCの含有濃度は1~20%程度)に対しては、スペクトル測定の前に、クロマトグラフィによる分離が必要がある
(この点でIRは不利)

・分析時に標準品が無くてもスペクトルライブラリによる推定さえできれば、後日標準品を入手して確認を行うことが可能
(この点でLC/MS(MS)は不利)

↓

違法薬物(特に押収試料)の分析において、GC/MSは最も重要な分析法である

10

押収試料の分析: コカインを例に

コカインについて

- ・白色の粉末状のものが流通
- ・塩酸塩と遊離塩基(クラック)の2種類の化学形のもの流通(ただし、国内ではほとんどが塩酸塩と思われる)
- ・増量剤が添加されていることが多い

コカインに添加されること多い増量剤

- ・糖類: デンブ、*myo*-イノシトール、マンニトール
- ・無機塩: ホウ酸
- ・医薬品: フェナセチン(解熱鎮痛薬)、レバミゾール(駆虫薬)、リドカイン(局所麻酔薬)、プロカイン(局所麻酔薬)

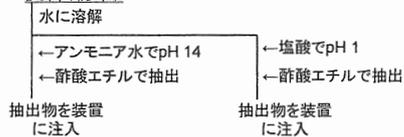
※青字はGC/MSで直接分析できないもの

国内で押収されたコカイン試料10点について、詳細な分析を行った(試料にコカインが含有されることは他機関で確認済み)

11

コカイン押収試料の分析例: GC/MSによる定性分析

試料(粉末)



検出された増量剤等

試料番号	検出成分	試料番号	検出成分
1-1	なし	1-6	スクアレン、コレステロール
1-2	なし	2	リドカイン
1-3	なし	3	なし
1-4	なし	4	レバミゾール
1-5	なし	5	なし

12

コカイン押収試料の分析例:TMS化GC/MS

試料番号	検出成分	コカイン定量値% (as HCl salt)	メタノール不溶物の IR測定結果	TMS化物の GC/MS
1-1	なし	43.6	myo-イノシトール	myo-イノシトール
1-2	なし	34.5	myo-イノシトール	myo-イノシトール
1-3	なし	35.4	myo-イノシトール	myo-イノシトール
1-4	なし	30.1	myo-イノシトール	myo-イノシトール
1-5	なし	34.6	myo-イノシトール	myo-イノシトール
1-6	スクアレン、 コレステロール	35.5	myo-イノシトール	myo-イノシトール
2	リドカイン	34.1	デンブン	ND
3	なし	99.7	メタノール不溶物なし	
4	レバミゾール	55.7	myo-イノシトール	myo-イノシトール
5	なし	67.7	myo-イノシトール	myo-イノシトール

19

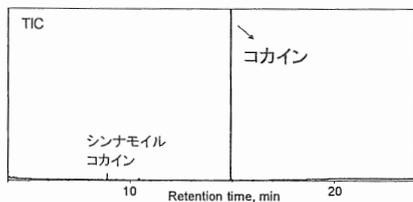
GC(/MS)の弱点

- ・気化しない成分は検出されない
→GC(/MS)のクロマトグラム上でシングルピークであっても、高純度とは限らない
- ・異性体の識別能はIRに劣る
→特に危険ドラッグでは、複数の異性体が流通していたり、あるいは異性体によって法規制が異なる場合があることから、GC/MSのみによる判断は危険
- ・注入口で熱分解を起こしやすい
→クロマトグラム上のピークは、本当にその薬物のピークなのか？

20

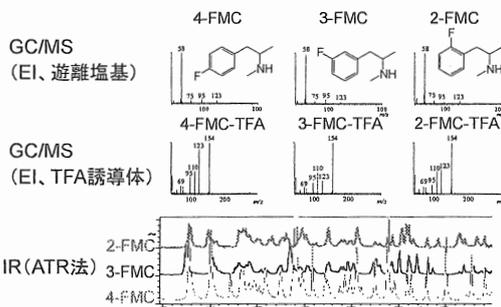
押収コカインの分析例

試料1-1の塩基性抽出物のGC/MSクロマトグラム



ほぼコカインのシングルピークだが、定量すると純度43.6%
→TMS誘導体化しないとGC/MSで検出されないmyo-イノシトールが多量に含まれていた

フルオロメトカチノン類の異性体の識別:GC/MS vs IR

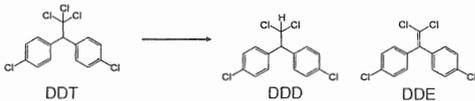


EIスペクトルと比較してIRスペクトルは異性体間の差が大きい

22

ガスクロマトグラフ注入口=熱分解の元凶

古くからガスクロマトグラフ注入口における熱分解は知られていた例)有機塩素系殺虫剤 DDT → DDD, DDE



スプリット/スプリットレス注入口における熱分解の原因

- ・高温(200~300°C)
- ・化学的な活性点(主にガラスインサート)の存在

ガラスインサート

ガラス表面には化学的な活性の高いシラノール基が存在

- ・キャピラリーカラムと比較して活性が高い
- ・メーカーは様々な不活性化処理を行っている

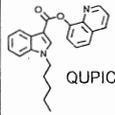
ガラスウール入りのインサートを使用することが多い

- ・ガラスウールは、気化効率の向上に有効
- ・ただし、(不活性化処理がなされていたとしても)インサート以上に活性が高い
→ガラスウールを詰めるときに、ガラスが折れて活性面がむき出しになる？

ガスクロマトグラフ注入口での熱分解に関する因子

- ・試料を溶解している溶媒
- ・注入方法(スプリットレス or スプリット、スプリット比)
→注入口の滞在時間はスプリットレス>スプリット
- ・注入口温度
- ・注入口ガラスインサートの種類・状態
(不活性化処理の有無、使用回数、ガラスウールの有無)

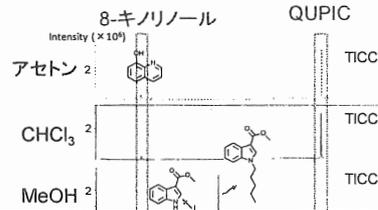
合成カンナビノイドQUPICはガスクロマトグラフ注入口で熱分解を受けやすい化合物
↓
QUPICを例に、これらの因子が熱分解に与える影響を紹介する
(K. Tsujikawa et al., Forensic Toxicol. 32(2014)201-207)



25

溶解溶媒がQUPICの熱分解に与える影響

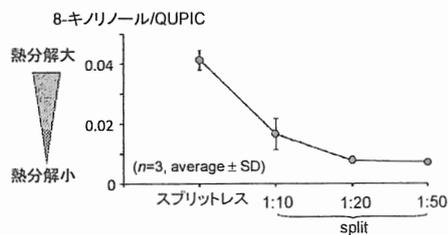
スプリットレス注入、注入口温度: 250 °C、
ガラスウール入りの不活性化処理済ガラスインサート



- ・非アルコール系溶媒(アセトン、CHCl₃)では、熱分解物として8-キノリノールが観察された
- ・アルコール系溶媒(MeOH、EtOH)では、熱分解物として8-キノリノールの他に、エステル交換によって生じた化合物も観察された

注入方法の違いがQUPICの熱分解に与える影響

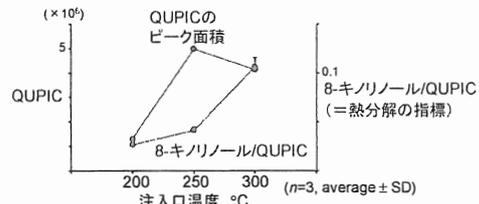
注入口温度: 250°C、ガラスウール入りの不活性化処理済ガラスインサート



- ・スプリット注入はQUPICの熱分解防止に有効
- ・ただし、低濃度試料の分析には不適
- スプリットレス法でも熱分解を防止できる方法の検討を進めた

注入口温度がQUPICの熱分解に与える影響

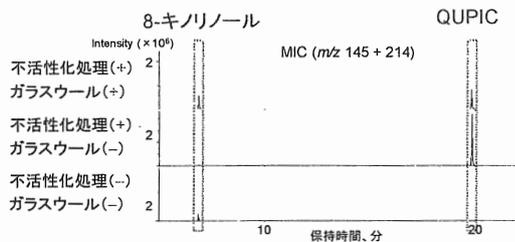
スプリットレス注入、ガラスウール入りの不活性化処理済ガラスインサート



- ・注入口温度250°C→300°Cで熱分解は顕著に増加
- ・QUPICのピーク面積は250°Cで最大
- ↓
- スプリットレス注入では、注入口温度は250°Cが最適

注入口ガラスインサートがQUPICの熱分解に与える影響

スプリットレス注入、注入口温度: 250°C



インサート表面の不活性度とガラスウールの双方がQUPICの熱分解に関与した

覚せい剤に対する薬物プロファイリング分析

薬物プロファイリング分析とは?

- ・押収薬物の物理的・化学的プロファイルから、出発原料と合成ルートを明らかにするとともに、資料間の異同識別を行うこと
- ・我が国では、覚せい剤(メタンフェタミン)を対象に実施されている

薬物プロファイル

微量不純物、純度、キラリティ、炭素・窒素安定同位体比

検査項目

- ・GC-FIDによる定量分析
- ・融点測定
- ・GC-FIDによるキララル分析
- ・酸性抽出物に対する不純物分析(GC/MS)
- ・塩基性抽出物に対する不純物分析(GC-FID、GC/MS)
- (・酸素・窒素安定同位体比)

事件例

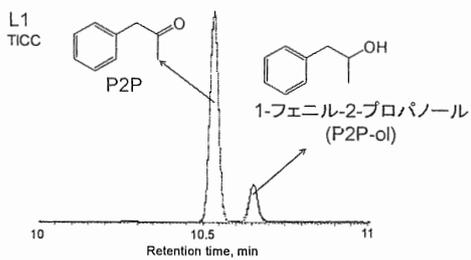
メタンフェタミン塩酸塩の白色結晶7点(L1~L7)が同時に押収された。薬物プロファイリング分析のため、当研究所に鑑定囑託された。

純度、融点、キラリティ

試料	純度 (%)	融点 (°C)	キラリティ (α _D 20)
L1	99.5	168.4-173.4	99.5 : 0.5
L2	96.7	166.6-173.4	0.7 : 99.3
L3	98.4	167.2-173.0	99.3 : 0.7
L4	96.7	153.1-172.5	1.1 : 98.9
L5	96.9	160.9-173.0	1.1 : 98.9
L6	97.9	162.1-173.1	99.3 : 0.7
L7	98.0	156.7-172.8	0.8 : 99.2

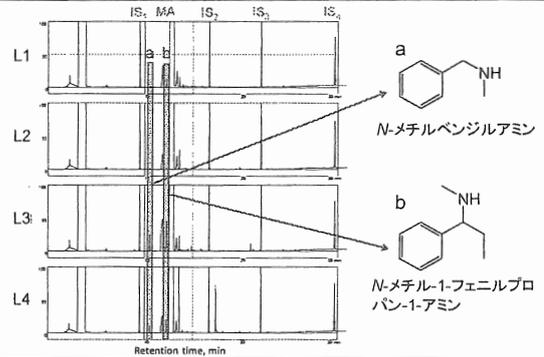
・純度は高い
 ・融点は、*d*体 or *l*体のメタンフェタミン塩酸塩の融点(170-175°C)よりも低い
 ・光学純度は高いが、enantiopureではない
 →マイナーなエナンチオマーが融点降下を引き起こしている

酸性抽出物のGC/MSクロマトグラム



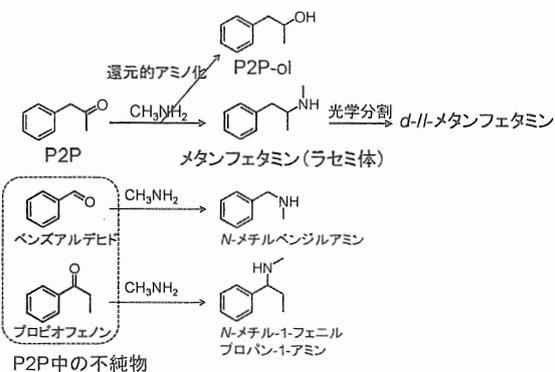
P2PとP2P-olが全ての資料から検出された

塩基性抽出物のGC-FIDクロマトグラム



2種類の特徴的な不純物が全ての資料から検出された

推定される合成ルート



まとめ

・GC/MSは法薬毒物分野(とくに押収試料の分析)において、最も重要な位置を占める分析法である
 ・ただし、GC/MSの弱点もよく把握しておく必要がある

招待講演

ドーピング検査の現状

(カタルアンチドーピングラボラトリー) 植木 眞琴

ドーピング検査の現状

カタールアンチ・ドーピングラボラトリー

植木眞琴

はじめに

スポーツ界では、不正に競技能力を高め検査を逃れるための様々な手段が横行しており、競技会を主催する国際オリンピック委員会 (IOC: International Olympic Committee) や国際・国内競技連盟 (IF: International Sports Federation, NF: National Sports Federation) は中立のアンチ・ドーピング機関 (ADO: Anti-doping Organization) と協力し、選手の健康とフェアプレイ実現のため、厳しいドーピング検査を実施し効果を挙げてきた。一方で、ドーピングがより顕著な効果をもたらすハイリスクスポーツを中心として次々と新しい化学物質や不正手段が開発・導入され、ドーピング手法が年々巧妙化していることも事実である。リオオリンピックを翌年に控えた 2015 年には、報道機関のインタビューに対してロシア国内の深刻なドーピング事情を内部告発した選手の証言を検証するため、世界アンチ・ドーピング機構 (WADA: World Anti-doping Agency) がロシアに独立第三者調査団を派遣し、調査の結果、当時の在モスクワ公認検査機関、陸上競技の NF、ロシア国内の ADO が、ソチ冬季五輪以前から国家ぐるみのドーピング隠蔽操作を行っていたことが裏付けられた。調査結果を受けて、リオオリンピックではロシア陸上選手の参加が、またパラリンピックではロシアの全選手の参加が認められず、ドーピングを実施していないと主張する複数のロシア選手が参加を求めて国際スポーツ仲裁裁判所 (CAS: Court of Arbitration for Sport) に上訴するなど、スポーツ界で大混乱が巻き起こった。ドーピング対策は検査の実施、禁止物質の流通の制限、教育啓発を三本柱として実施されているが、検査においては、国際規格に準拠する校正基準 (ISO/IEC17025) のもと、ドーピング分析に特化した技術要件 (ISL: International Standard for Laboratories) への適合と品質管理・品質保証 (QC/QA) 体制がとられており、国家ぐるみのドーピング問題が発覚するまでは不正の入り込む余地は無いと信じられていた。

講演では、禁止物質・禁止事項の概要、検査手法、検査戦略、更なる不正の防止策と法的対応について、現状を交えて解説する。

ドーピング禁止表 (Prohibited List)

スポーツでの使用が禁止されるドーピングは言葉で定義する代わりに、禁止物質、禁止行為を列挙した禁止表として、毎年ドーピングの立法府にあたる WADA から提供される。収録内容は前年までの傾向や不正を示す検査結果の集計を考慮し、利害関係者からの意見聴取を経て、毎年 9 月末までに新しいリストが公示され、翌年の 1 月 1 日に発効する。その主な構成は、常に禁止される事項で危険ドラッグなどの無承認物質も含む分類、競技会時のみに禁止される分類、特定の競技種目で禁止される分類、および用法・用量に一定の条件が定められた制限薬物からなるが、別途医学的に正当な理由が文書で立証でき、代換え治療の手段が無い場合に限り、個人レベルで特定の選手

に禁止物質の使用が認められる「治療目的使用に係る除外措置 (TUE: Therapeutic Use Exemption)」が定められている。ある物質のスポーツでの使用が増加傾向にあり、あるいはスポーツと一般社会において用法・用量が異なる傾向が見られるような場合に、それら特定の物質を監視物質に指定し、あらかじめ将来の禁止表改訂に備えて検査機関に検査と報告を義務づける「監視プログラム (Monitoring Program)」も設けられている。プロテニスのマリアシャラポワ選手は、ロシア系選手に頻繁に使用されていたため、2015年の監視対象に指定され2016年1月1日の改訂禁止表から新たに禁止物質に編入されたメルドニウムを長年使用し続け、今年受けたドーピング検査でメルドニウムに陽性反応を示して失格処分を受けたが、選手はこの物質が今年から禁止物質に指定されたことを通知されず知らなかったので使用を続けていたと主張してCASに上訴し、一部訴えが認められて、最終的に2年間の資格停止となった。

表1は、禁止物質の分類を示す。

禁止物質の検査手法

ガスクロマトグラフィー(GC)は、東京五輪での決定を受けて最初にドーピング検査が実施された1968年のメキシコ五輪の時代から現在に至るまで、ドーピング検査の基礎となる重要な分析手法である。検査開始当時の禁止物質は表-1中のS6(興奮薬)、S7(麻薬)と、現在では禁止されていない抗うつ剤とトランキライザーを加えた簡単なものであったため、GCはそれらの迅速定量・定性に威力を発揮した。当時からS1(蛋白同化ステロイド)の乱用が問題になっていたが、当時はまだ高感度な同定手法がなく、二大会後の1976年モントリオール五輪でラジオイムノアッセイによるスクリーニングが導入され、確認検査はGC質量分析計(GC-MS)によって実施されるようになった。その後もオリンピックの回を重ねるごとにS3(β -2作用薬)、S5(利尿薬と隠蔽薬)、S8(大麻関連物質)、S9(糖質コルチコイド)、P2(β -遮断薬)などが随時禁止表に追加され、抽出法、誘導体化法、イオン化法を変更し、あるいは複数のイオン開裂を組み合わせながら、キャピラリーGC関連手法を最適化した検査手法が実施されてきた。具体的には、S5分類薬物の抽出法の追加、P2分類薬物高感度検出のための選択的誘導体化法の導入などが挙げられる。

一方で、当時の最先端の手法を持ってしてもS1分類などのホルモンの検出感度は十分でなく、1984年のロサンゼルス五輪では、スタノゾロール、フラザボールなどの含窒素ステロイドを使用しても検出されなかったという噂が広まった。その対策としてケルン体育大学のドニケラを中心とする当時の公認検査機関技術会議は、未変化の親化合物に換えてより多く尿に排泄される選択的代謝物、たとえば5'-ヒドロキシスタノゾロールを選択的にO-TMS-N-HFB誘導体化しGC-MS検出する高感度検査法が検討され、次のソウル五輪から適用された。その結果、前回大会で陽性を回避しソウル五輪に望んだ陸上男子100メートルのベン・ジョンソンの尿がスタノゾロールの陽性反応を示し、陸上界から追放されたことは全世界に衝撃となって伝えられた。

この事例は、検査装置の高感度化だけではドーピング物質の効果的な検出が達成できないことを明確に示している。以後のドーピング検査システムでは、分析条件の最適化に加えて、検査対象となる指標物質の選択、検査の時期、最適な検査手法の組み合わせが重視されるようになった。

表-1 2017年WADA禁止表

常時禁止される物質 (S: Substance)	使用目的
S0. 無承認医薬品・物質 (動物専用薬を含む)	
S1. 蛋白同化薬 (天然型/化学合成型ステロイド, 非ステロイド)	筋肉増強
S2. ペプチドホルモン・成長因子、関連物質と模倣物質	筋力・持久力増強、ホルモン放出
S3. β 2-作用薬 (気管支拡張薬)	筋肉増強薬代用、呼吸機能増強
S4. ホルモン調節薬および代謝調節薬	ホルモン維持・放出、隠蔽
S5. 利尿薬とその他の隠蔽薬	尿希釈・体重調節等
S1-S5群に追加して、競技時検査で禁止される物質・行為	
S6. 興奮薬	瞬発力増強
S7. 麻薬	精神制御
S8. カンナビノイド	恐怖感抑制
S9. 糖質コルチコイド	精神作用 (全身投与時)
常時禁止されるドーピング手法 (M: Method)	
M1. 血液および血液成分の操作	酸素供給促進・持久力向上
M2. 科学のおよび物理的操作	検査回避
M3. 遺伝子ドーピング	競技力向上
特定の競技で禁止される物質 (P: Particular Sports)	
P1. アルコール	精神コントロール
P2. β -遮断薬	過呼吸・あがり、沈静
特定物質	
状況により、不正の意図がないことが立証できる場合には処罰の減免措置が適用される。 (禁止表に例示のない興奮剤、気管支拡張剤、大麻など)	
監視物質	
現時点で禁止されていないが、将来の乱用防止や判定基準整備の調査目的で検査される物質。	

注) 実際の禁止表ではそれぞれの分類ごとに具体的な物質名が例示されている。ほとんどの場合、例示物だけでなく、それらの関連物質 (化学的類似物、類似の生理作用を示す物質) も禁止される。許容濃度が設定されている場合であっても、隠蔽薬や利尿薬が同時に検出されれば濃度に関わらず違反を示す証拠と見なされる。

検査の高感度化

各国の規制薬物取締法とは異なり、スポーツ界ではそれぞれの時代におけるドーピングの傾向に配慮し1年ごとに禁止表の記載が更新されるため、ドーピング検査法も禁止物質のより効果的な検出のため、随時同期して改訂しなければならない。

近年の傾向として、インターネットの仮想薬局を通じたホルモン含有サプリメントの入手が容易になり、S1物質の多くが、持続性の高い（検出されやすい）筋肉内注射から、半減期が短い（速やかに体外排泄しやすい）経口摂取やパッチに置き換わってきている。一方、経口摂取では効果が得にくいS2, S4のペプチド・糖蛋白ホルモンは、正規の医学的治療で行われる皮下注射による（持続的な）投与の代わりに、静脈内への（より排泄されやすい）投与に変更され、必要最小限の低用量で頻回摂取し、あるいはパッチを一定時間貼付したのち、体表面を洗い流す方法によって検査での検出を逃れようとする試みが行われるようになってきていることが、違反者へのヒアリングや内部告発の情報で明らかになっている。

前述のように、S1物質のほとんどは摂取後速やかに体内で第一相代謝物に代謝され、親化合物の未変化体は数日で検出不能となってしまう。第一相代謝物は摂取後の時間経過と共に、更に第二・第三相代謝物へと代謝されるため後期代謝物ほど低い濃度で、しかし長時間尿に排泄されることが、禁止物質の代謝解析の再評価結果から分かってきた。近年、様々なクロマトグラフィーと、比較的真空で性能を発揮する質量分析装置との組み合わせが可能となったため、極性の高い含窒素ステロイドおよび代謝物を誘導体化せずに液体クロマトグラフィー(LC)-MS(-MS)検出できるようになったことと、イオン選別を行わない飛行時間型(TOF)MSの高分解能イオン信号を網羅的に記録しておき、分析後に未知の新規物質や代謝物を事後検索し、あるいは検出された異常成分の同定を試みるいわゆる Non-target 法による解析が可能となり、違反物質のより長期間にわたる検知が実現した。

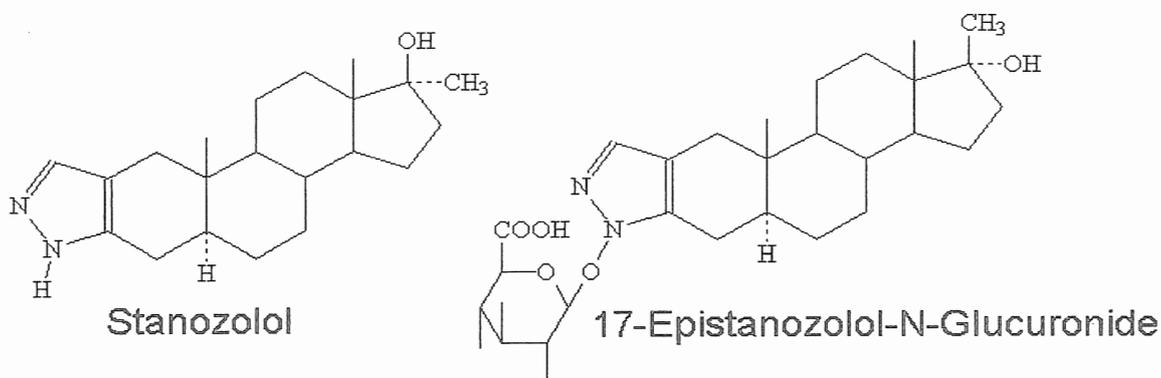


図-1 スタノゾロール長期間直接検出の指標となる後期代謝物グルクロン酸抱合体

このような近年のドーピング物質の検出率の改善を踏まえ、2015年に改訂され発効した世界アンチ・ドーピング規程(WAD Code)では、封印された控えのB検体を検査後10年間保管し、将来の新しい方法による再検査で新たな陽性が立証された場合、対象の選手を遡って資格剥奪できるよう規

則改定した。今年のリオオリンピック前後には、国際オリンピック委員会（I O C）によって、北京五輪、ロンドン五輪で採取され保管されていた検体の再検査が実施された。その結果、ロンドン五輪で金メダルを獲得した3人のカザフスタン女子選手の尿からスタノゾロール代謝物が検出され、資格停止とメダル剥奪処分となった。また、北京五輪検体の再検査では6人のメダリストを含むロシア、ベラルーシ、ウクライナ、ウズベキスタン、カザフスタンの9人の選手の尿からスタノゾロール代謝物またはジヒドロクロロメチルテストステロン（ツリナボール）の後期代謝物が検出され、選手らは遑って資格停止処分となり、同じくメダルが剥奪された。この再検査は現在も継続中で、北京五輪検体の再検査ではすでに98例の陽性者が新たに判明し調査中であることが報告されている。

ドーピング検査の品質管理と品質保証

ドーピング検査を実施する検査機関は、あらかじめ ISO/IEC17025 の国際校正基準に基づいた検査システムを構築し、その上で、WADA の国際ドーピング検査基準 (ISL: International Standard for Laboratories) を満たす個別のドーピング禁止物質検知システムを確立し、WADA による複数回の技能試験とオンサイト監査を経て認定を受けなければならない。技術審査は認定後も継続して実施され、血液検査については毎月1回、また尿検査については4ヶ月に一回の頻度でブラインド検体を用いた習熟度テスト (PT: Proficiency Testing) が実施されている。その一つダブルブラインド PT では、国際スポーツ競技会で採取される通常の被験検体に、薬物投与後に採取され、検査機関に識別できないように通常の検体と同じように封印されたブラインドテスト検体を用意し、競技会参加選手の尿として検査機関に発送される。大規模国際大会では、大会期間中に3から5検体程度のダブルブラインド検体が検査機関に送付され、大会時検査が偽陽性、疑陽性なく正しく行われたかどうか監視される。図-2には、演者が担当する大規模国際スポーツ大会のドーピング検査監視指導業務として、ダブルブラインド PT 検体を作成し検査機関に送付するまでの手順を示した。

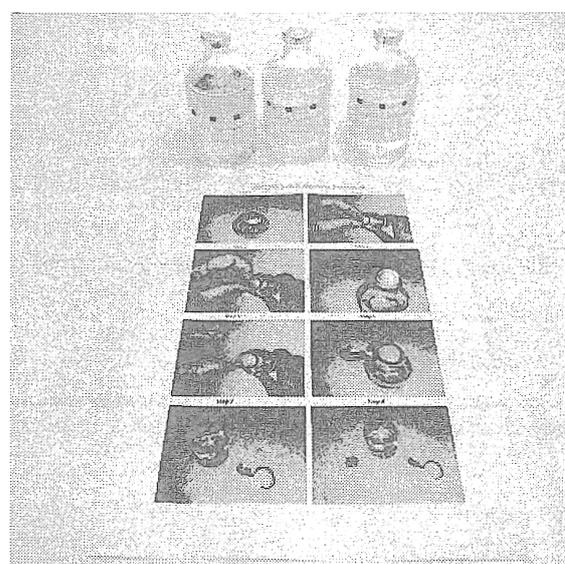
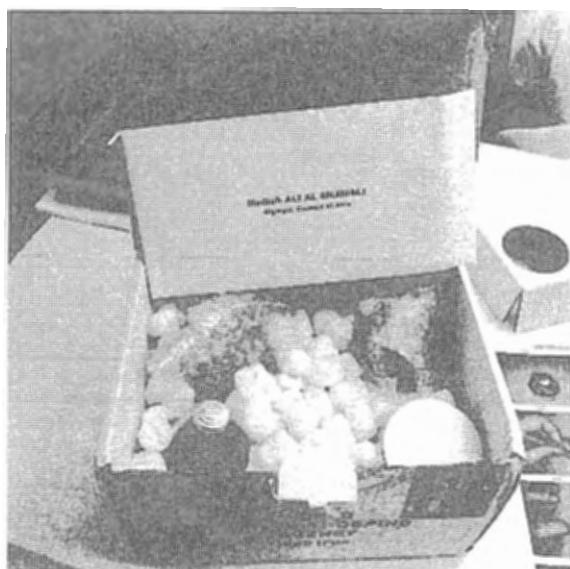


図2-a WADA から送付されたダブルブラインド PT 検体を開梱し手順を確認

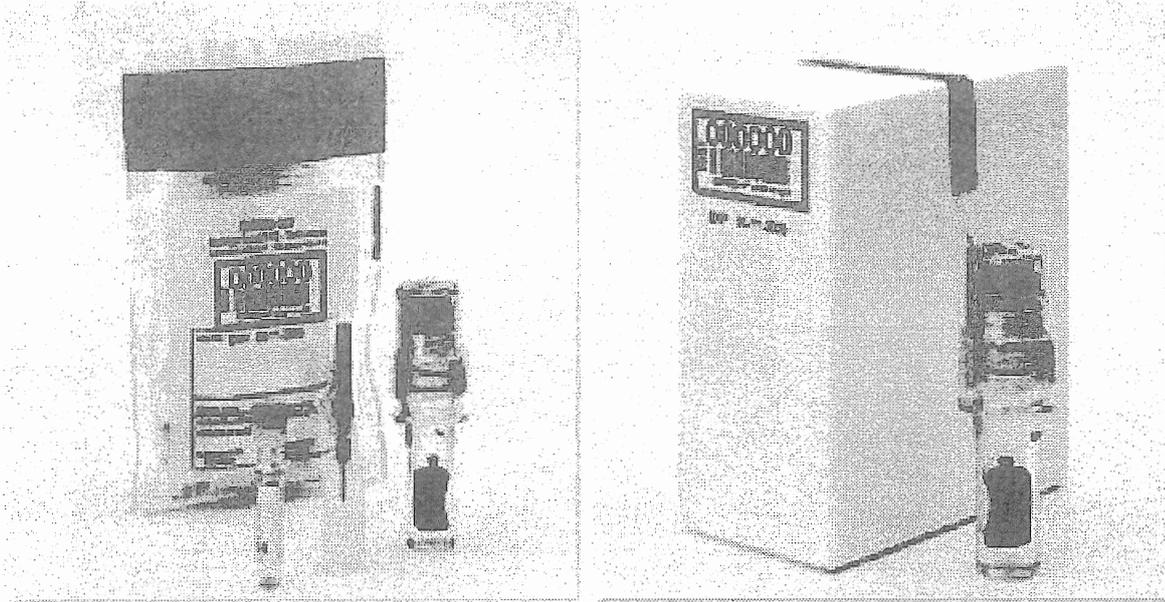


図 2-b ダブルブラインド PT 検体を標準封印容器に収納し、検査機関に選手尿として送付。

(左：血液検査用、右：尿検査用、各 2 組 A ボトル、B ボトルで 1 セット)

ドーピング防止活動にまつわる最近の問題と課題

スポーツ界では以上述べたように厳しい品質監視体制の元に中立なドーピング検査システムが構築されており、モスクワの検査機関によるソチ五輪機関中のブラインドテストも正しく報告され、検査が公正に行われたものとして一旦は完了した。その後陸上 Yulia Stepanova 選手の内部告発によって、ソチ五輪以降ロシアスポーツ界で大規模な組織的不正が行われていたことが発覚し大混乱となった。検査機関は、本来検査機関から中立の立場で検体採取を担当すべきロシアアンチ・ドーピング機構 (RUSADA) とロシア陸上連盟から検査対象となった自国選手の個人情報を得て検体を特定し、別途実施した予備検査で違反を示す結果を示した尿を、薬物を服用していない予備の尿と入れ替えて検査を行っていたことが第三者調査団の報告で明らかにされている。このような組織的不正を防ぐ方法は、検査中常時中立の外部エキスパートによる監視体制をとる以外になく、リオ五輪では 10 人を超えるヨーロッパ認定ラボの Certifying Scientist による常時監視体制のもと検査が実施された。また、検査機関のみならず、各国アンチ・ドーピング機関で実施されている検査手順の再検証において、複数の国内アンチ・ドーピング機構が不適合を指摘され、再審査の必要性を指摘されている。

シャラポワ選手の失格で問題になった監視物質の禁止物質への移行と禁止表の更新事項の関係者への周知も重要な問題であるが、アンチ・ドーピング規則は競技ルールと同様、競技選手が遵守しなければならない規則であり、自らが意識していたか否かに関わらず、違反を示す結果となった以上規則に基づく罰則が与えられることを、すべてのレベルのスポーツ選手が認識するよう、東京五輪 2020 に向けて周知していく必要がある。

技術講演 1

1. 固相誘導体化によるメタボローム分析

(株)アイステイサイエンス) 佐々野 僚一

2. GC/Q-TOF による薬物分析

(アジレント・テクノロジー(株)) 小笠原 亮

GC/MS 特長記事
2016年12月

固相誘導体化によるメタボローム分析

株式会社 アイスティサイエンス
佐々野 豊一

Development of GC/MS analysis for GC/MS metabolome analysis.
MITSU SAZAKI, TOSHIO MIYAKI, SHUNJI CHAKA, TOSHIO TANAKA, Akihito MATSUMOTO, TATSUO
YAMAGUCHI, Takanori BANBA, Takanori KUSAMOTO, AISTI, The University of Osaka Prefecture, Osaka University

固相誘導体化によるメタボローム分析
[2016年12月号] GC/MS 特長記事
固相誘導体化によるメタボローム分析の特長と課題を解説し、最新のメタボローム分析の動向と課題について詳しく解説します。

Beyond your imagination

AISTI SCIENCE 1/11

メタボロミクスの現状と課題

メタボローム分析の対象分野
医療・製薬分野
食品・飲料の品質成分
疫学・環境健康
疫学に強い・疫学を伴う
疫学・環境健康分野

メタボローム分析のフロー
サンプル採取
前処理・誘導体化
濃縮・脱塩
インキュベーション
分析・検量器 (GC・MS、液体クロマトグラフィー)

AIISTI SCIENCE

従来の前処理法の課題

現在のメタボローム分析法

凍結遠心分離 (16000r, 4℃, 3min)
凍結: 液体凍結
凍結乾燥 (一晩: 16時間)
誘導体化試薬添加
メトキシアミン/ピリジン溶液 20mg/mL 100μL
インキュベーション (30℃, 90min): 誘導体化反応
誘導体化試薬添加: MSTFA 50μL
インキュベーション (37℃, 30min): 誘導体化反応
遠心分離 (16000 rcf, 4℃, 3min)
分取: 上澄み 100μL → バイアル瓶
測定: GC/MS: 注入 1μL (スプリット 25:1)

▲ 脱水に一晩(16時間)!!

▲ 誘導体化に2時間!!

AISTI SCIENCE

アミノ酸のCX固相を用いた誘導体化

Step1 負荷・保持
試料抽出液
R-C-COO⁻
NH₃⁺ アミノ酸

Step2 脱水
洗浄液
アセトニトリル

Step3 誘導体化
誘導体化試薬 [含置]
MSTFA

Step4 溶出
溶出液
ヘキサン

アミノ酸をイオン交換相互作用により固相に保持。
アセトニトリルで水分を除去
固相誘導体化
R-C-COO-TMS
TMS-NH

AISTI SCIENCE

有機酸・糖類のAX固相を用いた誘導体化

Step1 負荷・保持
試料抽出液
有機酸 糖類
-COO⁻ -OH

Step2 脱水
洗浄液
アセトニトリル

Step3 メトキシ化
誘導体化試薬 [含置]
メトキシアミン

Step4 TMS化
誘導体化試薬 [含置]
MSTFA

Step5 溶出
溶出液
ヘキサン

有機酸をイオン交換相互作用により固相に保持。糖類を親性相互作用により固相に保持。
アセトニトリルで水分を除去
固相誘導体化
固相誘導体化
-O-TMS
-COO-TMS

AISTI SCIENCE

試料負荷時の水濃度と固相への保持について

【アミノ酸とCX固相】
Relative peak area
Water concentration
2.5% 5% 10% 20% 50% 75% 97.5%

【糖とAX固相】
Relative peak area
Water concentration
0.5% 1% 2% 5% 10% 20% 50%

【有機酸とAX固相】
Relative peak area
Water concentration
1% 2% 5% 10% 50% 75% 90%

AISTI SCIENCE

はじめに

【経緯】

これまでに、従来のメタボローム分析における長時間にわたる操作を必要としない迅速な前処理法を目的として、固相に目的成分を濃縮・保持した状態で誘導体化する固相誘導体化法を開発した。

【本研究の課題】

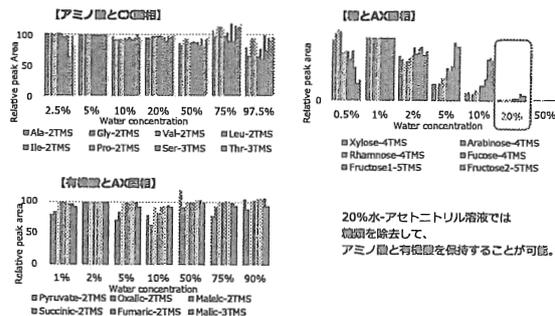
一般的なGC-MS基盤メタボローム分析において、試料によっては高温での糖類が測定および解析時にアミノ酸や有機酸の分析を困難にすることがある。

【目的】

先の固相抽出の技術を応用し、糖類は固相に保持させず、アミノ酸と有機酸を固相に保持させた状態で誘導体化するアミノ酸と有機酸の迅速分析法の開発

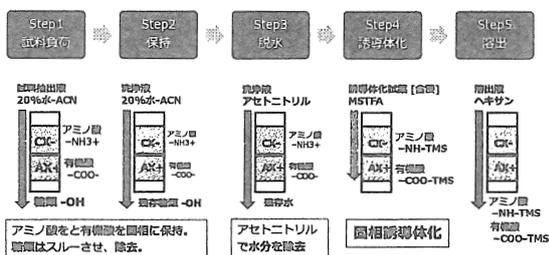
AISTI SCIENCE

試料負荷時の水濃度と固相への保持について



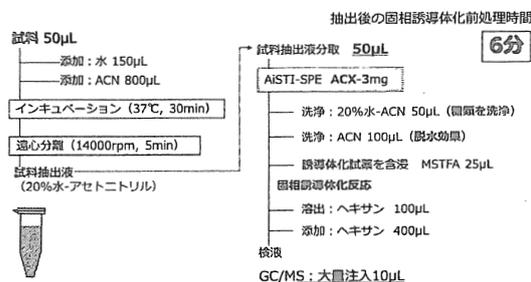
AISTI SCIENCE

糖類を除去する固相誘導体化前処理法の工程



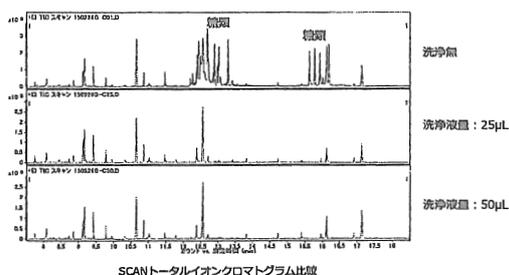
AISTI SCIENCE

固相誘導体化前処理法 (アミノ酸と有機酸)



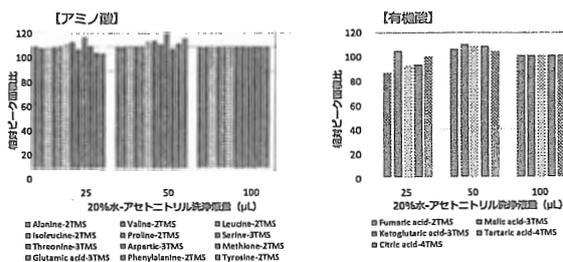
AISTI SCIENCE

洗浄液量と糖類の除去効果



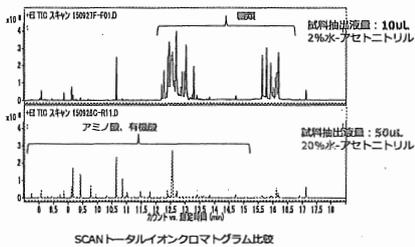
AISTI SCIENCE

20%水-アセトニトリル洗浄液量について



AISTI SCIENCE

固相抽出技術による糖類の除去効果



測定機器を安定に保ち、メンテナンス頻度を下げられ、短時間分析が可能となる。

解析の時間短縮が図れ、精度の高い解析が可能となる。

低濃度のアミノ酸や有機酸が測定できるようになり、アミノ酸や有機酸の網羅的な分析種が広がる可能性がある。

AISTI SCIENCE

フルーツジュースによる固相誘導体化法の再現性

No.	Compound	Peak Area						RSD (%)	
		1	2	3	4	5	6		
Amino group									
101	Alanine-2TMS	922,366	896,338	900,613	924,316	893,251	907,292	907,363	1.5
102	Valine-2TMS	2,280,757	2,199,247	2,175,089	2,249,300	2,179,606	2,188,250	2,212,042	1.9
103	Leucine-2TMS	8,238,086	7,993,113	7,807,302	8,156,037	7,842,769	8,070,694	8,018,000	2.1
104	Isoleucine-2TMS	3,152,605	2,931,310	2,878,507	3,061,404	2,924,058	3,027,144	2,995,838	3.4
105	Proline-2TMS	7,153,058	6,916,459	7,114,867	7,343,125	6,908,478	7,208,605	7,127,432	2.4
106	Serine-3TMS	1,630,455	1,578,086	1,539,055	1,604,529	1,547,032	1,574,444	1,578,900	2.2
107	Threonine-3TMS	223,434	214,033	204,897	206,024	204,772	212,917	211,013	3.5
108	Aspartic acid-3TMS	1,440,509	1,416,698	1,390,517	1,410,988	1,407,988	1,403,984	1,411,781	1.2
109	Methione-2TMS	72,919	73,207	67,574	72,118	71,737	73,063	71,770	3.0
110	Glutamic acid-3TMS	279,603	359,315	366,787	352,175	366,416	353,280	362,963	2.8
111	Phenylalanine-2TMS	1,623,907	1,607,477	1,546,167	1,633,851	1,590,592	1,625,657	1,604,609	2.0
112	Tyrosine-2TMS	180,343	168,369	154,763	172,456	165,834	169,786	168,658	5.0
Oryzanic acid group									
201	Fumaric acid-2TMS	393,542	355,299	303,190	396,236	369,866	377,538	365,945	9.4
202	Malic acid-3TMS	31,836,205	31,114,777	27,480,877	33,665,359	31,651,902	32,598,864	31,391,331	6.7
203	Khagularic acid-3TMS	465,776	565,080	445,815	477,290	461,074	479,614	462,441	7.0
204	Tartaric acid-4TMS	292,387	196,159	178,516	202,880	194,585	204,069	196,466	4.9
205	Chitic acid-4TMS	118,149,126	116,573,721	109,788,429	119,169,130	117,325,701	117,454,095	116,410,034	2.9

AISTI SCIENCE

高濃度の糖類が分析に及ぼす影響

- 【測定機器について】
- ・ 注入口が汚れる
 - ・ フィラメントが切れやすくなる
 - ・ 感度低下
 - ・ メンテナンス頻度が高い
 - ・ GCへの注入量を増やせない。
- 【解析について】
- ・ 定量イオンが測定される。
 - ・ ピーク形状が崩れる。
 - ・ 低濃度の目的成分が分析できない。
 - ・ 解析に時間が掛かる。
 - ・ リテンションタイムが異なると解析できなくなる。
 - ・ リテンションタイムが異なる物質は測定対象から除外する。
 - ・ リテンションタイムがずれる。



糖類を除いた「アミノ酸」と「有機酸」の分析

測定機器を安定に保ち、メンテナンス頻度を下げられ、短時間分析が可能となる。

解析の時間短縮が図れ、精度の高い解析が可能となる。

低濃度のアミノ酸や有機酸が測定できるようになり、アミノ酸や有機酸の網羅的な分析種が広がる可能性がある。

AISTI SCIENCE

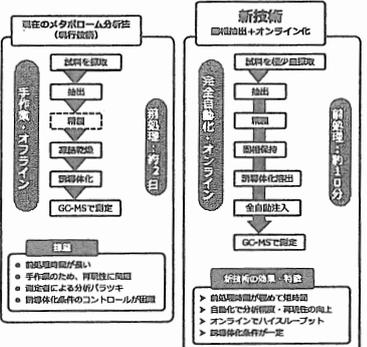
まとめ

- アミノ酸を保持させる陽イオン交換樹脂 (CXI) と有機酸を保持させる陰イオン交換樹脂 (AXI) を積層にした固相カートリッジを開発した。
- 糖類は固相に保持せずアミノ酸と有機酸を固相に保持させるための通液時の水-アセトニトリル比率の最適化を行い、アミノ酸と有機酸の迅速な分析法を開発した。
- 糖類を多く含む検体においてもその影響を受けずアミノ酸と有機酸のトリメチルシリル(TMS)化されたピークが再現性良く検出された。
- 固相誘導体化法を用いることで誘導体化前処理に要する時間の大幅な短縮が可能となった。

AISTI SCIENCE

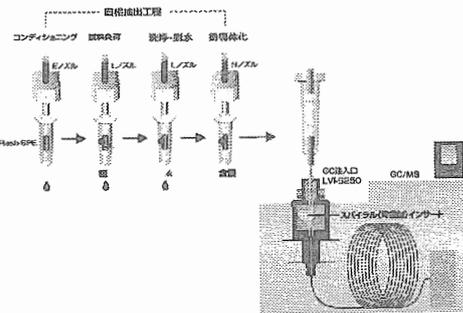
研究開発の概要および背景

- 社会環境の変化
- 健康社会の進展
- ◆ 予防医学の確立、疾病の早期発見、遺伝性食品・飲料の出現
 - ◆ 代謝物の分析・解析を通して疾病の発見、食品の機能性評価、診断・治療の発展
- ▶ メタボローム分析装置が分析装置に1分析手段: GC-MS LC-MS 解析手段: データの多量解析
- 分析現場のニーズ
- メタボローム分析の課題
- ごく少量での血液等の試料の分析
 - 試料の身体的負担を軽減
 - 分析精度、再現性の向上
 - 試料量によるバラツキ低減
 - 分析の迅速化
 - 試料量の増大を短くしたい
 - 多検体対応



AISTI SCIENCE

オンラインSPE-GCシステムの展開



AISTI SCIENCE

GC/Q-TOF による薬物分析

アジレント・テクノロジー (株) 小笠原 亮

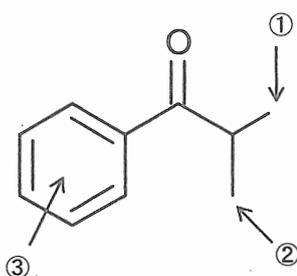
1. はじめに

麻薬や向精神薬、覚醒剤、指定薬物などの違法な薬物を微量で検出・同定できる手段の一つとして GC/MS は重要な役割を担ってきた。GC/MS によるこれらの化合物の同定は標準品 (あるいは標準品から得られたデータベース) との保持時間と EI マススペクトルの一致によって行われる。近年、特に薬事法で規定される指定薬物などはその数が膨大になっており、個別指定の 247 物質の他、大麻の主要成分であるテトラヒドロカンナビロールとよく似た基本骨格を持つ合成カンナビノイド系 770 物質、および覚せい剤の主要成分であるアンフェタミンやメタンフェタミンとよく似た基本骨格を持つカチノン系 1334 物質の各包括指定物質を含めると合計 2351 物質にのぼる (2016 年 11 月現在)。これらの物質の中には未だ標準品の販売やデータベースへの登録が行われていない物質も多いと考えられる。違法薬物と疑われるピークが検出された場合、最終的に保持時間と EI マススペクトルの一致を確認するためには標準品が必要となるが、手当たり次第に標準品を合成あるいは購入するわけにもいかず、微量の混合物から構造を推定できるような手段は重要である。

Agilent の四重極-飛行時間型 GC/MS (GC/Q-TOF) は 2011 年より市販されたキャピラリ GC 専用のハイブリッド型の GC/MS であり、イオン化法は Electron ionization (EI)、Positive ion chemical ionization (PICl) および Negative ion chemical ionization が、測定モードとしては TOF モードおよび Q-TOF モードが使用できる。GC/Q-TOF の特徴は、汎用性が高く既存のマススペクトルライブラリを利用できる EI/TOF モードから、ソフトイオン化である PICl との組み合わせにより分子組成の決定が可能な PICl/TOF モード、構造推定に役立つ Q-TOF モードなどマルチな手法でピークの定性情報を得られる点にある。主要な用途は化学製品中の不純物や食品・天然物中の未知物質の定性などであるが、勿論、薬物やその誘導化体の定性にも力を発揮すると考えられる。本講演では数の上で指定薬物の過半を占めるカチノン系物質を対象に、GC/Q-TOF による簡便な定性方法について検討した。

2. カチノン系包括指定薬物 (2-アミノ-1-フェニル-プロパン-1-オンの構造を有する物質群)

カチノン系包括指定薬物とは図 1 に示すような骨格および置換基を持つ物質群で、その総数は 1334 物質ある。アミノ基、カルボニル基、アリール基を持ち、多数の構造異性体および位置異性体が存在する。



①に結合する置換基	②に結合する置換基	③に結合する置換基
1 -NHCH ₃	1 -CH ₃	1 -CH ₃
2 -NHC ₂ H ₅	2 -C ₂ H ₅	2 -C ₂ H ₅
3 -N(CH ₃) ₂	3 - <i>n</i> -C ₃ H ₇	3 -OCH ₃
4 -N(CH ₃)(C ₂ H ₅)	4 - <i>n</i> -C ₄ H ₉	4 Methyleneedioxy
5 -N(C ₂ H ₅) ₂	5 - <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	5 -F
6 1-pyrrolidinyl	6 - <i>n</i> -C ₆ H ₁₃	6 -Cl
	7 - <i>n</i> -C ₇ H ₁₅	7 -Br
		8 -I

*各箇所が置換されない構造の組み合わせも対象範囲

図 1. カチノン系包括指定薬物の構造

カチノン系物質のEIマスペクトルの特徴はアミンの α 開裂由来のフラグメントイオン強度が非常に強く、分子イオン M^+ はほとんど検出されないか、または極めて強度が弱いものが多い。一方、メタンPICIではカチノン系物質のプロトン化分子 $[M+H]^+$ と求電子付加体 $[M+C_2H_5]^+$ および $[M+C_3H_5]^+$ が確実に出現する。未知ピークの定性を行う場合、構造推定的前提として分子組成は確実に決定すべき事項であり、その意味で $[M+H]^+$ だけでなくその同定を確実にする $[M+C_2H_5]^+$ および $[M+C_3H_5]^+$ が出現するメタンPICIは利用価値が高い。また、カチノン系物質のメタンPICIでは分子量関連イオンだけでなくフラグメントイオンもその構造を知る上で非常に重要な情報を与えてくれる。カチノン系物質の一例として4-メチルエトカチノン(分子組成 $C_{12}H_{17}NO$ 、分子量191.1310)のEIマスペクトルを図2に、メタンPICIマスペクトルを図3示す。尚、カチノン系以外のドラッグも複素環式を含めたアミンやアミドなどプロトン親和力の高い構造を持つものが多いため、ほとんどの物質はメタンPICIで $[M+H]^+$ や $[M+C_2H_5]^+$ 、 $[M+C_3H_5]^+$ が生成すると予想される。

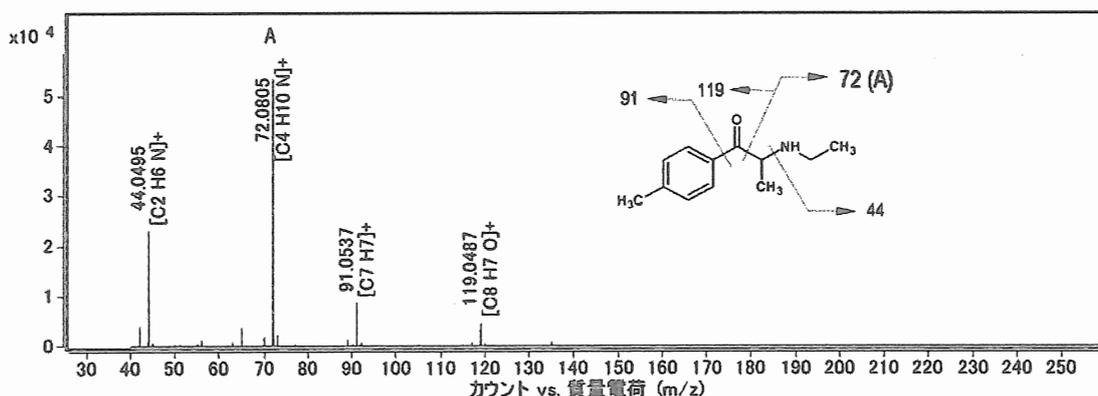


図2 4-メチルエトカチノンのEIマスペクトル

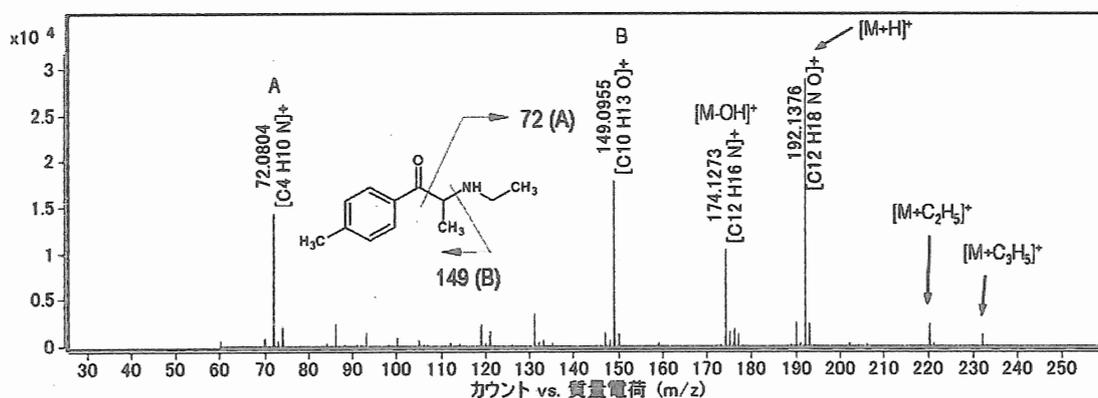


図3 4-メチルエトカチノンのメタンPICIマスペクトル

4-メチルエトカチノンのメタンPICIマスペクトルにおける主要なイオンは $[M+H]^+$ 、 $[M-OH]^+$ 、 m/z 149(アミンの脱離: B) および m/z 72(アミンの α 開裂: A)であった。このうち $[M-OH]^+$ は第二級アミンにのみ見られ、第三級アミンでは見られなかった。

第三級アミンのカチノン系物質の例として α -PBP(分子組成 $C_{14}H_{19}NO$ 、分子量217.1467)のEIマスペクトルを図4に、メタンPICIマスペクトルを図5にそれぞれ示す。メタンPICIマスペク

トルにおいて、4-メチルエトカチノンで見られたような $[M-OH]^+$ は見られない。

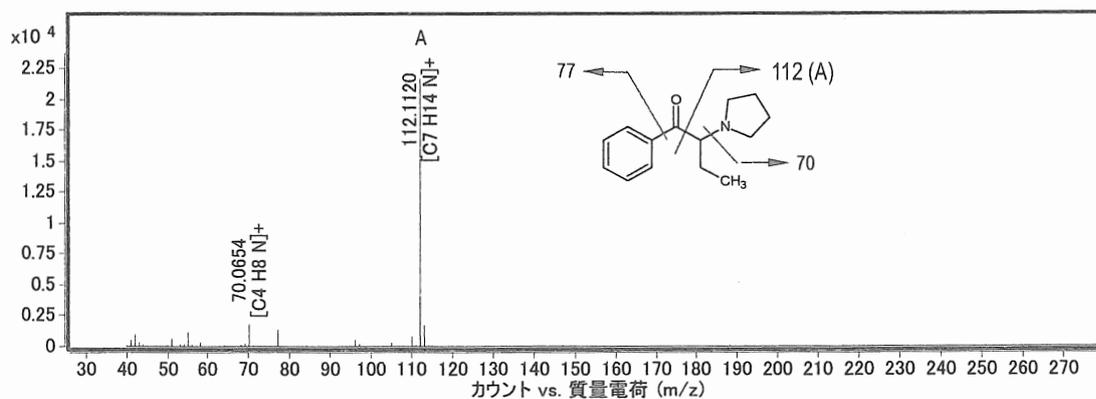


図4 α -PBPのEIマスペクトル

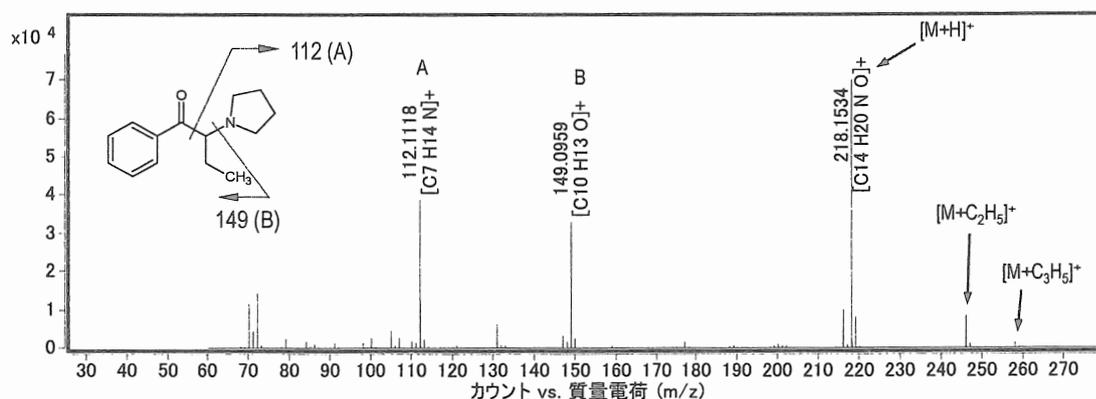


図5 α -PBPのメタンPICIマスペクトル

3. カチノン系包括指定薬物の構造推定

メタン PICI でカチノン系包括指定薬物と思しき組成・フラグメントを持つピークが出現した場合、置換基①は次の計算で求められる。

$$\textcircled{1} = [M+H]^+ - B + 1$$

計算された①の値と置換基の関係を表1に示す。

表1 ①の計算値と結合する置換基

①の計算値	①に結合する置換基
16	NH ₂
30	NHCH ₃
44	NHC ₂ H ₅
44	N(CH ₃) ₂
58	N(CH ₃)(C ₂ H ₅)
72	N(C ₂ H ₅) ₂
70	1-pyrrolidiny

44に相当する置換基として NHC₂H₅ と N(CH₃)₂ が存在するが、それぞれ第二級アミン、第三級アミン

となるため、スペクトル中の $[M-OH]^+$ の有無によってどちらか決定できる。即ち $[M-OH]^+$ が存在すれば NHC_2H_5 、 $[M-OH]^+$ が存在しなければ $N(CH_3)_2$ となる。

置換基②は次の計算で求められる。尚、28 は C_2H_4 の質量に相当する。

$$\textcircled{2} = A + B - [M+H]^+ - 28$$

計算された②の値と置換基の関係を表 2 に示す。

表 2 ②の計算値と結合する置換基

②の計算値	②に結合する置換基
1	H
15	CH ₃
29	C ₂ H ₅
43	<i>n</i> -C ₃ H ₇
57	<i>n</i> -C ₄ H ₉
71	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁
85	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃
99	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅

置換基③は次の計算で求められる。尚、133 は C_9H_9O の質量に相当する。

$$\textcircled{3} = B - \textcircled{2} - 133$$

計算された③の値と置換基の関係を表 3 に示す。

表 3 ③の計算値と結合する置換基

③の計算値	③に結合する置換基
1	H
15	CH ₃
29	C ₂ H ₅
31	OCH ₃
45	Methylenedioxy
19	F
35	Cl
79	Br
127	I

置換基③には位置異性体が存在するが、OCH₃ など一部を除くとマススペクトルの違いとして現れるケースは少なく、一般的に MS での識別は困難であると考えられている。

置換基の特定の一例として上記計算を 4-メチルエトカチノン (分子組成 $C_{12}H_{17}NO$ 、分子量 191.1310) に当てはめてみると、置換基①は次の計算式により 44 となる。

$$\textcircled{1} = [M+H]^+ - B + 1 = 192 - 149 + 1 = 44$$

また、メタン PICI で $[M-OH]^+$ が見られることから、置換基は NHC_2H_5 と決まる。置換基②は次の計算式により 1 となり、置換基は H と決まる。

$$\textcircled{2} = A + B - [M+H]^+ - 28 = 72 + 149 - 192 - 28 = 1$$

置換基③は次の計算式により 15 となり、置換基は CH₃ と決まる。

$$\textcircled{3} = B - \textcircled{2} - 133 = 149 - 1 - 133 = 15$$

4. EPIC 理論に基づいた精密質量プロダクトイオンスペクトルによる構造推定

Elucidation of Product Ion Connectivity (EPIC) 理論 (Hill et al. 2005) では、得られた精密質量プロダクトイオンスペクトルと化合物の構造式 (Mol ファイル) の相関を調べ、矛盾の大きさによってペナルティが課せられる。開裂する結合の種類や数、*m/z* の理論値との誤差の程度などが考慮され、ペナルティのより小さい構造が真の構造に近いという考え方に基づいて分子構造の推定に利用される。マススペクトルライブラリが無くても、得られたスペクトルを構造式との相関で評価できる点がこの手法の利点である。

Agilent には EPIC 理論に基づいて構造を評価するソフトウェア Molecular Structure Correlator (MSC) があり、例えば専用のデータベースに指定薬物の構造式を登録すれば、未知ピークのプロダクトイオンスペクトルと相関の高い構造を持つ指定薬物をサーチすることができる。官能基フィルターにより、例えばカチノン系包括指定薬物に対してはカルボニル基やアミノ基を必須に設定し、包括指定範囲外の置換基を禁制にしておくことなども可能である。

そこで、カチノン系物質の [M+H]⁺ の精密質量プロダクトイオンスペクトルを用い、MSC で各構造異性体の識別がどの程度可能かを検証した。その結果、構造異性体の識別ができる (構造異性体間にスコアの差が生じる) か否かは置換基①および③の種類にかなり依存することがわかった。具体的には置換基①が 1-pyrrolidinyl の場合や、置換基③が OCH₃、Methylenedioxy、ハロゲンの場合は当該構造のスコアが他の構造異性体に比べて高くなる (構造異性体を識別できる) 傾向が見られた。それ以外の置換基の場合はスコアに差が見られず、構造異性体の識別は難しかった。図 6 に α-PBP の [M+H]⁺ のプロダクトイオンスペクトル (コリジョンエネルギー 20eV) を、図 7 に α-PBP の MSC によるデータベース検索結果を示す。α-PBP は置換基①が 1-pyrrolidinyl のため、他の構造異性体とのスコア差が大きく、識別が可能であった。

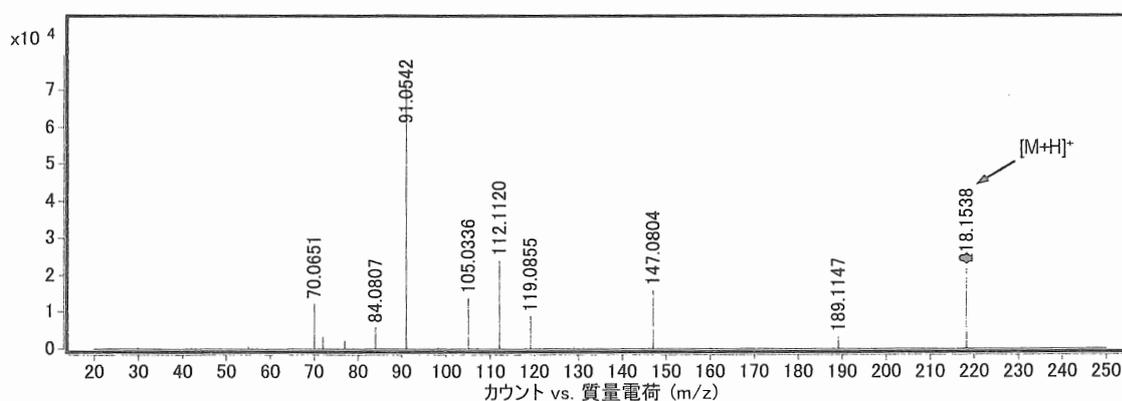


図 6 α-PBP の [M+H]⁺ のプロダクトイオンスペクトル (コリジョンエネルギー 20eV)

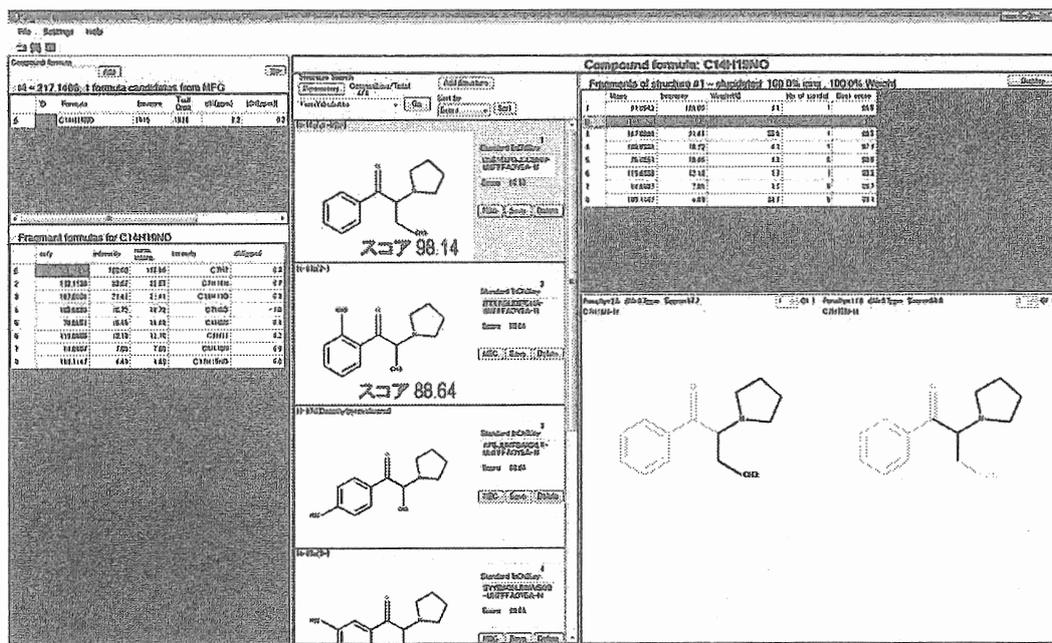


図7 α -PBPのMSCによるデータベース検索結果

構造異性体の識別までは難しかったものの、官能基フィルターなどの機能を用いることで、得られたプロダクトイオンスペクトルがとりあえずカチノン系包括指定薬物に該当する可能性があるか否かを簡便に判定する手法として、MSCの利用価値が大きいと考えられる。現状では最初にMSCをカチノン系物質のフィルターとして使用し、カチノン系物質と判断された場合には、手動による方法で各置換基を特定して構造異性体の種類を決定するのが正確で効率の良い方法であると考えられる。

引用文献

Alastair W. Hill and Russell J. Mortishire-Smith (2005) Automated assignment of high-resolution collisionally activated dissociation mass spectra using a systematic bond disconnection approach. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **19**, 3111–3118

技術講演 2

3. GC-MS による生体試料中の短鎖脂肪酸の分析

(株)島津製作所 坂井 健朗

4. 前処理装置を用いた GC/MS 法の法科学への応用例

(フロンティア・ラボ(株)) 渡辺 壺

5. 高分解能 GC-MS を用いた検体間比較の有効性とワークフロー

(サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)) 土屋 文彦

GC-MS による生体試料中の短鎖脂肪酸の分析

しまづせいざくしよ きかい たけろう
(株)島津製作所 坂井 健朗

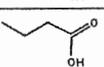
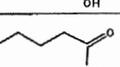
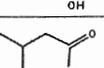
ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) は、優れた分離能力と検出感度を持つ分析機器であり、今日までさまざまなフィールドで活用されてきました。昨今では、血液や尿をはじめとするさまざまな生体由来試料中の成分の測定に使用され、人々の健康と社会の安心・安全を守っています。

本講演では、GC-MS を用いた短鎖脂肪酸の分析例をご紹介します。短鎖脂肪酸は、酢酸など古くから私たちの生活にもなじみの深い化合物で、昨今では腸内細菌叢中の有用成分としても注目されていますが、一方で定量分析の難しい化合物としても知られてきました。GC-MS で親水性の化合物を分析するときは、水酸基の誘導体化を行うのが一般的ですが、多くの誘導体化行程では水分を乾固させることが必要で、短鎖脂肪酸の多くはこのときに水とともに揮発してしまうことが問題となります。

そこで、今回は水やメタノール中でも進行する特殊な誘導体化法を用いて短鎖脂肪酸を誘導体化し、分析を行いました。また、当誘導体化法を用いて分析した場合の分析システムの堅牢性についての評価を行いました。

1. 短鎖脂肪酸とは

Table1 短鎖脂肪酸の一例

Cの数	名称	構造
C1	ギ酸	
C2	酢酸	
C3	プロピオン酸	
C4	酪酸	
C4	イソ酪酸	
C5	吉草酸	
C5	イソ吉草酸	

短鎖脂肪酸は、炭素数が 1・6 程度の比較的小さなカルボン酸の総称です。昨今、ヒトの腸内における短鎖脂肪酸の健康効果が注目されており、さまざまな研究機関で積極的に測定が行われています。

短鎖脂肪酸は分子内にカルボキシル基を持つため親水性が高く、通常の逆相 LC/LC-MS での分析は難しい化合物です。また、GC/GC-MS での分析では、吸着の影響を避けるために誘導体化が必要ですが、誘導体化前に水を乾固する際、水と一緒に揮発してしまうため、感度を大きくロスしてしまいます。

短鎖脂肪酸を測定するメジャーな方法のひとつに、電気伝導度検出計を用いたイオン排除液体クロマト

グラフィックがあります (Fig. 1)。こちらは複数の有機酸を高い精度で分析することができる非常に有用なシステムですが、専用の LC システムを組む必要があるほか、カラム・移動相も特殊なものを準備する必要があり、汎用性は高くないのが難点と言えます。

昨今の短鎖脂肪酸分析ニーズの上昇に伴い、より手軽に、汎用機器での分析手法が求められています。

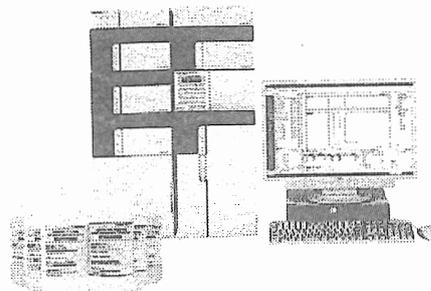


Fig. 1 島津製作所の有機酸分析システム

2. DMT-MM によるアミド誘導体化

GC/GCMS 分析において親水性化合物を分析する際には、一般的に誘導体化が必要ですが、乾燥工程で短鎖脂肪酸も揮発してしまうため、感度を大きくロスすることが問題となっていました。

そこで、水やメタノール中でも反応を進行させることができる縮合剤、4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride (DMT-MM) を用いて、カルボキシル基をアミド化する誘導体化を行いました。反応式を Fig. 3 に示します。

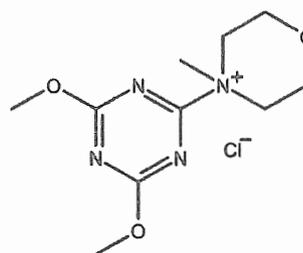


Fig. 2 DMT-MM の構造式

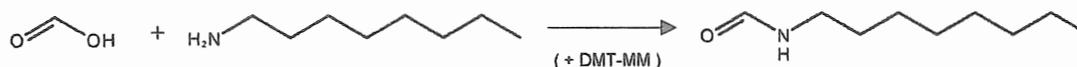


Fig. 3 DMT-MM による、ぎ酸と n-オクチルアミンの反応式

3. 標準品の調製と分離の確認

まずは、短鎖脂肪酸とアミンの縮合反応が進行することを確かめるため、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸の標準品を用意してメタノール溶液とし、そこに DMT-MM および n-オクチルアミンを加え、室温で反応させた後、GC-MS で分析を行いました。結果を Fig. 4 に示します。各ピークのフラグメントパターンから、これらのピークがそれぞれの短鎖脂肪酸のアミド誘導体であることが示唆されました。

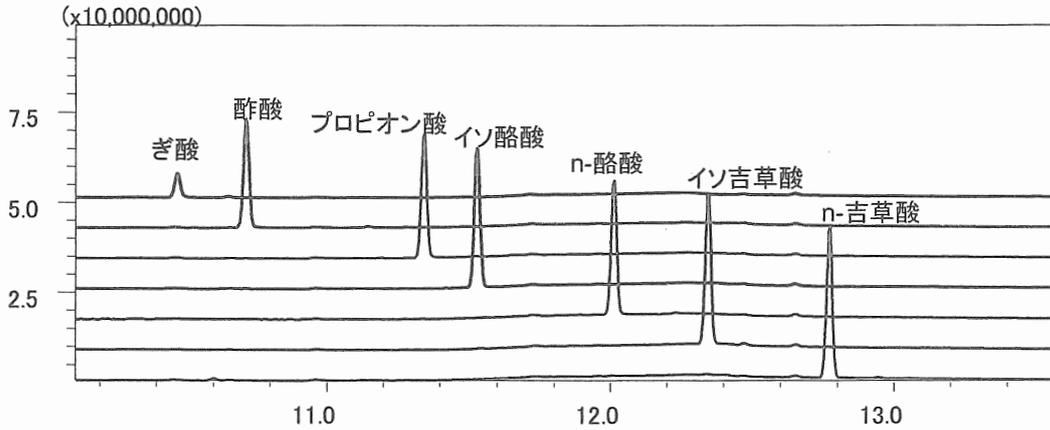


Fig. 4 各短鎖脂肪酸アミド誘導体化物分析のクロマトグラム

分析条件			
装置	: GCMS-TQ8040 (島津製作所)	イオン源温度	: 200 °C
カラム	: BPX5 (SGE 社)	インターフェース温度	: 280 °C
	(30 m x 0.25 mm, 0.25 μm)	スキャンレンジ	: m/z 20 - 200
気化室温度	: 250 °C	イベント時間	: 0.3 s
キャリアガス	: He 線速度一定モード		
	(39.0 cm/min)		
昇温条件	: 60 °C (2 min) → 15 °C/min		
	→ 330 °C (5 min)		
スプリット比	: 30		

Fig. 5 分析条件

4. 安定性について

経時によるピークの安定性を調べたところ、ピーク面積値は試薬混合後、数十時間の間に大きく変動することがわかりました (Fig. 6)。このため、酢酸の安定同位体 (酢酸-d4) を溶液中に添加し、補正を行ったところ、補正値は混合後数時間で安定的に推移しました (Fig. 7)。

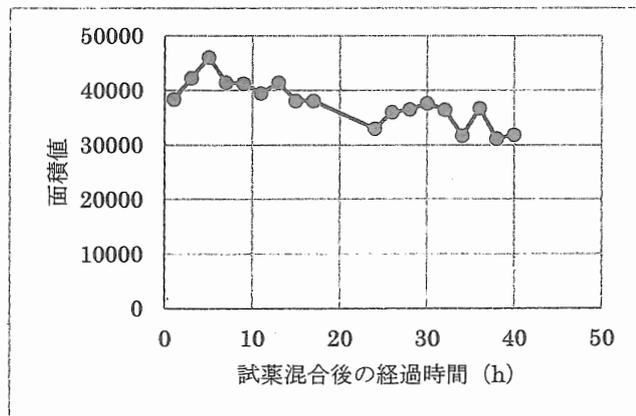


Fig. 6 ぎ酸の面積値変動

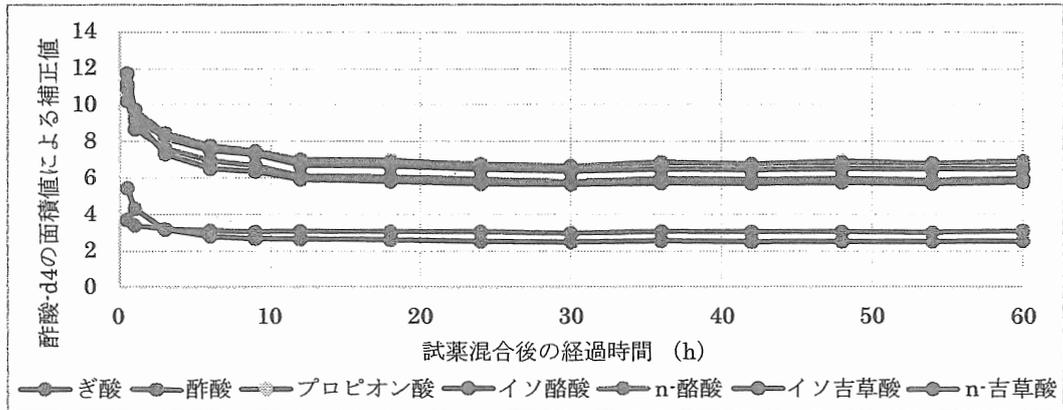


Fig. 7 各短鎖脂肪酸の面積補正值の変動

この結果から、誘導体化開始から約 9 時間後から、実用的な定量分析に耐えうると判断し、前処理のプロトコルを決定しました。

5. 生体試料中の短鎖脂肪酸の濃度

ヒト標準血漿中の短鎖脂肪酸 7 種を標準添加法にて GC-MS で測定しました。血漿は Fig. 8 のとおり前処理し、DMT-MM でアミド誘導体化を行ってから分析を行いました。その結果、各成分の検量線とも良好な直線性を示し、各短鎖脂肪酸の濃度を測定することができました (Fig. 9, Table2)。

血漿 50 μ L
 ↓
 短鎖脂肪酸混合液 10 μ L をスパイク
 ↓
 酢酸-d4 溶液を添加
 ↓
 メタノール 250 μ L を添加
 ↓
 振盪後、遠心
 ↓
 上清を 180 μ L 回収
 ↓
 DMT-MM と n-オクチルアミンそれぞれ 100 mmol/L のメタノール溶液を 20 μ L 添加
 ↓
 9 時間常温で静置の後、分析

Fig. 8 前処理と誘導体化のプロトコル

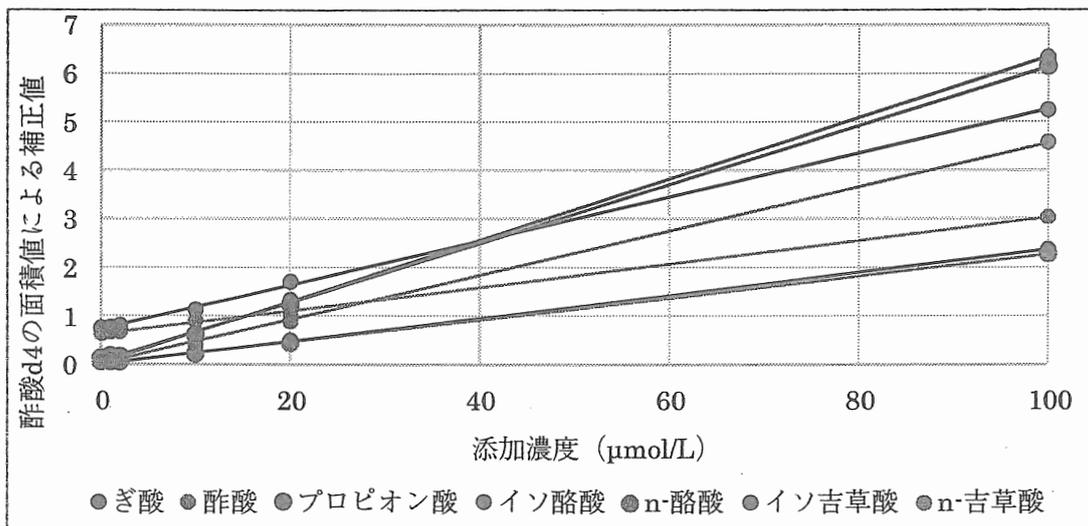


Fig. 9 各短鎖脂肪酸の検量線

Table2 ヒト標準血漿中の短鎖脂肪酸測定結果

化合物名	検量線直線性 (R ² 値)	血漿中濃度 (μmol/L)
ぎ酸	0.9994	115.64
酢酸	0.9990	184.36
プロピオン酸	0.9996	8.02
イソ酪酸	0.9997	3.97
n-酪酸	0.9991	5.89
イソ吉草酸	0.9992	0.82
n-吉草酸	0.9991	3.25

6. 総括

生体試料中のぎ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸の7種類の短鎖脂肪酸について、

- ・ DMT-MM を用いてアミンで誘導体化する
- ・ 酢酸 d4 を内部標準として用いて面積値を補正する

ことにより、GC-MS で定量的に分析することができました。

参考文献：東レリサーチセンター The TRC News No. 115 (May 2012)

MEMO

A series of horizontal dashed lines for writing.

前処理装置を用いた GC/MS 法の法科学への応用例

渡辺 竜・穂坂 明彦

(フロンティア・ラボ株式会社)

【はじめに】

法科学の分野において熱分解-ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) は、1 mg 以下の微量試料で殆ど前処理を必要とせずに、迅速測定が可能であることから広く活用されている。さらに近年では、Fig.1 に示した昇温制御機能も備えた加熱炉型の熱分解装置が普及し、従来から行われている瞬間熱分解-GC/MS に加え、昇温熱分解-ハートカット GC/MS 法や熱分析法の一種である発生ガス分析法 (Evolved Gas Analysis: EGA) などの分析手法にあたって種々の選択肢がある。近年ではこれらの分析手法を用いた多くの分析例が報告されており、最近では複雑な組成からなる蜜ロウ製品の異同識別を行った報告がされている¹⁾。

薬物捜査においては、薬物の保管に用いられた容器や袋などに付着した微量の試料からその定性を求められる場合も多いため、微量の有機物を分析する手法としては熱分解-GC/MS が考えられる。有機物試料を採取する際には、Fig.2 に示した各種サンプリングツールが使用されているが、マイクログラムオーダーの微量の粉末試料を採取することは必ずしも容易ではない。一方、巻き径 (外径) が約 0.3 mm のマイクロコイルを用いた器具により、微量の試料を簡便に採取し、さらに熱分解装置などの前処理装置を用いずに固体試料を直接 GC 注入口に導入して熱脱着 (TD) -GC/MS 分析を行う方法が報告されている²⁾。そこで発案者である千葉県警察科学捜査研究所の金子先生に協力を賜わり、マイクログラムオーダーの微量の試料を採取するための器具 (マイクロ試料コレクター: フロンティア・ラボ社製) を製品化した。

【マイクロ試料コレクターの構造】

マイクロ試料コレクターは、注射器のプランジャーにワイヤーを介して、その先端に巻き径 0.3 mm、長さ 5 mm のステンレススチール (SS) 製のスプリングを接続した (Fig.3)。そのコレクター部は、SS 表面にポリシリコン傾斜多層膜で化学結合させて改質し、その最表面を酸化ケイ素 (SiO₂) 薄膜として不活性化処理を施した。これによりプランジャーを動かすことでマイクロコイルを注射器の針筒内に収納したり、先端から露出させたり

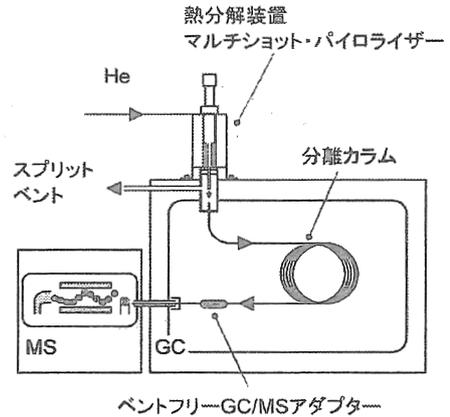


Fig.1 熱分解-GC/MS システム構成例

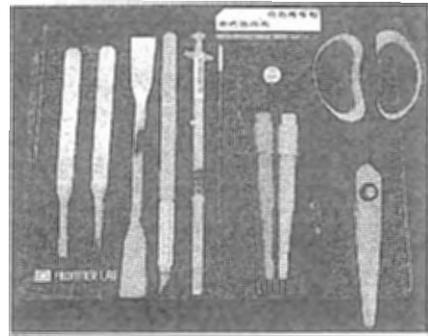


Fig.2 汎用的なサンプリングツール

することができる。

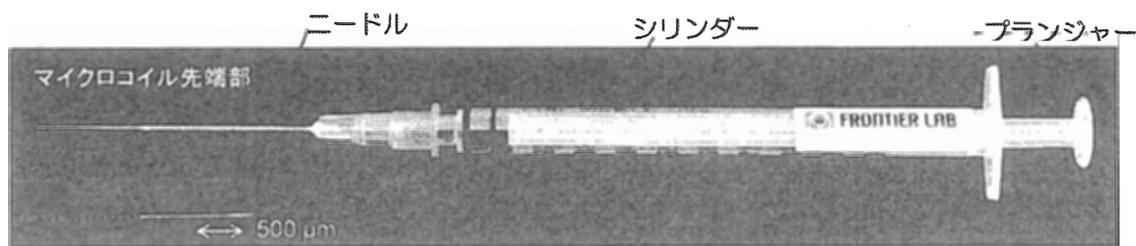


Fig.3 マイクロ試料コレクターの構造

【実験】

今回は、ここで報告されたマイクロ試料コレクターの応用例として、薬物捜査を想定して織布に付着した市販の医薬品の識別を試みた。測定試料には風邪薬や鎮痛剤などの3種類の市販の医薬品を乳鉢で微粉末化して用いた。この約1 mgを木綿製の織布上の約1 cm²の範囲に散布し、上からスパチュラで軽く押し付けて織布に付着させ、付着しなかった余剰な粉末はエアードスターにより除去した。その後、マイクロ試料コレクターのマイクロコイルを織布の粉末が付着した部分に10回程度擦り付けて試料を採取した。さらに、300°Cに制御したGC/MSのスプリット注入口にニードルを挿入してから注入口内でマイクロコイルを1分間露出させて、採取した粉末から有機成分を熱脱着してGC/MS分析を行った。

【結果と考察】

3種類全ての試料において、表示された主成分に由来する化合物が観測された。たとえば、アセトアミノフェン (AcAmi) が主成分と表示された風邪薬 A から AcAmi が主ピークとして観測され、アセチルサリチル酸 (AcSal) が主成分と表示された鎮痛剤からは AcSal の他に GC 注入口における熱脱着時に AcSal から生成したと考えられるサリチル酸とジ、トリおよびテトラサリチリドが観測された。また、ここでマイクロ試料コレクターにより採取された試料量は観測されたピーク面積値から1~4 μg と推定された。以上の結果よりマイクロ試料コレクターを用いた TD-GC/MS 法は、織布に付着した薬物の識別に有効であり、容器や袋などに付着した微量の禁止薬物の定性分析にも有効と考えられる。

【参考文献】

- 1) 穂坂明彦ら, 昇温機能を備えた熱分解装置を用いた Py-GC/MS 法による蜜ロウの迅速異同識別, 日本法科学技術学会第 19 回学術集会講演要旨集, 63, 2015.
- 2) 金子毅ら, マイクロコイルを用いる GC 用サンプリングデバイスの試作とその応用, 分析化学, 64, 363-369, 2015.

高分解能 GC-MS を用いた検体間比較の有効性とワークフロー

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
クロマトグラフィー & MS 事業部 アプリケーション部
土屋 文彦 (つちや ふみひこ)

◆はじめに

近年、検体間比較へのニーズが食品、化成品、臨床問わず、さまざまな分野で高まっており、このようなアプリケーションにおける GC-MS が担う役割は今後ますます重要になることが予想されます。

現在、最も普及している四重極 GC-MS (以後、「ユニット分解能 GC-MS」) ではトラップ濃縮などサンプリング技術の発達も追い風となり、ピークの検出数も飛躍的に増加し、網羅的なノンターゲット差異解析法としてワークフローが定着しつつあります^{1,2}。しかし一方でトラップ濃縮により増加した情報に対する情報処理能としては、ユニット分解能 GC-MS で指摘されている限界 (ピークやスペクトルの分離) から、いわゆる“ピークの取りこぼし”の可能性を払しょくする事が難しいのが現状です。

本研究では、四重極 GC-MS で検出しきれないピークがどの程度存在するかを明らかにするため、現時点において最高の質量分解能を有する Orbitrap 系 GC-MS と四重極 GC-MS のピーク検出数についての比較を行い、今後の検体間比較における高分解能 GC-MS の有効性について評価しました。

検体間比較は、サンプル間の成分組成の違いを客観的な数値で表現し、差異をもたらす原因化合物を探索するために行われます。



違いは？

人気 産地

栄養

保存状態



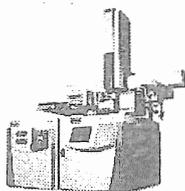
検体間比較が求められるケース(例)

- 消費者から出荷した食品の品質についてクレームがあり、原因を特定したい。
- 美味しさとは何か？ 売れる商品とは何か？ その特徴を明らかにして商品を改良していきたい。
- 産地の特定などを行うため、それぞれの農産物のパターンを明らかにしたい。
- 疾病の診断に使用できるマーカーを探索したい。
- プラスチック、塗料などの劣化をモニタリングできる評価系を確立したい。

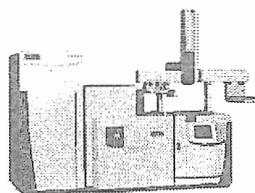
◆装置及び分析条件

<装置について>

以下の二機種を比較に用いました。



ユニット分解能GC-MS
機種名: ISQ-LT(四重極)
分解能: ユニット分解能
スキャン速度: 20,000amu/秒



高分解能GC-MS
機種名: Q Exactive GC (FT)
分解能(設定): 60,000 FWHM (m/z200)

分解能(m/z 272)	データ取得速度(Hz)
12500 FWHM	18
25000 FWHM	12
50000 FWHM	7
100000 FWHM	3

<検体比較の方法>

サンプル調製 サンプル:市販ペットボトル 緑茶5種類

サンプル A~E について各10 mLを3gの塩化ナトリウムを含む20 mLヘッドスペースバイアルにサンプリングし、キャッピングの後十分に混合したものをSPME-GC-MS用試液としました。

GC-MSの測定は各 N=4で連続的に分析したうち、2~4番目のデータを差異解析に用いました。

データ解析

	ユニット分解能GC-MS	高分解能GC-MS
サンプル濃縮	SPME	SPME
測定	TraceFinder	TraceFinder
デコンボリューション		
ピークアライメント		

<分析条件>

● 使用機器

AS : TriPlus RSH
GC : TRACE 1310
MS : 1 ISQ LT
2 Q Exactive GC

● GC条件

Column : VF-17MS; 30 m, 0.25 µm I.D., 0.25 µm film thickness
Oven : 40 °C(5 min) – 5°C/min – 240°C (10 min)
Injection : SPME (CAR/PDMS/DVB 1cm)
Inj. Temp. : 250 °C
Inj. Mode : Splitless
Carrier Mode : 1.2 ml/min, Constant Flow
Transfer Line Temp. : 220 °C

● SPME条件

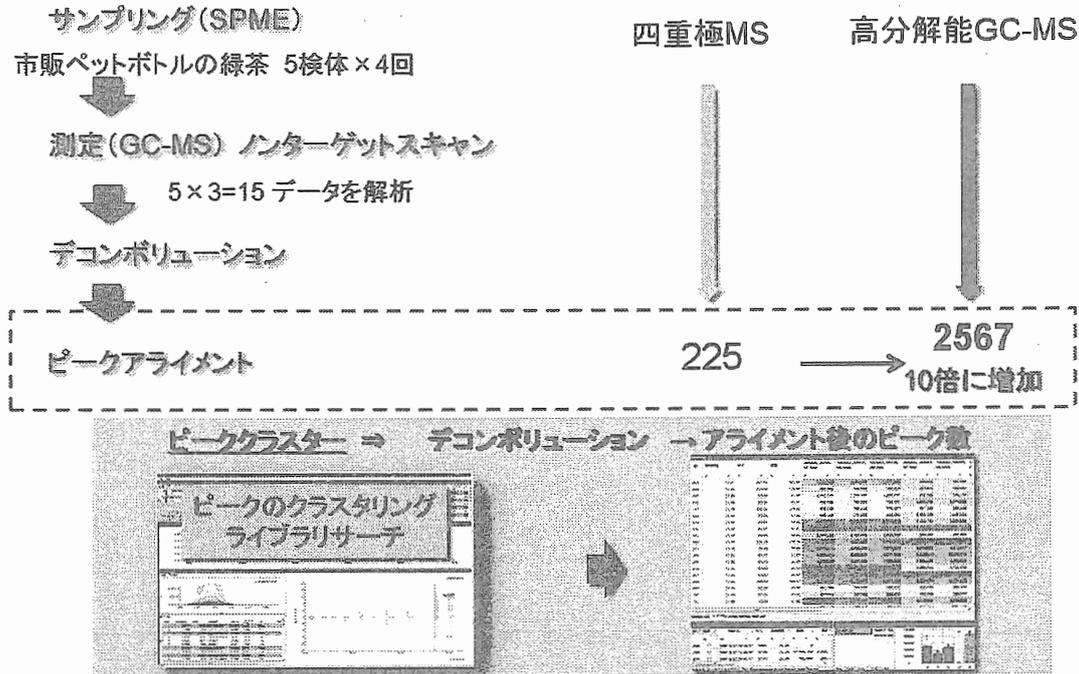
Injection : SPME (CAR/PDMS/DVB 1cm)
Incubation : 60°C – 5 min
Extraction : 60°C – 30 min

● MS条件

Ionization Mode : EI
Ion Source Temp. : 250 °C
Scan range : m/z 33-350

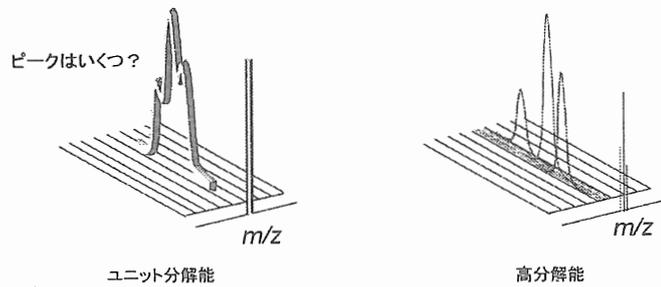
◆分析結果及び考察

ユニット分解能 GC-MS 及び高分解能 GC-MS の測定データについてデコンボリューション処理によるフラグメントイオンのクラスタリングをした後、各 15 データ (5 検体×3 回繰り返し) のピークアライメントを実施して得られたピーク数 (ピーククラスター) は、ユニット分解能 GC-MS 及び高分解能 GC-MS それぞれ、225 及び 2567 となり、高分解能 GC-MS で得られたピーク数はユニット分解能 GC-MS に比べて 10 倍以上の数が増えました。



<ピーク分離>

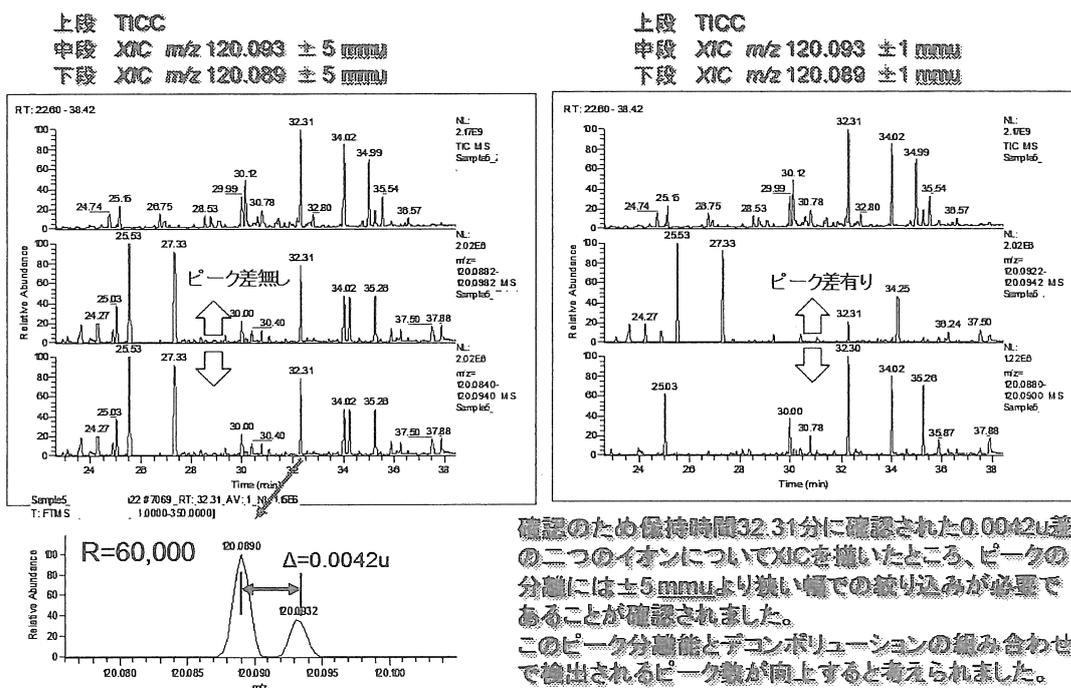
高分解能 GC-MS で多数のピークが検出された理由としては分解能 60,000 のピーク分離能により小数点3ケタ以下の m/z を正確に観測するだけでなく、ピークとして完全に分離できる点が大きく関係していると考えられました。



ユニット分解能では近傍にほぼ同じ分子量のイオンが存在する場合、十分にピークを分けることができません。これにより以下の事が発生します。

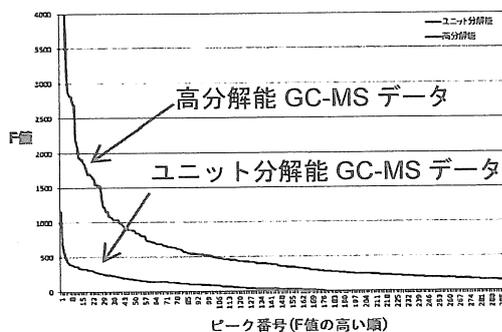
- 真のピーク形状がわからないため、ピーク数が減少する。
- 正しい面積データが得られない。

下図には高分解能 GC-MS データにおける XIC とピーク分離の関係を示しました。今回設定した分解能 (60,000 FWHM) では、ある時間に確認された二つのイオン (m/z 120.093 及び m/z 120.089) における m/z 0.004 というわずかな差も明確にピーク分離できることが確認されました。左のクロマトグラムでは、XIC の幅を ± 5 mmu で示したところ、二つの XIC (中段及び下段) に差が見られません。しかし、XIC の幅をさらに狭める事により右のクロマトグラムのようにピークを見分けることができました。このことから、測定された検体の中にはユニット分解能では見極めることの困難な化合物が多数存在している事が明らかとなり、高分解能 GC-MS により、夾雑ピークに埋もれていた微量の化合物ピークを検出可能性が高くなる事が示唆されました。このピーク分離能とデコンボリューションの組み合わせにより、飛躍的にピークの検出数が増加すると考える事ができます。



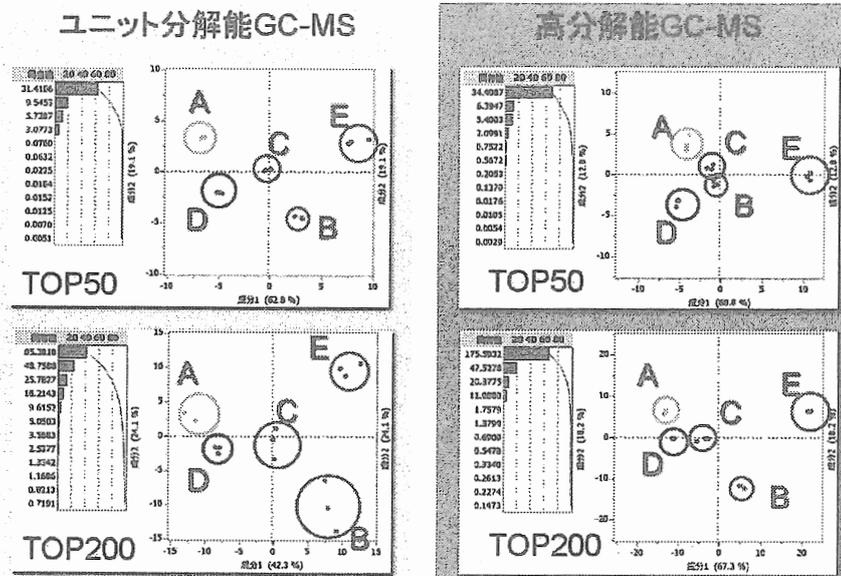
<検出されたピークの有効性について>

ユニット分解能及び高分解能 GC-MS それぞれに得られたピークリスト (15 データのアライメント処理後) について分散分析⁻³ (ANOVA) による F 値を算出し、値の高い順に並べた結果を右のグラフで示しました。その結果、高分解能 GC-MS データの F 値の方が総じて高い値が得られていることが確認されました。



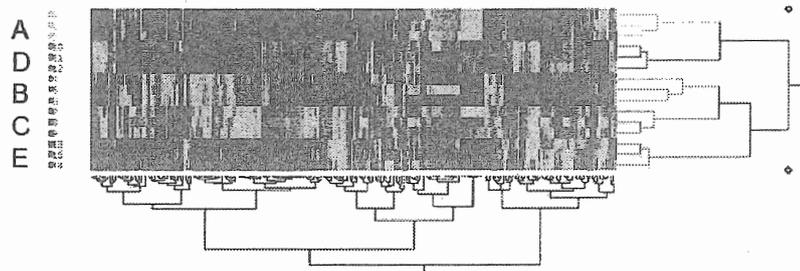
この結果は高分解能 GC-MS による精密質量測定が、ピークの本数だけでなく、正確な面積計算を可能にしている事を示唆すると考えられました。この仮説を検証するため、それぞれのピークリストにおける F 値の高い順で上位 50 位までと 200 位までをそれぞれ PCA (スコアプロット) とクラスター解析で比較を行いました。下の図は左がユニット分解能、右が高分解能の PCA の結果を示します (上段: 上位 50 位まで、下段: 上位 200 位まで)。5 検体を各 3 回繰り返した

結果で、高分解能データの方が総じて収束(再現性が良好)していることが確認されました。

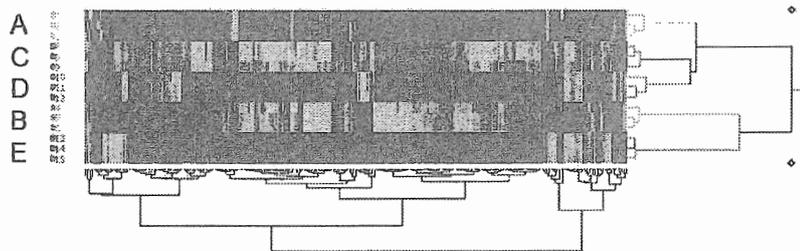


クラスター解析の結果については下図の F 値上位 200 位までのピークについての比較 (上段: ユニット分解能、下段: 高分解能) で示しました。クラスター解析におけるヒートマップにおいても高分解能 GC-MS の結果の再現性が高い事が示されました。

ユニット分解能GC-MS



高分解能GC-MS



◆まとめ

今回検討した高分解能 GC-MS とユニット分解能 GC-MS の検体間比較では、ピーク検出数及びデータの再現性の点で明らかに高分解能 GC-MS が上回っていることが確認されました。検体間比較をはじめマーカー化合物の探索の場面では、ターゲット化合物が未知である事が前提である場合が多く、こうした分析においてはより網羅性の高い検出法とシステムティックなワークフローが求められます。その観点から、網羅性を向上させるためには質量分析装置の分解能が高くピークをより正確に記録できる装置性能が重要な要素になってくると考えられます。

今回検討に用いた Q Exactive GC はこの要素を十分に満たす事が可能であり、今回の解析プロセスである、デコンボリューション、ピークアライメントは測定するソフトウェア (TraceFinder 4.1) の中に包括されている事から、シームレスかつシステムティックな解析操作が可能である事も確認されました。

今後さまざまな分野で重要性が高まることが予想されるノンターゲット検体間比較において、分解能 60,000 以上を常用レベル (7 Hz) で使用できる装置の有効性は高いと考えられます。今回のデータは四重極などノミナル分解能では検出されなかった原因化合物の探索についても大きな可能性を示す結果であり、Orbitrap 系 GC-MS の重要性は今後高まっていくと期待されます。

◆参考文献

- 1 Inui, T., Tsuchiya F., Ishimaru, M., Oka, K., and Komura, H., *J. Agric. Food Chem.* **61**, 4758-4764 (2013)
- 2 土屋 文彦, フードケミカル, 6月号 (2012)
- 3 Pierce, K. et., al, *Anal. Chem.*, **78** (14), 5068 -5075 (2006)

<カタログ展示企業一覧>

(五十音順)

(株)アイスティサイエンス
アジレント・テクノロジー(株)
アステック株式会社
アナリティクセンス株式会社
エア・リキード工業ガス株式会社
エーエムアール株式会社
大塚製薬(株)
金陵電機株式会社
ゲステル(株)
ジーエルサイエンス(株)
シグマアルドリッチジャパン合同会社
(株)島津製作所
大陽日酸(株)
東京化成工業(株)
トレイジャンサイエンティフィックジャパン(株)
日本電子(株)
ピークサイエンティフィックジャパン(株)
(株)日立ハイテクサイエンス
LECO ジャパン合同会社
RESTEK コーポレーション

<広告掲載企業一覧>

(掲載順・順不同)

アジレント・テクノロジー(株)
エア・リキード工業ガス株式会社
サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)
金陵電機株式会社
(株)島津製作所
日本分析工業(株)
LECO ジャパン合同会社

夢をかなえるガスクロマトグラフ登場

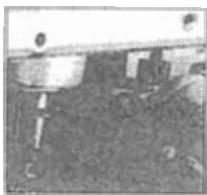
新製品 Agilent Intuvo 9000GC

革新的な技術を搭載した次世代のGCです。

詳細は、www.agilent.co.jp/chem/intuvo

ガードチップ

- ・ サンプルの汚れからカラムを保護
- ・ カラムメンテナンスが不要



ダイレクトヒーティング

- ・ 従来のオープンを使用せず、直接カラムを加熱
- ・ 従来の1/4の電力、1/2のスペース
- ・ 超高速昇温、冷却が可能



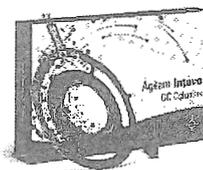
タッチスクリーンインターフェース

- ・ 機器のステータス情報にリアルタイムにアクセス



Intuvo カラム

- ・ フェラルなしでワンタッチ接続
- ・ 内蔵USBにカラム情報、使用履歴を記録



”Intuvo” は 3つの単語から生まれた新しいGCの名称です。

Intelligent	知的
Intuitive	直感的
Innovative	革新的

アジレント・テクノロジー株式会社

〒192-8510 東京都八王子市高倉町9-1
カスタマコンタクトセンター
フリーダイヤル 0120-477-111
www.agilent.com/chem/jp



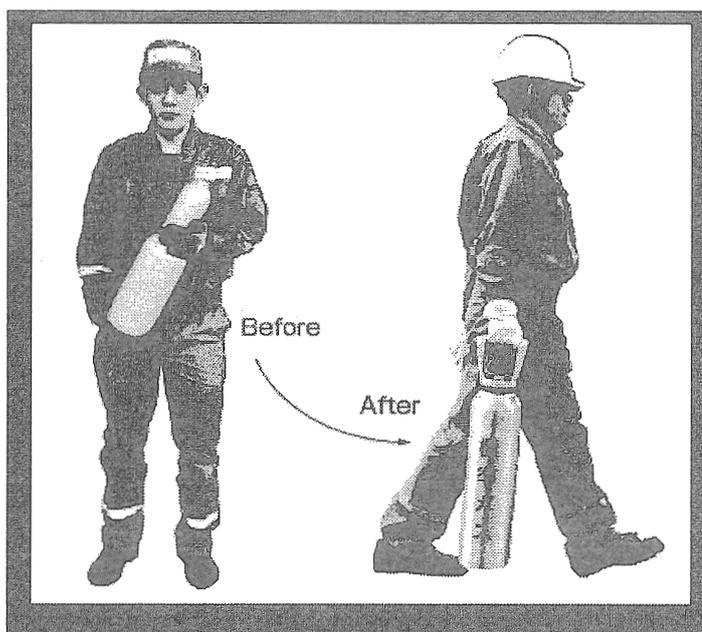
Agilent Technologies

エア・リキードが提案する校正用ガス

使いやすさにこだわったオリジナル仕様の容器
JCSS実用標準ガス・校正用ガス

エア・リキード工業ガスでは2016年より
JCSS実用標準ガスの製造販売を開始いたしました。

全容器を貸出で対応！



軽くて運びやすいアルミ容器

- ・1L、5Lはオリジナルサイズ
- ・通常容器に比べて約20%軽量

利便性と安全性を両立させたバルブガード

- ・両手が塞がらない
- ・容器を抱きかかえないので足元が見える

安定同位体標準ガス

エア・リキードは同位体比を指定可能な安定同位体標準ガスをご提案しています。
成分ガスの濃度と同位体比、希釈ガスの種類を選んでご依頼下さい。

(例) CO₂(4000ppm) / N₂ balance (δ¹³C: -9.8‰ (VPDB))
CO₂(PURE) (δ¹³C: -9.8‰ (VPDB)、δ¹⁸O: -10.8‰ (VPDB))

* エア・リキードのグループ会社から輸入し納品させていただきます。



エア・リキード工業ガス株式会社
特殊ガス開発グループ
東京都港区芝浦3-4-1 グランパークタワー
TEL: 03-6414-6701
問合せ: alkg@airliquide.com

校正用ガス詳細はこちら！

<http://alkg-ffsg.com/>



ALKG FFSG

検索

Thermo
SCIENTIFIC

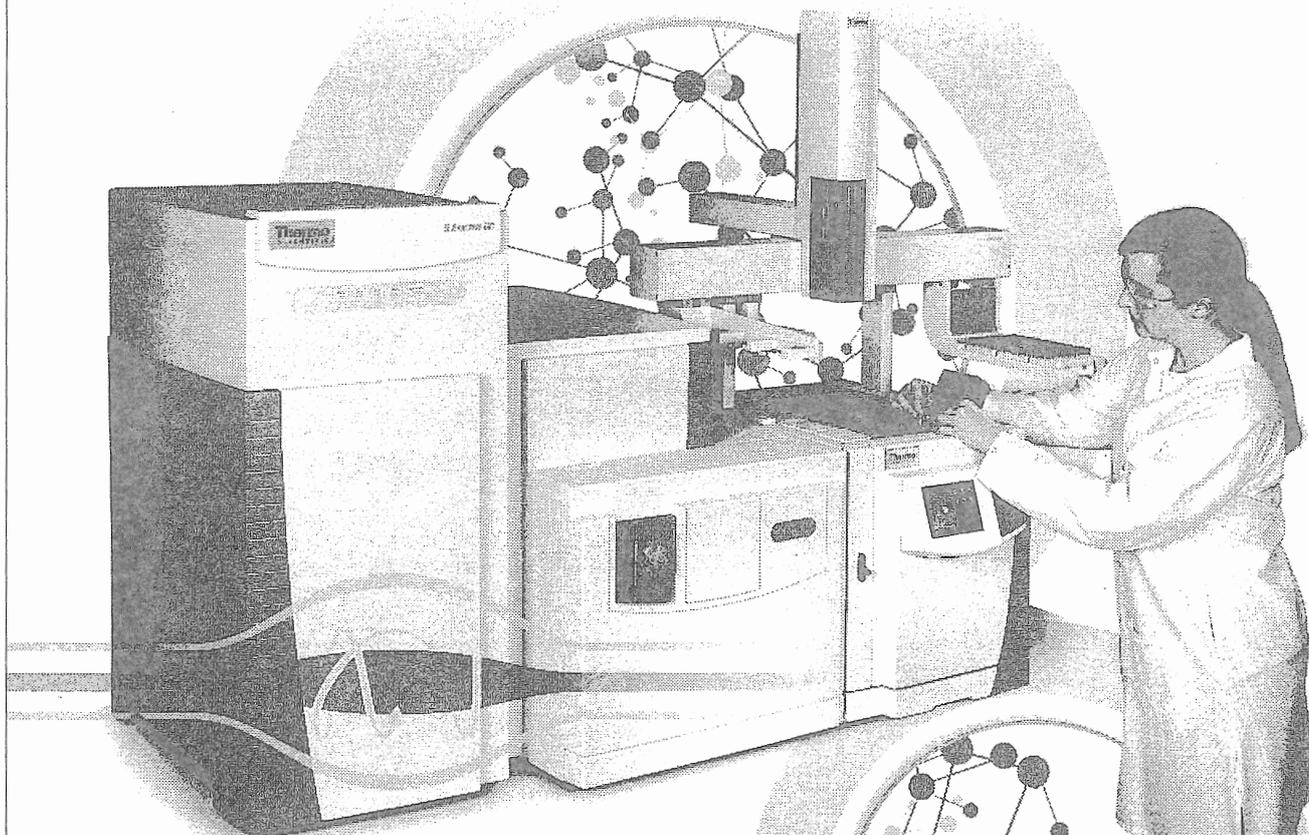
A Thermo Fisher Scientific Brand

10万...何の数値がお分かりですか?

待望のThermo Scientific™ Q Exactive™ GCが誕生しました!

MS/MSができて、高分解能で、さらに高感度のGC-MSがあったらいいのに...
と思っていた皆様に朗報です。

Thermo Scientific Orbitrap™アナライザーを搭載した最大分解能100,000のQ Exactive GC-MS/MSシステムは、Orbitrapデータの特徴を活かした解析アルゴリズム搭載のThermo Scientific TraceFinder™ソフトウェアとの組み合わせにより、キーとなる化合物の探索から微量定量までを驚くほどの精度で実現します。



サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

TEL.0120-753-670 FAX.0120-753-671

〒221-0022 横浜市神奈川区守屋町 3-9

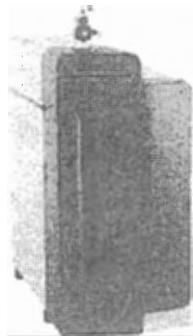
Analyze.jp@thermofisher.com www.thermofisher.com

「分析機器のソリューション・プロバイダ」として
導入からアフターサポートまでトータルに提案します。

Kinryo electric
Analytical
Systems

前処理導入ソリューション

Model 4760 Eclipse ページ&トラップサンプル濃縮導入装置



卓越した性能と使い易さ、
長年の実績
2016年新モデル

O+Analytical
a xylem brand

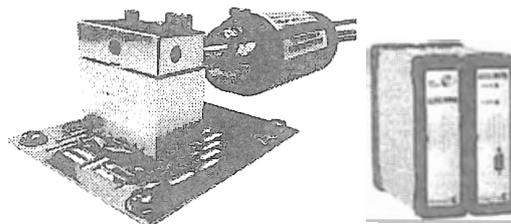
高感度検出ソリューション

Model 5383 PFPD パルスド蛍光光度検出器

O+Analytical
a xylem brand

高感度、高選択性、
硫黄もしくはリンを選択的に検出

2016年新モデル



ガス分析ソリューション

SIFT-MS Voice200Ultra マルチ反応リアルタイム質量分析計

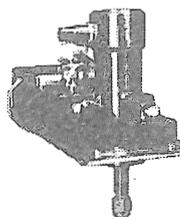


syft™
Technologies

気体中のターゲット
化合物を化学イオン化に
よりpptレベルでリアルタイム
に定量モニタリングする
ことができる質量分析計

Model 4430 PID 光イオン化検出器

O+Analytical
a xylem brand



UVランプによりイオン化
する非破壊型検出器
揮発性有機化合物
(VOC)に対して高感度

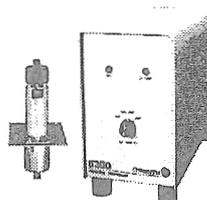
DBD Detector 誘電体バリア放電検出器



誘電体バリア放電を利用した
二つのモードを持つ検出器
ヘリウムモード: 高感度な無
機ガス検出器。
アルゴンモード: FID検出器に
類似し、さらにホルムアルデ
ヒドにも高感度。

Model 5360A XSD ハロゲン化検出器

O+Analytical
a xylem brand



高感度なハロゲン化
合物選択的検出器
放射線源を使用しま
せん。

<http://www.kinryo-electric.co.jp/analys/index.html>

Kinryo
Creating & Evolution

詳しくは当社のホームページをご覧ください。

金陵電機株式会社 分析営業部 テクニカルソリューション課

〒532-0033 大阪市淀川区新高3-3-11 TEL 06-6394-1163 FAX 06-6394-5250

時代は、微量分析ガスクロマトグラフへ

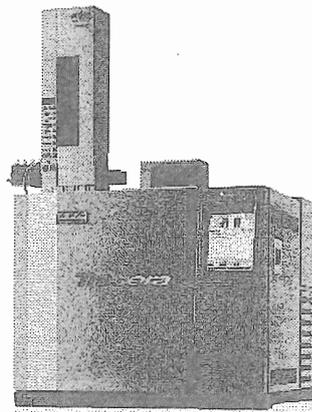
高感度ガスクロマトグラフシステム

Tracera トレイセラ

Plasma Technology is the Future of GC Detection

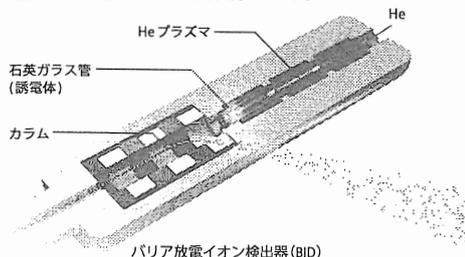
従来のTCD、FIDの汎用検出器では検出が難しかった、サブppmレベルの微量成分の分析。プラズマによる検出技術で、ついに、これが可能になりました。

あらゆる成分を分析できるTraceraは、1台で多くの分析アプリケーションをカバーし、シンプルで高感度な分析を実現します。



微量分析を可視化する革新的なプラズマ技術

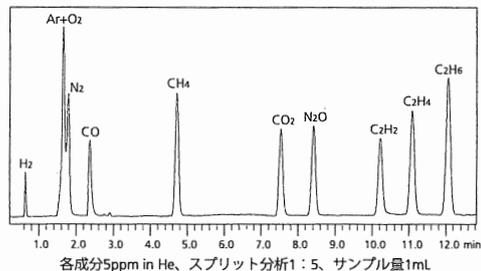
Traceraが搭載するのは、誘電体バリア放電プラズマによるイオン化法を用いたバリア放電イオン化検出器(BID)です。BIDは、石英ガラス管上に高電圧を与えることでHe(ヘリウム)プラズマを発生させ、続いてカラムから溶出した化合物がHeプラズマからの光エネルギーを受けてイオン化し、これらが収集電極により捕集されピークとして出力されます。



High Sensitivity

TCDの100倍以上、FIDの2倍以上の高感度を実現

Traceraが搭載するバリア放電イオン化検出器(BID)は、ヘリウムプラズマを発生させ、その非常に高いプラズマの光エネルギーにより試料成分をイオン化し、高感度に検出することができます。従来の汎用検出器TCDの100倍以上、FIDの2倍以上という高感度を実現しています。



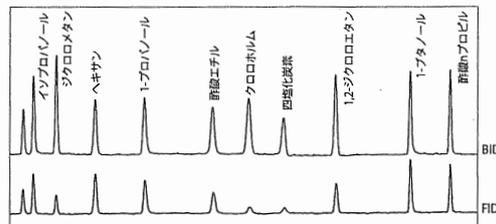
無機ガス、低級炭化水素の高感度分析

従来の分析手法では、複数の検出器(装置)が必要でしたが、Traceraでは適切な分離カラムを選択することにより、無機ガス、低級炭化水素の混合ガスを高感度に分析することが可能となります。

Novel Universal Detector

汎用検出器では難しかった、あらゆる成分を検出

BIDのヘリウムプラズマは非常に高いエネルギーを持っているため、BIDのプラズマガスであるHeおよび、Heの光エネルギーよりイオン化エネルギーの高いNe以外のすべての有機化合物、無機化合物を感度差少なく検出できます。FIDでは感度が低下するアルデヒド・アルコール・ハロゲン類でも分析感度の向上が図れます。

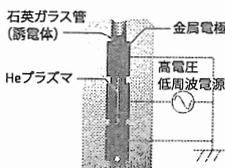


BIDとFIDの感度比較

BIDを用いると、FIDで感度が低下するアルデヒド類、アルコール類、ハロゲン類の分析感度の向上を図ることができます。また、化合物間での相対感度差が少ないのも特長です。

Long-Term Stability

電極を守るバリア放電技術により、長期安定性を保持



BIDで採用したバリア放電技術は、プラズマが金属電極に触れない構造です。またプラズマの温度が室温に近い低温であり、BID電極部が高温になりません。そのため、電極の劣化が半永久的に起こらず、長期的に安定した分析が可能です。

Create The Next Polymer Analysis

GC, GC/MS用

ポータブル熱分解装置/ポータブルVOC導入装置

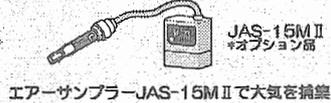
キューリーポイントインジェクター JCI-55

お持ちのGC, GC/MSの用途を広げる

据付不要のポータブルタイプ、シリンジ感覚でインジェクション

多彩な用途

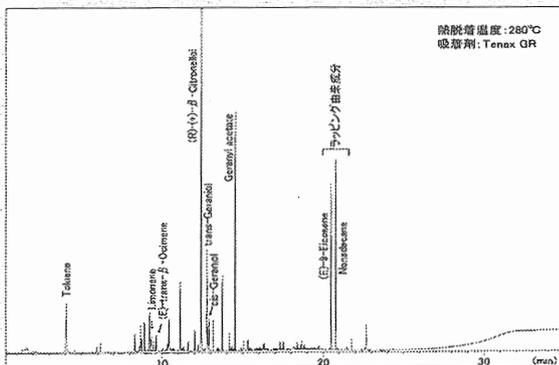
- 熱分解導入 160℃~1,040℃
合成高分子や加硫ゴムの熱分解導入
- 発生ガスの導入
試料に含まれる低分子化合物を気化させて導入
- VOCの導入
VOCや雰囲気ガスなどをTenax吸着剤に捕集して導入



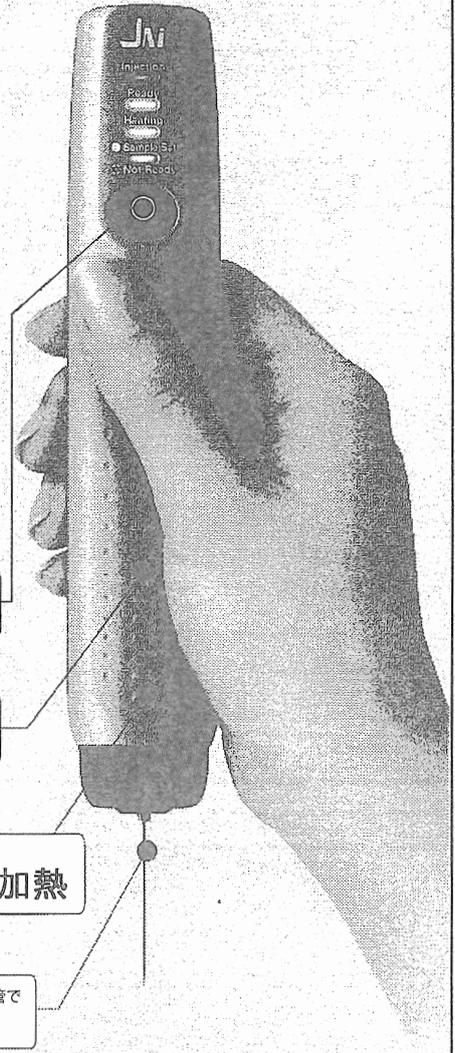
JAS-15MII *オプション品

JCI-55でGC/MSにインジェクション

■ラッピングされた薔薇(紫色)の香気捕集&導入例



エアースンプラー-JAS-15MIIにセットしたmini-PAT (TenaxGR入り)を花芯に近づけ香気を捕集した後、JCI-55でGC/MSにインジェクションし得られたデータです。



Feature 1

簡単操作
わずか5秒でサンプル導入

Feature 2

98グラム
*ケーブル部含まず

Feature 3

試料はここに
高周波誘導加熱

Feature 4

交換式のニードル及び試料管で
コンタミゼロ

JAI 日本分析工業株式会社

ISO9001/14001取得

<http://www.jai.co.jp/>

■本社・工場	〒190-1213	東京都西多摩郡瑞穂町武蔵208	TEL 042-557-2331	FAX 042-557-1892
■大阪営業所	〒532-0002	大阪市淀川区東三国5-13-8-303	TEL 06-6393-8511	FAX 06-6393-8525
■名古屋営業所	〒465-0025	名古屋市名東区上社3-609-3D	TEL 052-709-5400	FAX 052-709-5403

JAI Japan Analytical Industry Co., Ltd.

世界初。ハイブリッドパイロライザー JHI-07

キューリーポイント加熱と抵抗加熱炉のHYBRID

Curie Point Py (CP-Py)

世界初
Hybrid

Furnace Py (F-Py)

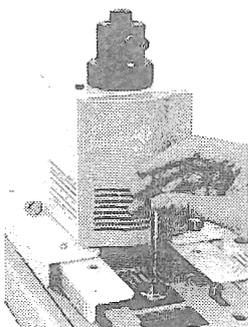
Hybrid Pyrolyzer for GC/MS

コンタミレス。

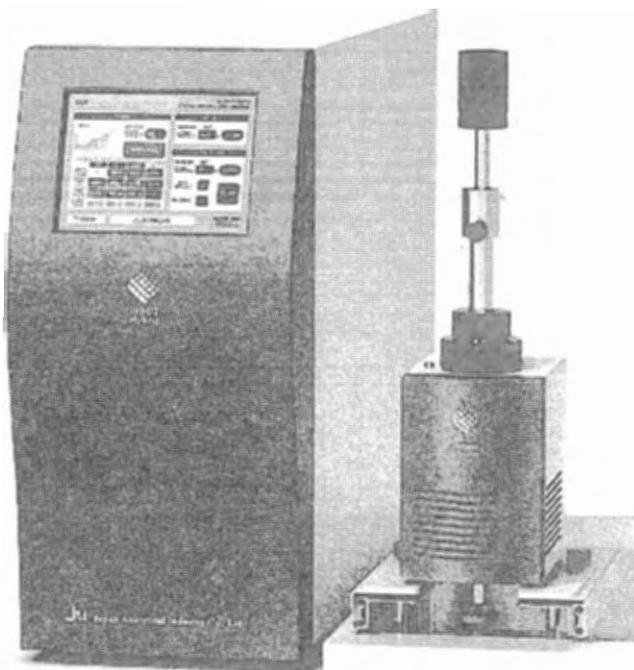
試料室となる試料管は、都度交換できます。

- 熱分解GC/MS
- 多段階熱分解GC/MS
- EGA分析
- 再分析捕集導入
- カラム入口冷却(濃縮導入)

【後方スライド可能なGCへの据付】



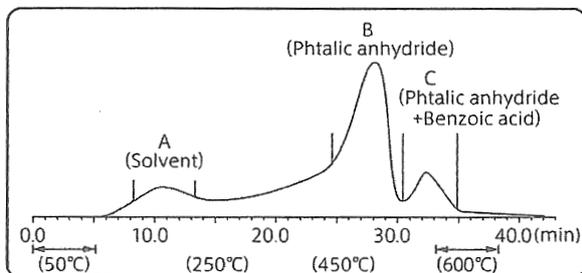
GCに据付けた熱分解プローブを撤去せず、後方スライドさせて液打ち等、他の用途で使う事ができます。



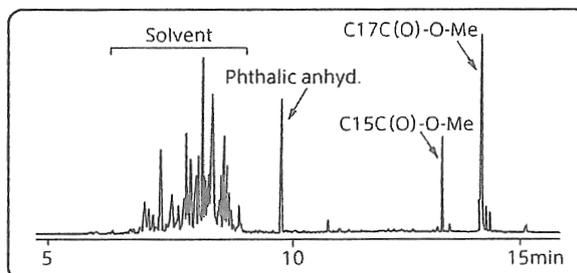
Hybrid Pyrolyzer JHI-07

【再分析捕集導入の分析例】

EGA分析時に出現したピークをスプリット捕集し、GCへの注入が可能です。



油性塗料(フタル酸樹脂系)のEGA分析です。A,B,C留分を容易にmini-PATに捕集することができます。



ピークAを捕集してJCI-55で同定しました。

JAI 日本分析工業株式会社

■ 本社・工場 〒190-1213
 ■ 大阪営業所 〒532-0002
 ■ 名古屋営業所 〒465-0025

東京都西多摩郡瑞穂町武蔵208
 大阪市淀川区東三国5-13-8-303
 名古屋市名東区上社3-609-3D

TEL 042-557-2331
 TEL 06-6393-8511
 TEL 052-709-5400

<http://www.jai.co.jp>
 FAX 042-557-1892
 FAX 06-6393-8525
 FAX 052-709-5403

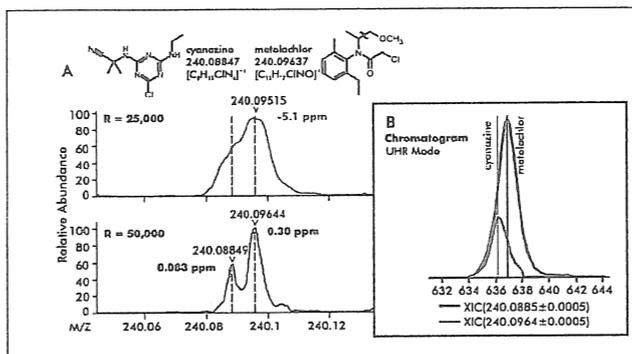
超高分解能GC-TOFMSで未知化合物を正確に定性！

■特長

- ・ 圧倒的な質量分解能と1 ppm以内の質量精度を持つ高速精密質量型GC-TOFMS

■Kinetic Algorithmic Data Acquisition System

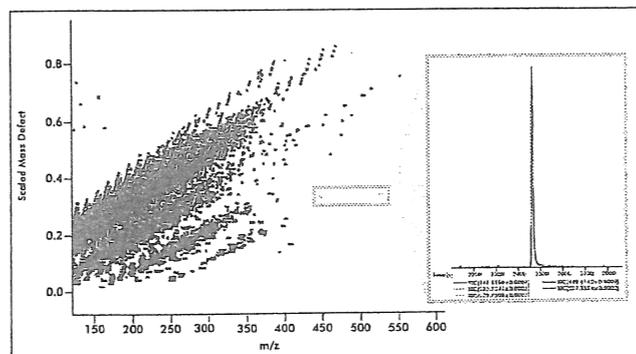
- ・ KADAS[®]の高度な情報処理能力により、データサイズの軽量化、高い質量精度と高分解能、高速データ取得のすべてが可能。



- ・ ノミナル質量が同一のイオンも分離します
- ・ 右記の例では、分解能 40,000以上が必要です

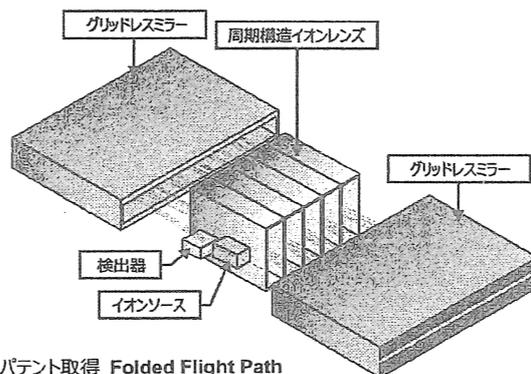
■Mass Defect Plotによる未知化合物の探索

- ・ Mass Defect Plotを使うことで容易にターゲットとする化合物を見つけることができます。Kendrickプロットやハロゲンプロットなど、Mass Defectのスケールは選択可能です。



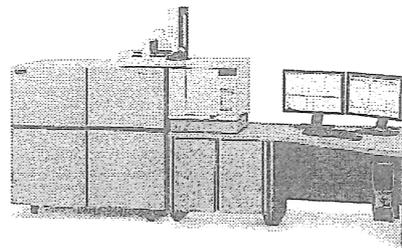
■Folded Flight Path[™]テクノロジー

- ・ FFP[™]テクノロジーによる飛行距離の延長は、質量分解能を大幅に向上
- ・ 50,000超の高分解能を実現
- ・ メンテナンスフリーイオン源



パテント取得 Folded Flight Path

質量分解能 (@m/z 219)	超高分解能モード	50,000 (飛行距離 40 m, 64リフレクション)
	高分解能モード	25,000 (飛行距離 20 m, 32リフレクション)
質量範囲 (m/z)	超高分解能モード	1 : 3 (例 100~300)
	高分解能モード	10~1,500
検出感度	高分解能モード測定 感度EI	1 pg OFN Height > 500 counts @m/z 271.9867
	高分解能モード測定 感度CI (オプション)	1 pg BZP Height > 500 counts @m/z 183.0804
スペクトル 記録速度	1~200スペクトル/秒	※全質量範囲
イオン検出 モード	正イオンモード	
リニアダイナ ミックレンジ	4桁以上	
質量精度	高分解能モード	≤1 ppm (RMS)
ソフトウェア システム環境	ChromaTOF [®] -HRT	装置制御、データ取得、処理、解析、 レポート生成
	Windows [®] 7 (64ビット)	
GCシステム	Agilent 7890シリーズ	



GC 研究懇談会 運営委員名簿

2016年11月11日現在

役員名	氏名	所属名
委員長	前田 恒昭	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
副委員長	代島 茂樹	アジレント・テクノロジー(株)
副委員長	和田 豊仁	(株)島津製作所
	秋山 賢一	東京工芸大学
新任	朝日 由貴子	(株)総合環境分析
書記	安藤 晶	ジーエルサイエンス(株)
	植田 郁生	山梨大学
HP	大川 真	(株)日立ハイテクサイエンス
	大橋 眞	トレイジャンサイエンティフィックジャパン(株)
	大森 啓	トレイジャンサイエンティフィックジャパン(株)
	岡野谷 和則	(株)伊藤園
会計	金子 広之	東京化成製造サービス(株)
	金丸 新	ケイサイエンス株式会社
新任	金井 良太	(株)MC エバテック、つくば分析センター
庶務・展示	神田 広興	ゲステル(株)
	岸本 徹	アサヒビール(株)
	杉田 和俊	麻布大学
	瀬戸 康雄	警察庁科学警察研究所
	園部 淳	(株)エア・リキード・ラボラトリーズ
	武守 佑典	(株)島津製作所
交代	土屋 文彦	サーモフィッシャーサイエンティフィック(株)
	中釜 達朗	日本大学
庶務・記念事業	中里 正光	ジーエルサイエンス(株)
	中村 貞夫	アジレント・テクノロジー(株)
	西島 功	日本電子(株)
	野口 政明	テクノインターナショナル(株)
	羽田 三奈子	アナリティクセンス(株)
	藤峰 慶徳	大塚製薬(株)
	藤本 一馬	(一財)化学物質評価研究機構
	本田 俊哉	(株)日立製作所
交代	松尾 俊介	(株)アイスティサイエンス
HP	山上 仰	西川計測(株)
新任	吉岡 浩実	RESTEK 日本支社
	鰐川 彰	アサヒビール(株)
	渡邊 卓朗	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
地方委員(東北)交代	渡辺 壺	フロンティア・ラボ(株)
地方委員(中部)	津田 孝雄	(有)ピコデバイス
顧問・地方委員(関西)	小村 啓	元(公財)サントリー生命科学財団
地方委員(関西)	藤村 耕治	信和化工(株)
地方委員(関西)	古川 雅直	(株)島津製作所
地方委員(関西)	古野 正浩	大阪大学大学院
地方委員(関西)	森川 正己	エスアンドエー・ラボ(株)
地方委員(九州)	門上 希和夫	北九州市立大学
地方委員(九州)	佐藤 博	長崎国際大学
最高顧問・信頼性委員長	保母 敏行	東京都立大学大学院
顧問・記念事業・アーカイブ	渡辺 征夫	元国立保健医療科学院
顧問・記念事業	竹内 正博	(有)GC 技術研究所
顧問	齋藤 壽	元(株)島津製作所

「社会の安全・安心を守るガスクロマトグラフィー」

— 薬物関連分析で活躍する GC、GC/MS —

(ガスクロマトグラフィー研究懇談会 第 348 回特別講演会 講演要旨集) 定価 2,000 円

2016 年 11 月 20 日 初版第 1 刷

編集兼発行人 公益社団法人 日本分析化学会

発行所 〒141-0031 東京都品川区西五反田 1-26-2

五反田サンハイツ 304 号

公益社団法人 日本分析化学会

電話：03-3490-3351 FAX：03-3490-3572

©2016, The Japan Society for Analytical Chemistry

本研究懇談会のホームページ(<http://www.jsac.or.jp/~gc/menu/solicitation.html>)では、研究会のご案内や入会などに関する情報がご覧いただけます。