

## 法医学領域における法中毒学及び薬毒物検査の現状

日本の法医学領域における法中毒学及び薬毒物検査の現状に加えて、千葉大学法医学教育研究センター法中毒部門及び千葉大学大学院薬学研究院法中毒学研究室で実施している薬毒物検査を紹介する。加えて、死後に薬毒物の血中濃度を変化させる代表的な濃度変化メカニズム並びに最近の研究で見いだした新規の濃度変化メカニズムについて解説する。

山岸 由和, 永澤 明佳, 小椋 康光, 岩瀬 博太郎

### 1 はじめに

最近では法医学を題材にしたドラマが増えてきており、法医学が世間一般に知られてきている。ドラマ中では様々な死因でヒトが死亡している場面があり、薬毒物中毒が死因となる場面も描かれる。比較的速やかに薬毒物が特定されるが、実場面では捜査情報が乏しいなどで死因に関与したと考えられる薬毒物に関する情報がない場合、薬毒物を特定することは難しい。薬毒物の検査は法中毒学者によって実施される。法中毒学は薬学的、医学的、法的な立場で人々のあらゆる権利を守るために必要な研究分野である。本講義では日本の法医学領域における法中毒学及び薬毒物検査の現状に加えて千葉大学法医学教育研究センター法中毒部門及び薬学研究院法中毒学研究室で実施している薬毒物検査について紹介する。

### 2 法中毒学の歴史と最近の動き

明治26年(1893年)に東京帝国大学医科大学薬学科に生薬学、衛生裁判化学、薬化学の3講座が設置された。衛生裁判化学講座は東京帝国大学医科大学薬学科教授の丹波敬三が開講し、この衛生裁判化学講座が現在の法中毒学の基になっている。また、裁判医学講座は同時期に東京帝国大学医科大学法医学教室教授の片山國嘉が開講し、この裁判医学講座が改称され法医学講座となる。この当時は衛生裁判化学講座と法医学講座が連携して、薬物検査結果と解剖結果に基づく鑑定がなされ、死因の判定は大学内における医薬の分業・連携の上で実施されていた。しかしながら、現在では衛生裁判化学は衛生化学となり、公衆衛生学領域を含めて衛生薬学となったため、薬学部が鑑定に携わることは無くなり、法医学領域の一部として法中毒学部門が薬毒物検査を実施している。

近年、法中毒学に関連した二つの大きな動きがあった。一つ目の動きとして、2020年4月に死因究明等推進基本法が施行された。厚生労働省に設置された死因究明等推進本部で法医学における薬毒物検査の在り方を含めた今後の日本の死因究明の在り方が議論されている。二つ目の動きとして2021年4月に千葉大学大学院薬学研究院・薬学部において法中毒学研究室が新規に設置された。これにより、法医学における死因判定は大学内における医薬の分業・連携の上で再び実施でき、加えて法中毒学の後継者育成の推進が期待される。

### 3 法医学領域における薬毒物検査の現状

日本では警察が取り扱った死体の死因判定において、TriageDOA<sup>®</sup>、DRIVEN-FLOW<sup>®</sup>など簡易な薬物スクリーニング検査キットが頻繁に使用される。覚醒剤、麻薬、大麻、睡眠薬等の薬物は、これらのキットを使うことによりどこでも誰でも簡便に判定できる。一方で、治療域を超える摂取による医療用医薬品やOTC医薬品(大衆薬)の検出や定量、テトロドトキシンやトリカブトを含む自然毒等毒物の検出はできず、死因判定を目的とする検査としては不十分である。正確に死因を判定し、薬毒物がかかわる犯罪等の見逃しを防止するためには、定性及び定量可能な質量分析装置を用いた薬毒物検査を実施する必要がある。各大学の法医学教室は質量分析装置付きのガスクロマトグラフ装置あるいは液体クロマトグラフ装置を1, 2台有し、技術職員1名程度が薬毒物検査を実施しているところもあるが、薬物検査を実施していないところも多い。また東京都監察医務院は、質量分析装置を数台保有し、技術職員数名が薬物検査を担当している。各機関ともに死因判定のための薬毒物検査を実施するには人材及び機器が乏しい状況にあるが、残念ながらそれぞれの機関は相互に連携なく薬毒物検査を行っている現状である。一方で、法中毒学が進んでいるスウェーデンやオーストラリア等の法医学施設は多数の分析機器と人材を集約することで多数の試料及び多種

類の薬物に対応している。日本の薬毒物検査は諸外国に比べ未発達であり、諸外国の法医学施設を参考にしながら今後発展させる必要がある。

#### 4 薬毒物検査について

医師・錬金術師で「毒性学の父」と呼ばれるパラケルスス (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim-Paracelsus, 1493-1541) が「物質にはすべて毒性がある：毒性のないものはない。物質を毒にするのは量である」と提唱している。このことからわかるように特定の薬毒物を検出するだけでは中毒死の判断をすることはできず、薬毒物を特定しその薬毒物を定量することが重要である。千葉大学法医学教育研究センター法中毒部門及び薬学研究院法中毒学研究室 (以下、本学法中毒部門) では薬毒物検査、VOC (volatile organic compounds) 検査、アルコール検査、シアン検査を担っている。薬毒物検査には簡易な薬物スクリーニング検査キットを用いた薬毒物検査、質量分析装置を用いた薬物スクリーニング検査及び定量検査が含まれる。

##### 4.1 簡易薬物スクリーニング検査キット

簡易薬物スクリーニング検査キットは、救命救急の現場において意識障害のある患者に対し覚醒剤や大麻、睡眠薬などのいわゆる乱用薬物使用の有無を短時間で判定するために開発されたものである。検体として尿 (なければ代用検体として胸腔内液等) を用いる。代表的なものとして TriageDOA<sup>®</sup> (2020年12月販売中止)、DRIVEN-FLOW<sup>®</sup>などが用いられる。これらのキットはフェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール

酸類、三環系抗うつ剤などを特別な技術がなくとも検出することができる。しかしながら、偽陽性や定量性がないなど死因究明には得られる情報が足りない。代表的な偽陽性として腐敗アミンによる覚醒剤陽性が挙げられる。加えて、薬毒物が代謝物になると感度が低下することもあるため、解釈には注意が必要である。

##### 4.2 分析装置選択

薬毒物検査において特定の薬毒物を検出及び定量する場合、薬毒物の性質に合わせた適当な機器を選択することが重要である (図1)。本学法中毒部門では薬毒物検査には主に液体クロマトグラフ-タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS) を用いる。加えて近年、分析対象が不明でも精密質量から薬毒物を判断できる液体クロマトグラフ-四重極飛行時間型質量分析装置 (LC-QTOF-MS)、液体クロマトグラフ Orbitrap 質量分析装置 (LC-Orbitrap-MS) で検査している。しかしながら、各薬毒物の性質はさまざまであり、薬毒物検査には一つの液体クロマトグラフ質量分析装置だけでなく検査原理が異なる多種類の質量分析装置も必要であると考えられる。例えば、シナーの成分であるキシレンなどの揮発性化合物を検査したい場合、揮発成分の検査が得意なガスクロマトグラフ-質量分析装置 (GC-MS) やガスクロマトグラフ-水素炎イオン化検出器 (GC-FID) を用いる。エチレングリコールや重合剤のモノマーなどの工業製品を検査したい場合、LC-QTOF-MS が苦手としている  $m/z$  200 以下の化合物が対象となることが多く、 $m/z$  200 以下の化合物に関しては  $m/z$  が小さいほど分解能が上がる LC-Orbitrap-MS が適している。



図1 本学法中毒部門で使用している機器  
\* : 主に定性分析に使用, \*\* : 主に定量分析に使用

### 4・3 液体クロマトグラフ質量分析装置を用いた薬毒物スクリーニング検査

本学法中毒部門では捜査情報や解剖結果などを考慮にいたした上で、対象薬毒物のスクリーニングを2段階で実施している。1次スクリーニングはLC-MS/MSを用いた約270種類の医薬品や違法薬物、2次スクリーニングはLC-QTOF-MSを用いた約3000成分の乱用薬物、医薬品、農薬、代謝物及び自然毒のライブラリーを用いた non-target スクリーニングをしている。最近では自殺や犯罪に使用される薬毒物が多様化しているのを踏まえ、LC-Orbitrap-MSを用いた約19000成分を対象とした non-target スクリーニングも検討し始めている(表1)。

LC-MS/MSを用いた薬毒物検査ではターゲットの薬物を定めた multiple reaction monitoring (MRM) 測定を、LC-QTOF-MS及びLC-Orbitrap-MSを用いた薬毒物検査ではターゲットを決めず、すべてのデータを取得し化合物ライブラリーと照合する non-target スクリーニングを実施している。本学法中毒部門では絶えず分析法の開

発・改良を実施している。薬毒物に対応した分析条件や化合物ライブラリーはメーカーで法中毒学によく検出される化合物にフォーカスしたものが提供されているかもしくは購入することが可能である。装置の状態によって得られる情報が異なるため、MS条件(コリジョンエネルギー等)を変化させるなどさまざまな分析条件で測定された化合物ライブラリーであると望ましい。化合物ライブラリーは各社で薬毒物の数および種類が異なる場合があるので注意が必要である。

#### 4・3・1 検体の種類とLC-MS用前処理

薬毒物スクリーニング検体の種類としては心臓血及び尿をルーティン分析の検体として、採取困難であれば胸腔内液、脂肪、胆汁、<sup>だいたい</sup>大腿筋、肝臓、大腿骨や頭蓋骨から薬毒物を抽出し、薬毒物スクリーニング検査を実施する。捜査情報を考慮し解剖医と連携して必要な検体を採取することが重要であり、基本的に検体があれば全例薬毒物スクリーニング検査を実施する。血液以外の検体を検査したほうがよい例として、プロポフォール等の脂溶性の高い薬物は血液中より脂肪中に多く存在していることがあるため、脂肪を採取しておくことが望ましい。

解剖検体は何の薬毒物が含まれているか、濃度がどの程度か不明な場合がほとんどである。そのため前処理はできる限り簡便で、多くの薬毒物が抽出される方法が望ましい。本学法中毒部門では血液及び尿などの液体検体に対しては主に検体量に4倍量のアセトニトリルでタンパク質を除去するアセトニトリル抽出をしている。この方法ではほとんどの薬毒物が抽出されると予想されるが、検体が精製されていないため機器を汚染するなど負担をかけることがある。一方、QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe) 法は脂質成分等を除去でき、薬毒物を精製もできるため使用している機関が

表1 本学法中毒部門における分析装置別薬毒物分析対象

機種	分析対象	化合物数
LC-MS/MS	主に乱用薬物・医薬品	270
LC-QTOF-MS	乱用薬物・医薬品・農薬・代謝物・自然毒	約3000
LC-Orbitrap-MS	乱用薬物・医薬品・農薬・代謝物・自然毒・工業製品	約19000
GC-MS	揮発性化合物	約20
GC-FID	エタノール、アセトン、 <i>n</i> -プロパノール、 <i>tert</i> -ブタノール	4
HPLC-FLD	シアン、チオシアン酸	2

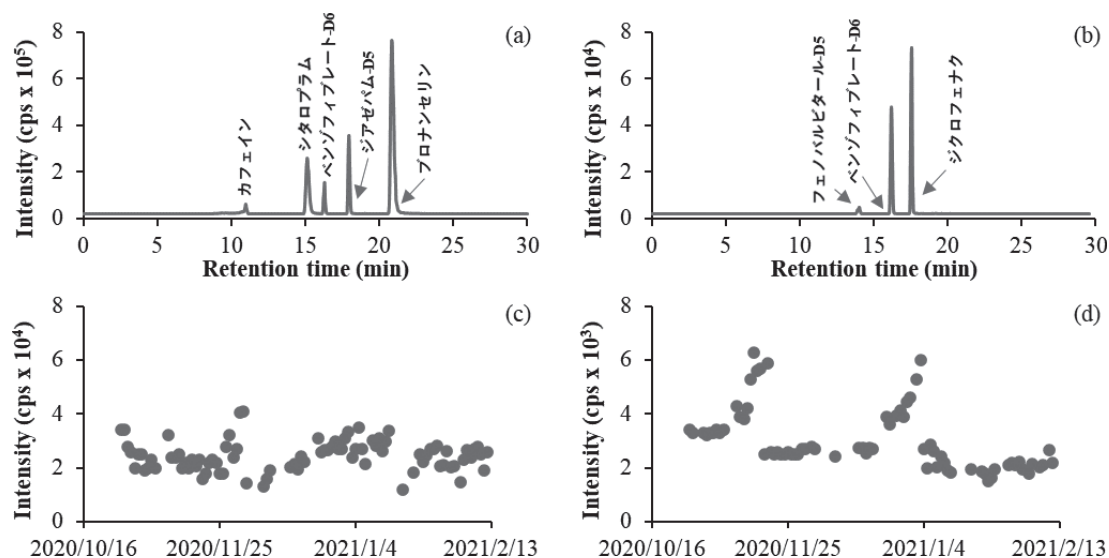


図2 SST溶液による機器コンディション確認と感度の日間変動。

(a) Positive modeにおける機器コンディション確認、(b) Negative modeにおける機器コンディション確認、(c) カフェインの感度の日間変動、(d) フェノバルピターール-D5の感度の日間変動。



多いが、担体によっては特定の薬毒物を強く吸着してしまうため、使用する前に検査したい薬物に合わせて QuEChERS 法の前処理条件を検討する必要がある。

#### 4・3・2 LC-MS/MS のバリデーション

本学法中毒部門では、事前に測定したデータを用いて薬毒物ごとに検量線を作成しておき、当日測定で得られたデータから簡易的に薬毒物の定量値を出している。事前に作成した検量線を用いるため、装置のコンディションが常に一定であることが必要である。しかしながら、質量分析装置での測定は日々測定感度等のコンディションが大きく変化しており、検出下限や MS/MS のフラグメントパターン等が変わることがある。そのため、複数の標準品を用いて日々機器の状態を把握する system suitability test (SST) を実施している (図 2)。本学法中毒部門では、SST にジアゼパム-D5、カフェイン、シタロプラム、ベンゾフィブレート-D6、プロナンセリン、フェノバルビタール-D5、ジクロフェナクの溶液を用いている。確認する装置コンディションの内容としては各標準品の感度、保持時間 (retention time, RT)、ピーク形状、MS/MS スペクトラム等である。この確認内容で前日から二割程度の変化がみられた場合、MS の洗浄、カラム、ガードカラム及び消耗品の交換、さらに MS の装置パラメーターの変更等を実施し、基準としているコンディションに戻している。

#### 4・3・3 LC-MS/MS 及び LC-TOF-MS, LC-Orbitrap-MS の解析

MRM 測定した場合、特定の RT にピークがあるかどうかで薬毒物があるか判断する。ソフトウェアにてオートでピークをピッキングするとわずかな RT のずれやピーク形状の違いによって拾われないことがあるため、必ず目視にて検査結果を確認することが推奨される。加えて、MRM 条件を二つ以上でデータを取得し、ピークの有無のみで薬毒物を判断する場合、死後変化している検体では偽陽性となる可能性がある。そのため、MS/MS スペクトラムを MRM と同時に取得し、MS/MS スペクトラムも考慮した上で判断することが望ましい。MS/MS スペクトラムは化合物ライブラリーに登録されているデータを参考にすることが多いが、取得される MS/MS スペクトラムは同じ測定条件でも装置間で微妙に異なるため、必要に応じて目的の薬毒物標品を購入し、事前に測定しておく と解析の精度は上がる。

ライブラリー検索を実施する場合は、特定のしきい値を決めてすべてのデータとライブラリーを比較し薬毒物を検出する。この際、精密質量にズレがあると薬毒物候補がはじかれてしまうため、事前に必ずキャリブレーションを行い、出力される  $m/z$  値を補正する。加えて、安定したデータを取得するために装置に風が当たらないようにすることや部屋の温度を一定とするなど実験環境を一定にする対応が必要である。

#### 4・4 アルコール分析

検体として血液あるいは尿を用い、ヘッドスペースバイアルに一定量封入する。測定はヘッドスペースオートサンプラーの付いたガスクロマトグラフ-水素炎イオン化検出器 (gas chromatograph-flame ionization detector, GC-FID) を用いる。測定対象として、エタノールに加えて、アセトン、*n*-プロパノール、*tert*-ブタノール (内部標準) を測定する。エタノールを摂取していなくても、エタノールは死後にバクテリア等により *n*-プロパノールとともに産生されることが知られているので、エタノールの死後産生を裏付けるため *n*-プロパノールの測定が行われる。しかし、エタノールとともに *n*-プロパノールを産生しないバクテリアも存在しているためエタノールの死後産生の解釈には注意が必要である。また、近年ではエタノールのグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体が生前のアルコール摂取のバイオマーカーとして利用されている。

#### 4・5 シアン化物分析

検体として血液を用いる。シアン対応の北川式検知管は簡便ではあるが、感度が機器分析に比べて悪く、また、偽陽性を呈する可能性がある。本学法中毒部門では、血液を酸性にしてシアン化水素として揮発させた後、水酸化ナトリウム水溶液にシアン化物イオンとしてトラップし、その溶液を測定サンプルとする。測定には液体クロマトグラフ-蛍光検出器 (HPLC-FLD) を用いる。シアン化物イオンを HPLC カラムで分離後、ポストカラム法で誘導体化し、蛍光検出器で検出する。検出感度は 1 ng/mL 以上となっており、シアン化物イオンに対応した北川式検知管に比べて高い感度及び選択性を有する。シアン化物イオンは健康人の血液中に一定濃度存在しており、一般的に血中シアン化物イオン濃度は喫煙者に高い。シアン化物イオンが検出されたからといって必ずしも事件性があるとは限らない。火災の事例の場合、壁材等が燃焼されることによってシアン化合物が発生し、シアン中毒になることがある。

## 5 薬物検査結果データベース及び統計

本学法中毒部門では薬物検査結果のデータベースを作っている。表 2 に過去 4 年間の解剖で得られた心臓血より検出された薬物 Top10 を示す。これらの情報は千葉大学法医学教育研究センターの HP に公開している。どのような薬物が検出されたか公開している機関は少なく、解剖に付されるご遺体に都道府県ごとの差があるためバイアスがかかっている可能性はあるが、投薬または薬物乱用の流行を反映していると考えている。

検出された薬物として高血圧症治療薬のアムロジピン、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェンが毎年のように最上位にくる。メタンフェタミンやアンフェタミンは千葉

表2 解剖で得られた心臓血より検出された薬毒物 Top10 (年別)

2017	2018	2019	2020
1. アムロジピン	1. アセトアミノフェン	1. アセトアミノフェン	1. アセトアミノフェン
2. アセトアミノフェン	2. アムロジピン	1. アムロジピン	2. 7-アミノフルニトラゼパム
3. エフェドリン	3. ジフェンヒドラミン	3. クロルフェニラミン	3. アンフェタミン
4. メチルエフェドリン	4. クロルフェニラミン	4. 7-アミノフルニトラゼパム	3. ジフェンヒドラミン
4. サリチル酸	5. メタンフェタミン	4. エフェドリン	3. メタンフェタミン
4. クロルフェニラミン	6. エフェドリン	4. メチルエフェドリン	6. アムロジピン
4. アンフェタミン	7. 7-アミノフルニトラゼパム	4. サリチル酸	7. ケトプロフェン
4. メタンフェタミン	7. アンフェタミン	8. ジフェンヒドラミン	8. 7-アミノニトラゼパム
9. 7-アミノフルニトラゼパム	7. サリチル酸	8. ケトプロフェン	8. サリチル酸
9. ジフェンヒドラミン	10. ケトプロフェン	8. メトホルミン	8. ゴルピデム

県において警察が簡易薬毒物キットにおける覚醒剤陽性反応を解剖実施の決定材料にしているため、解剖にくる頻度が高く、このようなバイアスのために上位に来ていると考えられる。2020年に10位にランクインしたゾルピデムは非ベンゾジアゼピンの睡眠薬であり、最近処方されることが増えてきており、解剖検体で検出される薬物も流行を反映していると考えられる。ジフェンヒドラミンは睡眠改善薬で、簡単にドラッグストアで購入でき、睡眠薬と思い込んで服用することから練炭自殺した事例から検出されることが多い。薬物検査結果の統計を解析することでジフェンヒドラミンのように自殺で使用する薬物を明らかにでき、購入制限などで薬による自殺を予防できる可能性がある。

## 6 法中毒学の課題と最新の研究

### 6・1 法中毒学の課題

法中毒学における最も重要な検体は血液であり、中毒死の判断には薬毒物の血中濃度が重要となってくる。しかしながら、生前の薬物動態は停止しているものの、死後時間が経過した血液では生前では考えられないような濃度変化が起こっていることがある。図3に示すように代表的な濃度変化として死後の再分布があげられる。死後の再分布は薬物を高濃度含有した胃などの臓器から薬物がしみだして血液に流入することで起こる。他の死後変化として、バクテリアや血液中のエステラーゼによる死後分解があげられる。生前と違い血液中でバクテリ

### 死後濃度変化メカニズム

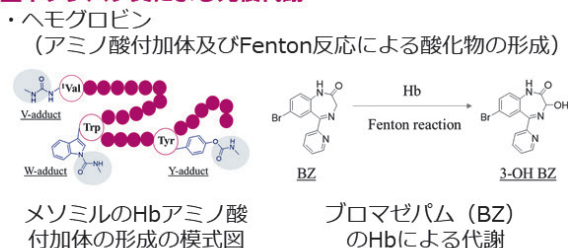
#### 今まで

- ✓ 死後の再分布
- ✓ 死後分解
  - ・血中エステラーゼ
  - ・バクテリア

#### 最近の研究成果を踏まえて

- ✓ 死後の再分布
- ✓ 死後分解
  - ・血中エステラーゼ
  - ・バクテリア

#### ✓ 血中タンパク質による死後代謝



#### ・ヒト血清アルブミン (アミノ酸付加体の形成)

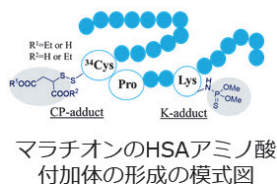


図3 死後濃度変化メカニズムの今までと最近の研究成果を踏まえて

アが繁殖し、薬毒物を分解する。生前より残存していた血液中のエステラーゼが死後に薬毒物と反応する。このように死後にはさまざまな要因によって濃度変化がおり、死後直後の薬毒物の血中濃度がわからなくなることが一番の課題である。

## 6・2 代表的な濃度変化メカニズムに関する研究

### 6・2・1 薬毒物の死後再分布のメカニズム解析

LC-MS/MS を用いた死後検体の薬毒物スクリーニング検査にて、アルツハイマー治療薬であるドネペジル及びメマンチンが過量服用の形跡がない多くの事例から致死域の血中濃度で検出されることを見いだした<sup>1)2)</sup>。ドネペジルに関しては、ラットにドネペジルを投与、死後に経時的に各臓器の薬毒物濃度を測定し、死後にドネペジルの血中濃度が上昇するメカニズムを解析した。結果、死後変化により pH が下がることで生前に肺に蓄積していたドネペジルが結合していたタンパク質より解離し、血液中に拡散することで、死後のドネペジルの血中濃度を大きく上昇させることを明らかにした<sup>3)</sup>。

## 6・3 最近の研究成果

上述の死後の再分布やエステラーゼ、バクテリアによる死後分解が死後の薬毒物の血中濃度を変化させる要因と考えられてきた。近年、本学法中毒部門ではヘモグロビンとアルブミンが死後の薬毒物の血中濃度低下に寄与していることを見いだした。これらのタンパク質は血中に豊富に存在しており、誰しもが保有しているため死後直後の薬毒物濃度変化の主たる原因と考えられる。

### 6・3・1 ヘモグロビン (Hb)

Hb は赤血球中に豊富に含まれるタンパク質で酸素の輸送を行う。生前では赤血球内部に Hb は存在しているが、死後では溶血に伴い赤血球から Hb が放出される。生前では Hb と相互作用しない薬毒物も死後では相互作用する可能性があり、死後特有の反応が起こる。Hb とメソミルの相互作用及び Hb とプロマゼパムの相互作用の二つを紹介する。

#### 6・3・1・1 アミノ酸付加体形成

カーバメート農薬であるメソミルは世界中で販売されている殺虫剤である。日本において農薬自殺や偶発的な曝露の死において 3 番目に頻繁に用いられる農薬で、死体血においてメソミルの血中濃度が予想された濃度より低いもしくは検出できないことが報告されている。血液を血漿、血球、血球成分、赤血球膜、アルブミン、Hb、その他の成分に分画し、各画分にメソミルを添加したときのその濃度変化を検討することで、Hb によって特異的に濃度減少することを見いだした。その濃度変化メカニズムはアミノ酸付加体の形成であり、Hb 中のトリプトファン (W)、チロシン (Y)、バリン (V) にメソミルのカルバモイル基が結合する<sup>4)</sup>。また、メソミ

ル濃度依存的に Hb 中にアミノ酸付加体を生成することから、このアミノ酸付加体生成量からメソミルの血中濃度を算出する方法を見いだした。上で述べたようにメソミル中毒死の事例では血中においてメソミルが検出されないことが多々ある。アミノ酸付加体生成量からメソミルの血中濃度を算出する方法を用いると死後直後のメソミルの血中濃度が算出でき、メソミル中毒死を判断できる。また、メソミルと Hb の相互作用は生前では報告されなく、死後に溶血することで赤血球から Hb が放出されることにより起こる死後特有の反応であると考えられる。

#### 6・3・1・2 Fenton 反応による死後薬毒物代謝

Hb は分子内に二価の鉄を四つ保有している。この二価の鉄が死後に Fenton 反応を介して、活性酸素種を発生させることを見いだした。生前の血漿中では、鉄はトランスフェリンに結合しているため、三価が主であり Fenton 反応は起こらないが、死後では溶血することで赤血球から Hb が放出され、それに含まれる二価の鉄が血漿中に供給されることで Fenton 反応が起こることが明らかになった。この反応で生成した活性酸素種により、大半のベンゾジアゼピン系睡眠薬が酸化されることを見いだした。ベンゾジアゼピン系睡眠薬は共通の構造を持っているが、特にプロマゼパムの酸化は早く、酸化体である 3-水酸化プロマゼパムに変換された。プロマゼパム中毒検体を用いた検討では死後経過時間と 3-水酸化プロマゼパムの生成量には正の相関がみられ、死後経過時間とともに 3-水酸化プロマゼパムが生成されることが明らかとなった<sup>5)</sup>。このことから 3-水酸化プロマゼパムは死後直後のプロマゼパムの血中濃度を推定するバイオマーカーとして使用できる可能性を見いだした。法中毒学では薬毒物そのものの濃度で中毒死かどうかを判断することが多く、死後に産生される代謝物まで加味した判断はできておらず、本研究は死後に産生される代謝物も定量して、中毒死を判断する材料に加えた方がよいことを示している。

#### 6・3・2 ヒト血清アルブミン (HSA)

アルブミンは血液中に豊富に含まれる輸送タンパク質で、エステラーゼ活性を持つ。また、化学兵器や農薬の有機リン化合物とアミノ酸付加体を形成することが知られている。マラチオンと HSA のアミノ酸付加体形成を紹介する。

##### 6・3・2・1 アミノ酸付加体形成

有機リン農薬であるマラチオンは世界中で販売されている殺虫剤である。日本において農薬自殺や偶発的な曝露の死において 5 番目に頻繁に用いられる農薬である。事例によっては死体血においてマラチオンを検出できないことが報告されている。近年、HSA によってマラチオン濃度が減少することを見いだした。その濃度減少メカニズムは HSA 中にアミノ酸付加体が形成されること



であり、リシン (K) にマラチオンのリン酸部位が、システイン (C) にマラチオンのエステル部位が結合するということが、質量分析法により確かめられた<sup>6)</sup>。また、マラチオン濃度依存的に HSA 中にアミノ酸付加体を生成することから、このアミノ酸付加体生成量からマラチオンの血中濃度を算出する評価法を見いだした。上で述べたようにマラチオン中毒死の事例では血中においてマラチオンが検出されないことが多々ある。アミノ酸付加体生成量からマラチオンの血中濃度を算出する方法を用いると死後直後のマラチオンの血中濃度が算出でき、マラチオン中毒死を見逃さずにすむ。また、生前のマラチオンの分解は肝臓中でのカルボキシエステラーゼによる分解が主で、HSA 中のアミノ酸との付加体形成は報告がないことから、後者は生前ではマイナーな反応であると考えられた。HSA 中のアミノ酸との付加体形成は、死後に血流がないため薬毒物が移送されず、血液中に豊富に存在している HSA と反応する死後特有の反応であると考えられた。

## 7 おわりに

日本の法医学領域における法中毒学及び薬毒物検査の現状に加えて、千葉大学法医学教育研究センター法中毒部門及び千葉大学大学院薬学研究院法中毒学研究室で実施している薬毒物検査を紹介した。ドラマでは薬毒物検査は一日もかからず結果がでてくるイメージがあり、死因に関与した薬毒物を速やかに明らかにしているが、人材不足もあり紹介したさまざまな機器を用いても現実的には難しい。また、死因に関与している薬毒物そのものが検出できればよいが死後に薬毒物の血中濃度が変化している場合もあるため、さらなる研究が必要な場合が多い。研究、後継者育成等の課題が山積な法中毒学であるが、本講義で法中毒学に興味を持っていただけた方がいたら幸いである。

## 文 献

- 1) S. Nagasawa, S. Torimitsu, F. Chiba, Y. Kubo, D. Yajima, H. Iwase : *Forensic Sci. Int.*, **251**, 132 (2015).
- 2) S. Nagasawa, D. Yajima, S. Torimitsu, F. Chiba, H. Iwase : *Forensic Sci. Int.*, **257**, 12 (2015).
- 3) S. Nagasawa, N. Katagiri, A. Nara, F. Chiba, Y. Kubo, S.

Torimitsu, D. Yajima, M. Akutsu, H. Iwase : *Forensic Sci. Int.*, **266**, 1 (2016).

- 4) Y. Yamagishi, H. Iwase, Y. Ogra : *Chem. Res. Toxicol.*, **34**, 161 (2021).
- 5) Y. Yamagishi, H. Iwase, Y. Ogra : *Fundam. Toxicol. Sci.*, **8**, 61 (2021).
- 6) Y. Yamagishi, H. Iwase, Y. Ogra : *Sci. Rep.*, **11**, 11573 (2021).



山岸由和 (Yoshikazu YAMAGISHI)

千葉大学大学院医学研究院附属法医学教育研究センター (〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1)。千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了。博士 (薬科学)。第一種放射線取扱主任者。《現在の研究テーマ》薬毒物中毒マーカーの探索及び同位体を用いた薬物分析法の開発。《趣味》漫画収集。

E-mail : yamagishiyo@chiba-u.jp



永澤明佳 (Sayaka NAGASAWA)

千葉大学大学院医学研究院。千葉大学大学院薬学研究院 (〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1)。千葉大学大学院医学薬学府博士課程修了。博士 (医学)。薬剤師。《現在の研究テーマ》薬物死後再分布のメカニズム解析。《主な著書》“隠された真相を暴け クイズなるほど the 法医学”。(金芳堂)。《趣味》映画鑑賞。

E-mail : nagasawa.s@chiba-u.jp



小椋康光 (Yasumitsu OGRA)

千葉大学大学院薬学研究院 (〒260-8675 千葉県中央区亥鼻 1-8-1)。千葉大学大学院薬学研究院科博士後期課程修了。博士 (薬学)。薬剤師。《現在の研究テーマ》メタロキス解析及び災害関連死メタボロミクス解析。《主な著書》“衛生試験法・注解 2020”。(金原出版株式会社)。《趣味》バイク。

E-mail : ogra@chiba-u.jp



岩瀬博太郎 (Hirotarō IWASE)

千葉大学大学院医学研究院 (〒260-8670 千葉県中央区亥鼻 1-8-1)。東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。博士 (医学)。医師。法医学会法医指導医。《現在の研究テーマ》法医病理学。法医学画像診断学。《主な著書》“死体は今日も泣いている”(光文社)。《趣味》野球観戦。

E-mail : iwase@faculty.chiba-u.jp