



Title	ナノ材料を用いる薬毒物の光イオン化とその機構 [全文の要約]
Author(s)	浅野, 貴志
Citation	北海道大学. 博士(工学) 甲第13636号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/74076
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Takashi_Asano_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要約

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 浅野貴志

学位論文題名

ナノ材料を用いる薬毒物の光イオン化とその機構

(Photoionization of drug molecules and toxic substances using nanomaterials)

第1章 序論

レーザー脱離イオン化 (laser desorption/ionization : LDI) の技術が生まれたのは、1960年代のことである。当初 LDI の測定対象物は、低分子量の有機酸やレーザー光を吸収する有機化合物など限られた試料だけであった。しかし、1980年代後半に画期的な手法であるマトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (matrix-assisted laser desorption/ionization : MALDI) が誕生し、従来の方法ではイオン化が不可能であったタンパクなどの高分子化合物や難揮発性物質をソフトイオン化できるようになった。さらに飛行時間型質量分析計と組み合わせることにより分子量数十万という高質量領域までの質量測定が可能になり、特に生化学や医学の発展に大きく貢献することになった。しかし、この MALDI 法にも、低分子化合物に関しては有機マトリックス自体のピークが妨害となり、解析が困難であるという欠点がある。測定試料が脱離イオン化する際に大量のマトリックス分子も脱離イオン化し、同時に分解や多量体化も起こり、低分子領域にたくさんの妨害ピークが現れてしまうからである。その後、この問題を解決する1つの方法として、有機マトリックスを用いない表面支援レーザー脱離イオン化法 (surface-assisted laser desorption/ionization : SALDI) が生まれた。この方法を用いると、表面の試料分子だけが脱離イオン化され、質量スペクトルが非常にシンプルなものとなり、解析が容易である。本研究では、無機ナノ材料を用いた SALDI-MS により、法科学分野で測定対象となる低分子薬毒物の測定を試みた。SALDI-MS は前処理も非常に簡単で、測定時間も短いため、法科学分野に適した分析手法である。ナノ材料はその材質、大きさ、形状等が脱離イオン化の効率に大きな影響を与えられと考えられる。本研究においては、SALDI-MS により適したナノ材料について考察を行った。

また、SALDI-MS 自体は以前からさまざまな材料を用いて検討されてきているが、メカニズムに関する報告はあまりない。そこで本研究においては、SALDI のメカニズム解析のための実験もいくつか行った。レーザー脱離装置を用いて、市販の質量分析計では不可能な、脱離過程とイオン化過程を分けた実験を行い、それらの関係を明らかにすることも試みた。

第2章 シクロデキストリンマトリックスによる低分子薬毒物の MALDI-MS

従来の MALDI 法を改良し、新しいマトリックスを用いて低分子量の薬毒物の質量分析を試みた。シクロデキストリンと有機マトリックスを組み合わせ、シクロデキストリンの空孔にマトリックス分子を収めることでマトリックスの分解や多量体化を防いだ。この新規マ

トリックスを用いることにより、低分子領域に現れるマトリックス由来の夾雑ピークを効果的に除去することができた。フラグメントイオンやアルカリ金属イオン付加体のピークも観測されず、解析しやすい質量スペクトルを得ることが可能となり、低分子薬毒物の測定により適した手法を確立することができた。

第3章 各種チタニアナノ粒子による低分子薬毒物の SALDI-MS

様々な性状を持つ6種類の市販チタニアナノ粒子を用いて、低分子薬毒物の SALDI-MSを試みた。いずれのチタニアナノ粒子を用いた場合でも、メインピークとしてNaイオン付加体のピークを得ることができた。さらに、従来の有機マトリックスでは検出が困難なアスピリンやバルビタールといった薬物もNaイオン付加体として検出することが可能となった。

得られたマスペクトルのピーク強度を比較することにより、ピーク強度に影響を及ぼす要因を検討した。本研究で用いたチタニアナノ粒子は純度に差があり、その影響も無視はできないと思われるが、ルチル化率の影響は最も大きいと考えられ、次いで粒径の影響が大きいと考えられた。

第4章 チタニアナノ粒子を用いた SALDI 法によるアミノ酸の脱離イオン化効率

本章では、測定試料に着目し、20種類のアミノ酸をモデル分子として選び、測定試料の物性と脱離イオン化の効率の関係について実験・考察を行った。実験においては、第3章で用いたルチル化率の高いチタニアナノ粒子を用い、正イオンモードと負イオンモードの両方で測定を行った。

正イオンモードにおいては、ピーク強度はNaイオン親和力と正の相関があり、負イオンモードにおいては、ピーク強度は気相酸性度と正の相関が認められた。いずれのモードにおいても、疎水性度とピーク強度との間に相関は認められなかった。

アミノ酸の SALDI-MS のピーク強度は、試料基板からの脱離量よりもむしろ脱離後に気相中でイオン化される割合に依存していると考えられた。

第5章 レーザー脱離実験

5.1 白金ナノ粒子による脱離能力の調査

通常の質量分析装置ではなく、レーザー脱離装置を用いて、試料の中性脱離量の測定を試みた。質量分析計ではイオン化した試料しか観測できないが、レーザー脱離装置を用いることにより、試料板表面から中性脱離している分子を観測した。

本実験により、白金ナノ粒子による脱離能力を評価することができた。脱離能力はナノ粒子の形状に依存する。ニードル型の粒子は、球形の粒子よりも高い脱離能を示した。ニードル型の方がレーザーのエネルギーを効率的に集約し、瞬時に昇温し、試料分子を脱離させるのに有利に働くからであると考えられる。

また、本実験により、脱離能力のみをイオン化と切り離して評価することが可能になった。

この評価手法は、SALDI 材料の開発において有効であると言える。

5.2 チタニアナノ粒子を用いたレーザー脱離イオン化の機構解析

粒径や結晶構造等の異なる 6 種類のチタニアナノ粒子を用いてレーザー脱離実験と SALDI-MS を行い、脱離能力と SALDI 能力の関係について調査した。

これら 2 つの実験結果から、中性脱離量と SALDI-MS のピーク強度には、ほぼ直線関係が得られ、中性脱離量が多いほど SALDI のピーク強度が大きいという結果が得られた。すなわち、中性脱離量が多いものほど最終的にイオン化されるものも多く、SALDI-MS には有利である。いかに効率よくイオン化するかも重要であるが、SALDI-MS の場合、脱離量を増やすように設計するのがよいと考えられる。

第 6 章 結論

本研究では、MALDI の利点を活かしつつ、低分子領域の弱点を克服するためにナノ材料を用いた SALDI を行い、法科学分野で測定対象となる低分子薬毒物の質量分析を可能にした。また、SALDI のメカニズム解析のための実験を行い、測定試料分子の物性とピーク強度の関係や、中性脱離量とピーク強度の関係を調査した。さらに、ナノ粒子の形状がレーザー脱離に及ぼす影響についても実験的に明らかにした。