


(様式14)

指導教員	
承認印	

学位（博士）論文要旨

論文提出者 氏名	朝倉 敬行
所属	一般財団法人東京顕微鏡院
論文題目	LC-MS/MSを定量手段とした食品中の残留化学物質等の分析法開発および公定法への適用に関する研究
論文要旨（2000字程度） <p>「食の安全と安心」は国民にとっての最大の関心事である。そこで、国は「食の安全と安心」を確保するために様々な食品衛生行政の施策を実施している。食品衛生の基本は食品衛生法に集約されており、具体的には農産物での農薬の残留基準、畜水産物での動物用医薬品の残留基準、一般食品の品質基準や食品添加物の使用基準、器具・容器包装での規格基準など様々な規格や基準が設定されている。大事なものはこれらが遵守されているかどうか、科学的に検証する方法があるかどうかということである。かつては分析機器の性能面で分析できるものには限りがあったが、近年の技術開発によってガスクロマトグラフ（GC）や高速液体クロマトグラフ（LC）が登場すると、かなりの部分が網羅されるようになったが、これらの機器では分析カラム内での化学物質の移動時間のみが判定の指標とされるため、精度的に十分とは言えなかった。その後、化学物質の分子構造が解析できる質量分析計（MS）がこれらの機器に組み合わせて使用されるようになると、分析の精度が格段に向上した。現在ではGC-MSやLC-MSが普遍的な機器となっているが、特にMSをタンデムに接続したMS/MSとの組み合わせが主流になりつつあり、分析法におけるこれらへの転換や新規開発が盛んに行われるようになってきた。本論文ではLC-MS/MSを用いて、鳥インフルエンザに対する抗ウイルス剤7種の同時分析法の開発、農薬のジニコナゾール及び動物用医薬品のジルパテロールの精度の良い分析法、アレルギー様食中毒の原因となるヒスタミン及び植物アルカロイドの一種トマチンの簡便で短時間に分析できる方法の開発について論じた。</p> <p>第1章では、鳥インフルエンザの予防薬として海外で使用されたこともあるアマンタジンをはじめ7種の抗ウイルス剤（アマンタジン、リマンタジン、アルビドール、ラニナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル）の分析法の確立について論じた。分析法の概要は、鶏組織およびその加工品中からメタノール-水（9：1）で抗ウイルス剤を抽出し、陰イオン及び陽イオン交換体ミニカラムを連結したタンデム型のミニカラムで精製した後、分離カラムにHILICと呼ばれる親水性相互作用を利用した新しいタイプのカラムを用いたLC-MS/MSで測定する方法である。鶏組織、鶏卵および焼き鳥、唐揚げなどの加工品に本分析法を適用して添加回収試験を行った結果、真度および併行精度ともに良好な結果であった。開発した</p>	

分析法を鶏の組織、鶏卵および焼き鳥や唐揚げなどの加工品の実態調査に適用したところ、抗ウイルス剤が検出されるものはなかった。本分析法では、分離カラムにHILICを用いることにより7種の抗ウイルス剤の同時分析が可能となり、また、精製過程において選択性の異なるミニカラムを連結することにより、食品由来の夾雑物の影響を小さくすることができ、鶏組織だけではなく加工品等にも適用することができることを確認した。

第2章では、わが国で登録されていないジニコナゾール及びジルパテロールの分析法の開発について論じた。ジニコナゾールはトリアゾール系の殺菌剤であり、海外での使用実績もあることから、農産物と畜水産物それぞれを対象とした分析法を開発した。分析法の概要は、農産物については、アセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶後、必要に応じてアセトニトリル/*n*-ヘキサン分配により脱脂し、フロリジルおよびグラファイトカーボンミニカラムによる精製を行い、LC-MS/MSにて測定する方法である。また、畜水産物については、アセトン-*n*-ヘキサン(1:2、v/v)混液で抽出し、アセトニトリル/*n*-ヘキサン分配で脱脂し(はちみつを除く)、フロリジルミニカラムで精製した後、LC-MS/MSにて測定する方法である。農産物および畜水産物計16食品に本分析法を適用して添加回収試験を行ったところ、真度および併行精度ともに良好な結果が得られた。

β 2アドレナリン作動薬である動物用医薬品のジルパテロールは、牛に与えることで、飼育効率や肉質の改善が図れると言われている。本研究では、試料から、*n*-ヘキサン存在下のアセトニトリルで抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲルミニカラム及び陰イオン交換体ミニカラムによる精製を行い、LC-MS/MSにて測定する方法である。畜産食品6食品に開発した試験法を適用して添加回収試験を行ったところ、真度および併行精度ともに良好な結果が得られた。両分析法の開発により水際での試験が可能となった。

第3章では、有害物質であるヒスタミン及びトマチンを対象とした分析法の開発について記述した。ヒスタミンは、水産食品に起因するアレルギー様食中毒の原因物質として知られている。本研究では、畜産物の飼育や魚の養殖に用いられる飼料中の魚粉に由来するヒスタミンの分析法を検討した。試料から5%トリクロロ酢酸を用いてヒスタミンを抽出し、弱陽イオン交換体ミニカラムを用いて精製を行い、LC-MS/MSを用いて測定する方法である。畜産や魚の養殖に用いられる11飼料にヒスタミンを添加して添加回収試験を行ったところ、真度および併行精度ともに良好な結果が得られた。本分析法は誘導体化の必要もなく、精度よく簡便に測定することが可能となった。

生鮮トマト中の苦み成分として食品メーカー等への苦情の原因となるトマチンの分析法を開発した。試料から1%酢酸を含むメタノールで抽出し、ポリマー系のOASIS HLBミニカラムで精製した後、LC-MS/MSにて測定する方法である。生鮮トマトおよびトマト加工品にトマチンを添加して、開発した試験法を適用したところ、真度および併行精度ともに良好な結果が得られた。また、生鮮トマトにトマチンを添加した後、加熱処理による影響を観察したところ、加熱によるトマチン量の顕著な変化は見られず、調理加工中でも熱安定性が高いことが明らかとなった。

これら作成した試験法の中で、ジニコナゾール、ジルパテロール及びヒスタミンの分析法は当該省庁の試験法審議会での評価を経て国の指定する基準分析法(公定法)に採用された。また、抗ウイルス剤の分析法は厚生労働科学研究への応募研究であり、将来公定法への採用が期待される。