

## 平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成24年 4月 24日現在

<b>研究代表者 氏名</b>	原口 紘丞	<b>所属研究機関・ 部局・職</b>	名古屋大学・大学院工学研究科・教授
<b>研究課題名</b>	新学問領域「メタロミクス(Metallomics)」の創成		
<b>課題番号</b>	16002009		
<b>研究組織 (研究期間終了時)</b>	研究代表者 原口 紘丞（名古屋大学・大学院工学研究科・教授） 研究分担者 藤森 英治（名古屋大学・大学院工学研究科・助手） 長谷川 拓也（名古屋大学・大学院工学研究科・助手）		

### 【補助金交付額】

年度	直接経費
平成16年度	93,100 千円
平成17年度	38,400 千円
平成18年度	9,100 千円
総計	140,600 千円

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

2004年に”Metalloomics as Integrated Biometal Science”と題する論文を英国王立化学会が刊行する Journal of Analytical Atomic Spectrometry 誌に発表し、生体金属総合科学としてメタロミクスを提唱した。この提唱と同時に特別推進研究に「新学問領域「メタロミクス (Metalloomics) の創成」という研究課題で採択され、新学問領域の創成と研究領域の開拓・構築を推進してきた。その結果、特別推進研究期間の3年間、及びその後5年間でメタロミクスは国内のみならず、国際的にも注目され、新学問領域として認知され、着実に発展してきた。

ただし、特別推進研究終了と同時に、研究代表者の原口は名古屋大学を定年退職し、その後は研究職に就いていないので直接研究を推進する立場になかった。そこで、研究に関しては名古屋大学、(独)産業技術総合研究所の研究者との共同研究に参与して、論文発表を行ったが、過去5年間はメタロミクスの学問・研究領域の構築とその国際的な展開に重点をおいた活動を行ってきた。国際的な展開に関しては「2. (1) 学界への貢献の状況」にまとめるので、ここでは研究の概要について記述する。

上記の研究機関との共同研究では、メタロミクス提唱の基盤となった ICP-AES (誘導結合プラズマ発光分析法)、ICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析法) などのプラズマ分光分析法による高感度・多元素分析法を用いる生物試料、地球化学試料 (バイカル湖水、海水、大気浮遊粒子状物質など) の応用分析を行ってきた。これらの分析では、原口が提唱する「拡張元素普存説 (ヒトを含むすべての生物や地球構成物質である岩石・鉱物・水などの地球上のすべての物質にはすべての元素が存在する)」を証明することを目的として、「全元素分析 (安定同位体の78元素が目標)」を志向する分析法の開発を進めている。その中で、バイカル湖水についてキレート樹脂充填ミニカラムを開発し、キレート樹脂濃縮のみ、並びにランタン共沈併用キレート樹脂濃縮によってバイカル湖水について56元素、海水について約65元素の定量を可能にした。また、これらの方法を用いて天然水試料中の全希土類元素14元素の自動分析法を開発した。これらの海水試料分析法は、海底の熱水鉱床の生成機能の解明、資源探査のために東京大学大学院理学系研究科の浦辺徹郎教授の研究グループからの研究協力要請があり、(独)産業技術総合研究所・計測標準研究部門の千葉光一氏の研究グループとの間で共同研究が開始されている。

全元素分析の第2の目標である「細胞小宇宙説 (生物細胞1個にもすべての元素が存在する)」の実証研究については、特別推進研究の実施期間から研究を進めてきた。研究対象としては生物卵細胞であるイクラ (鮭の卵) を取り上げ、従来約70元素の定量・検出を可能にしてきたが、その後この研究は名古屋大学エコトピア科学研究所の梅村知也准教授の研究グループに引き継がれ、研究が進められている。その結果、現在までにイクラ中の全元素 (78元素) の定量・検出を可能にしている。この結果は、IUPAC 刊行の Pure and Applied Chemistry 誌に論文として発表した。さらに、上記のイクラに関する研究の発展的な研究として梅村准教授の研究グループは、鮭の卵細胞の孵化から稚魚、成熟個体に至る個体発生分化の過程の追跡研究を行い、多元素分析のデータから個体発生における金属元素の分配と機能発現に関する興味ある知見を得つつある。

細胞小宇宙説の関連研究として、将来のヒト細胞への応用研究を実施するために、ICP-MS による細胞直接導入-多元素同時測定用の試料導入系システムの開発が (独) 産業技術総合研究所、東京工業大学の研究グループによって行われている。現状では酵母細胞などの微小サイズの細胞を測定対象として、多くの元素について検出限界  $10^{-18}$  g/g レベルの超高感度分析が実現されている。

金属元素の生体中での生理機能発現または毒性発現は、その存在状態 (化学種) に大きく依存する。このような存在状態に関する研究は、化学形態別分析 (chemical speciation) と呼ばれ、分析化学における先端研究として推進されている。研究代表者の原口は1990年代初頭から化学形態別分析法に開発研究に取り組み、多くの研究成果を発表して、世界的にも高い評価を受けてきた。特別推進研究においても主要な研究課題としてヒ素、セレン、水銀などについて成果を発表してきた。そのような研究の成果が認められ、2011年香港大学の Hongzhe Sun 教授が編集して Wiley 社から刊行された参考図書”Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth”の分担執筆者として参加し、第4章”Metalloomics Research Related to Arsenic”を執筆した。内容は、化学形態別分析による生体中のヒ素の機能解明と、バングラデッシュなどの東南アジアで問題になっている飲料水のヒ素汚染に関するレビューである。

研究のまとめとして大きな成果は、2010年 IUPAC からの Technical Report を Pure and Applied Chemistry 誌に発表したことである。“metalloomics”に関する調査研究プロジェクトが IUPAC 事業 (2006年~2009年) として承認され、その成果は IUPAC Technical Report ”Metalloomics: Guidelines for terminology and critical evaluation of analytical chemistry approaches (IUPAC Technical Report), Project 2006-037-1-500”として報告された。研究代表者の原口もこの報告の作成に参加したが、この Technical Report の公表は”metalloomics”が化学用語として、また学問領域として世界的に認証されたことを示すもので、その意義は極めて大きい。

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

### 1) 論文・総説・著書等発表

1. Vertical Distribution of Lead in Lake Baikal Water Measured by ID-ICP-MS. Y. Zhu, D. Rahmi, T. Umemura, H. Haraguchi, K. Chiba: *J. Nucl. Sci. Technol.*, **Supplement 6**, 65-68 (2008).
2. An *in-syringe* La-coprecipitation Method for the Preconcentration of Oxo-anion Forming Elements in Seawater prior to an ICP-MS Measurement. D. Rahmi, Y. Zhu, E. Fujimori, T. Hasegawa, T. Umemura, S. Konagaya, H. Haraguchi: *Anal. Sci.*, **24**(9), 1189-1192 (2008).
3. Determination of 56 Elements in Lake Baikal Water by High Resolution ICP-MS with Aid of a Tandem Preconcentration Method. D. Rahmi, Y. Zhu, T. Umemura, H. Haraguchi, A. Itoh, K. Chiba: *Anal. Sci.*, **24** (11), 1513-1517 (2008).
4. Editorial Preface – Papers Based on Presentations at the International Symposium on Metallomics 2007 (ISM 2007), 28 November-1 December 2007, Nagoya, Japan. H. Haraguchi: *Pure Appl. Chem.*, **80**(12), iv-iv (2008).
5. Metallomics Study on All-Elements Analysis of Salmon Egg Cell and Fractionation Analysis of Metals in Cell Cytoplasm. H. Haraguchi, A. Ishii, T. Hasegawa, H. Matsuura, T. Umemura: *Pure Appl. Chem.*, **80**(12), 2595-2608 (2008).
6. Determination and Size-Fractional Distribution of the Elements in Galic. Y. Zhu, K. Inagaki, H. Haraguchi, K. Chiba: *Anal. Sci.*, **25**(1), 137-140 (2009).
7. Determination of REEs in Seawater by ICP-MS after On-line Preconcentration Using a Syringe-driven Chelating Column. Y. Zhu, T. Umemura, H. Haraguchi, K. Inagaki, Koichi Chiba: *Talanta*, **78**(3), 891-895 (2009).
8. Metallomics: Guidelines for Terminology and Critical Evaluation of Analytical Chemistry Approaches (IUPAC Technical Report), Project 2006-037-1-500). R. Lobinski, J. Sabine Becker, H. Haraguchi, B. Sarkar: *Pure Appl. Chem.*, **82**(2), 493-504 (2010).
9. On-line Elution of Iron Hydroxide Coprecipitate Carrier for Determination of REEs in Natural Water by Mix-gas ICP-MS. Y. Zhu, K. Inagaki, H. Haraguchi, K. Chiba: *J. Anal. At. Spectrom.*, **25**, 364-369 (2010).
10. Preparation of Monolithic Chelating Adsorbent inside a Syringe Filter Tip for Solid Phase Microextraction of Trace Elements in Natural Water prior to their Determination by ICP-MS. D. Rahmi, Y. Zhu, H. Kobayashi, Y. Takasaki, S. Konagaya, H. Haraguchi, T. Umemura: *Talanta*, **81**(4-5), 1438-1445 (2010).
11. Determination of REEs in Natural Water by ICP-MS with the Aid of an Automatic Column Changing System. Y. Zhu, A. Itoh, T. Umemura, H. Haraguchi, K. Inagaki, K. Chiba: *J. Anal. At. Spectrom.*, **25**, 1253-1258 (2010).
12. Estimation of the Distribution of Intravenously Injected Adipose Tissue-Derived Stem Cells Labeled with Quantum Dots in Mice Organs through the Determination of their Metallic Components by ICPMS. Y. Takasaki, M. Watanabe, H. Yukawa, K. Inagaki, N. Kaji, Y. Okamoto, M. Tokeshi, Y. Miyamoto, H. Noguchi, T. Umemura, S. Hayashi, Y. Baba, H. Haraguchi: *Anal. Chem.*, **83**(21), 8252-8258 (2011).
13. Development of Salt-Tolerance Interface for an High Performance Liquid Chromatography/Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry System and Its Application to Accurate Quantification of DNA Samples. Y. Takasaki, S. Sakagawa, K. Inagaki, S. Fujii, A. Sabarudin, T. Umemura, H. Haraguchi, *Anal. Chim. Acta*, **713**, 23-29 (2012)

### 2) 総説

1. メタロミクス：生体金属科学の新展開。原口紘丞：金属，**77**(3), 255-261 (2007).
2. メタロミクスへの道。原口紘丞：ぶんせき，2007年3月。
3. メタロミクス研究と生体金属分析。原口紘丞：特集“生体・酵素と金属”，BIO INDUSTRY（バイオインダストリー），2007年5月号，シーエムシー出版。
4. 無機微量分析法の進歩と課題。藤森英治，原口紘丞：エコケミストリー「特集 環境管理のための分析機器の進歩と課題」，No.86 (2007,11)。
5. 無機微量分析の進歩～新学問領域「メタロミクス」の開拓～。原口紘丞：季刊「THE TRC NEWS」，No.105 (OCT. 2008), 35-42 (2009).
6. 生体金属総合科学としての「メタロミクス(Metallomics)」に関する研究。[環境科学会・学会賞受賞業績論文]。原口紘丞：環境科学会誌，**22**(1), 35-39 (2009).
7. Analytical Atomic Spectrometry in Japan over Last 25 Years. H. Haraguchi, N. Furuta: *J. Anal. At. Spectrom.*, **25**(9), 1371-1377 (2010).
8. Metallomics in Japan. H. Haraguchi: *Metallomics*, **3**(7), 648-649 (2011).

### 3) 著書

1. プラズマ発光分析. (7.3). 藤森英治,原口紘丞: 実験化学講座 改訂5版 「分析化学」, 丸善 (2007). pp. 354-371.
2. ICP-MS. (7.4). 藤森英治, 原口紘丞: 実験化学講座 改訂5版 「分析化学」, 丸善 (2007). pp. 371-385.
3. メタロミクス科学の展開. 原口紘丞: 「ミネラルの科学と最新応用技術」,第6編 ミネラル測定技術の進歩 第1章, シーエムシー出版 (2008).
4. Metallomics Research Related to Arsenic. H. Haraguchi: *Biological Chemistry of Arsenic, Antimony and Bismuth*, ed. by Hongzhe Sun, Wiley (2011).
5. 「環境分析ガイドブック」. 原口紘丞 (編集委員長; 分担執筆): 丸善 (2011).
6. メタロミクスの新展開. 原口紘丞: (社) 日本分析化学会編・試料分析講座6巻「ビタミン・生体無機イオン (ミネラル)」, 丸善. 印刷中
7. メタロミクスへの道—分析化学者の挑戦. 原口紘丞: (社) 日本分析化学会編・60周年記念誌「日本の分析化学者」,悠朋舎, 印刷中.

### 国際会議等への招待講演

1. Metallomics Study on All-Elements Analysis and of Biological Cells as Investigated by ICP-AES and ICP-MS. (Invited Lecture).  
H. Haraguchi: Colloquium Spectroscopicum Internationale XXXV, September 23-27, 2007, Xiamen, China.
2. Certified Reference Materials Required for Metallomics Research. (Invited Lecture)  
H. Haraguchi: 11<sup>th</sup> International Symposium on Biological and Environmental Reference Materials (BERM 11), October 29-November 2, 2007, Tsukuba.
3. Metallomics as a New Frontier of Analytical Chemistry. (Keynote Lecture).  
H. Haraguchi: The 9th Asian Conference on Analytical Chemistry (Asianalysis IX), November 4-8, 2007, Jeju Island, Korea.
4. Metallomics Study on Distribution Variation during Ontogeny Process of Salmon Egg Cell (Invited Lecture). H. Haraguchi, T. Umemura: The 4<sup>th</sup> International Conference on Metals and Genomics, July 21-24, 2008, University of Paris, Paris.
5. Tip-in Monolith for Solid Phase Microextraction of Trace Elements in Natural Water. (Invited Lecture).  
D. Rahmi, H. Kobayashi, T. Hasegawa, Y. Zhu, S. Konagaya, H. Haraguchi, T. Umemura: 2008 Third Asia-Pacific Winter Conference on Plasma Spectrochemistry (2008 APWC), November 16-21 2008, Tsukuba
6. Memorial Lecture for Professor Kazuo T.: Suzuki K. T., Leader in Metallomics, A Man Ahead of His Time (Plenary Lecture).  
H. Haraguchi: International Symposium on Metallomics 2009 (ISM 2009), June 8-10, Cincinnati, USA.
7. A Road to Metallomics and Where? (Invited Lecture).  
H. Haraguchi: 4<sup>th</sup> Asia-Pacific Winter Conference on Plasma Chemistry (2010 APWC). November 26-30, 2010, Chengdu, China.
8. Comprehensive Trace Element Analysis of Cells and Organisms and Elemental Speciation Analysis by Multiply-Hyphenated Analysis System. (Invited Lecture).  
T. Umemura, A. Sabarudin, Y. Takasaki, S. Sakagawa, K. Inagaki, H. Haraguchi: The 5th International Conference on Metals and Genetics 2011(ICMG2011), September 4-8 2011, Kobe, Japan.

## 1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

### (3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

研究代表者の原口は2007年3月特別推進研究の終了とともに名古屋大学を定年退職し、研究職には就かなかつたので、研究費の取得はない。

なお、2007年6月以降2012年3月までは（一般社団法人）国際環境研究協会に所属して、環境省の競争的研究資金である環境研究技術開発推進費（2007-2009年度）、環境研究総合研究推進費（2010-2011年度）のプログラムオフィサー（P0）として、環境研究の運営・管理・研究推進に関与し、我が国における環境研究の発展、人材育成に貢献してきた。2012年3月プログラムオフィサーの職を退任した。

また、2006年～2011年は日本学術会議・連携会員として化学委員会に所属し、それまでの大学における教育・研究活動や人材育成の経験を生かして、分析化学分科会その他、人材育成に関する分科会において活動してきた。特に、2009年～2011年は化学委員会・化学者コミュニティ連携強化検討分科会の副委員長として、産学連携による人材育成のあり方についての検討を主導してきた。その活動記録として、日本学術会議から2011年に公表された「記録：化学者コミュニティ連携強化に向けて」は原口が中心になってまとめたものであり、産学連携による人材育成の重要性と将来の課題を提言している。なお、日本学術会議連携会員は2011年再選され、2017年までの任期である。

### (4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

メタロミクス提唱の基盤となったICP-AES、ICP-MS等の原子スペクトル分析法を利用する高感度・多元素同時分析法の開発研究は、世界に先駆けて「全元素分析」（周期表中の全元素を検出・定量する）を目指す先端分析技術開発の指針となり、地球化学試料（岩石・鉱物・土壌・海水・湖水・河川水）、及び生体試料、工業材料等について全元素分析の試みが始まっている。また、分析機器製造メーカーでも全元素分析用ICP-MS、全元素分析用蛍光X線分析装置の開発が試行されている。このような全元素分析が可能になれば、研究代表者である原口が提唱する「拡張元素普存説」が証明され、地球システムの全元素化学、物質循環、宇宙・惑星の起源解明などの新たな学問・研究領域の展開が可能になると考えられる。実用的には、すでに食品の安全・安心な供給体制構築のための産地同定分析において、全元素分析の考えが応用されつつある。

HPLC（高速液体クロマトグラフィー）等の分離分析法と高感度分析法であるICP-MS（検出法）を組み合わせた複合分析法による化学形態別分析法（Chemical speciation）の高度化も本推進研究の課題であった。このような化学形態別分析法は最近世界的に広く普及しつつあるが、SEC（サイズ排除クロマトグラフィー）分離/ICP-MS検出では金属元素の検出による金属酵素（タンパク質）の同定はできるが、有機物やタンパク質に関する情報は得ることはできない。そこで、HPLC/ICP-MSにESI-MS（エレクトロスプレーイオン化質量分析計）またはMALDI-TOFMS（マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計）を組み合わせて、タンパク質の同定（アミノ酸配列を含む）分析法の開発が次世代分析法として求められていた。本特別推進研究でも最後の1年間、そのような分析法の開発を進めていたが、未完成であった。その後、上記のようなHPLC/ICP-MS/ESI-MS複合分析システムは世界的に開発が進み、特にフランス国立研究所のR. Lobinski教授のグループは未知タンパク質の同定にも成功しつつある。また、名古屋大学の梅村知也准教授も同様なシステムの開発を試行している。このような分析システムの開発は、生体中の金属結合タンパク質の同定と機能解明を主目的とするメタロミクス研究の発展のための有力なツールとして重要である。

上記の複合分析法による化学形態別分析への応用として、推進研究ではHPLCとしてCHAPS（胆汁酸誘導体の一種）被覆ODS（オクタデシルシリカ）カラムを開発し、イクラ中の金属元素の形態別分析を行い、多くの金属元素（ヒ素、セレンなどの半金属元素を含む）がタンパク質結合状態で存在することを明らかにした。その中で特に興味あることは、ヒ素が低分子有機化合物として存在することに加えて、約50%はタンパク質結合としても存在することが判明したことである。我々の研究ではヒ素結合タンパク質の構造までは明らかにできなかったが、最近カナダの研究グループはヒ素結合タンパク質の構造を解明しつつあり、毒性よりも生体機能の発現に必須であることを明らかにしつつあることも新たな知見として挙げることができる。

さらに、分担研究者の長谷川らは分離カラムとしてリン脂質ODSカラムを開発し、ICP-MS検出によってヒト血清中のヒ素の化学形態別分析を可能にした。この分析システムを利用して亜ヒ酸静脈投与治療を受けた白血病患者から採取した血清中ヒ素の化学形態別分析を行ったところ、投与後数日で亜ヒ酸はメチル化されてモノメチルアルソン酸（MMA）、ジメチルアルシン酸（DMA）として存在することが明らかになった。この分析法は、亜ヒ酸投与による白血病治療における治癒機構解明に貢献するものである。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

### (1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

メタロミクス研究は生体金属総合研究として、Genomics（遺伝子科学）、Proteomics（タンパク質科学）と並ぶ生命科学の研究領域として提唱したものである。すなわち、生体中には周期表中のすべての元素が存在し（拡張元素普存説）、生体の生理機能の発現に関与している。それらの機能は、DNA、RNAなどの遺伝子、各種タンパク質との協働的相互作用を営みながら、生命の維持を可能にしていると考えられる。このようなメタロミクスの概念と研究手法は、学際的研究領域として世界的に注目され、2007年3月特別推進研究終了後、国際シンポジウムの開催、学術専門誌の刊行、IUPAC（国際純正応用化学連合）刊行物などとして、広く世界的にも新学問領域として認知され、発展し、研究が展開されつつある。学際領域研究の特徴としては、化学のみでなく、物理学、医学、薬学、農学、栄養学、環境科学など多様な学問分野の研究者が関心を持ち、学会への参加、学術論文の発表に関与していることである。以下に、学術研究の動向の主なものをまとめておく。

#### 1) メタロミクス国際シンポジウム（International Symposium on Metallomics; ISM）の創設：

メタロミクスが新学問領域として国際的に認知されるようになり、特に外国人研究者からメタロミクスの創始者として是非国際会議を開催するようとの要望・支援が寄せられたので、研究代表者の原口が組織委員長として表記国際シンポジウム（ISM 2007）を2007年11月29日～12月1日、名古屋国際会議場で開催した。このメタロミクス国際シンポジウムは、日本化学会主催、日本分析化学会他共催、日本薬学会協賛、日本学術会議・IUPAC・日本学術振興会・日本万国博覧会記念機構・名古屋大学・名古屋観光コンベンションビューローの後援事業として行われ、初めての国際会議にもかかわらず350名を超える参加者があった。さらに、この名古屋会議の国際諮問会議で、今後2年毎に世界的に継続開催することが承認され、2009年米国・シンシナティ、2011年ドイツ・ミュンスターで開催された。さらに、2013年スペイン・オヴィエド、2015年中国・北京での開催が決定しており、メタロミクスに関する主要国際会議として定着した。その意味で、2007年名古屋で開催した会議の意義は大きく、その後のメタロミクス研究領域の発展に大きく貢献するものであった。

#### 2) ISM 2007 国際会議特集号の刊行

ISM 2007 国際会議は IUPAC（国際純正応用化学連合）の後援として開催したために、IUPAC から定期刊行物である Pure and Applied Chemistry 誌に特集号（Proceedings）として主要論文の掲載が要請された。そこで研究代表者が Editor-in-Chief として ISM 2007 で Plenary lecture, Keynote lecture として発表された研究者を中心に投稿を依頼して、特集号をまとめ、2009年の12月号に特集号として刊行された。この特集号には総計18報の論文が掲載されている

#### 3) 「メタロミクス研究フォーラム」の創設とシンポジウムの開催

研究代表者の原口、榎本秀一氏（当時理化学研究所主任研究員、現在岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授）を中心として国内におけるメタロミクス研究の振興、並びに国内の若手研究者の研究発表の場の提供を目的として、2008年10月「第1回メタロミクス研究フォーラム」を昭和女子大学で開催した。この研究フォーラムは第1回の組織委員会で2年毎に開催することが合意され、その後2010年9月に英国王立化学会と共催で京都薬科大学で開催され、2012年8月には昭和薬科大学で開催予定である。なお、第2回研究フォーラムの研究発表のうちの20件は下記の学術専門誌”Metallomics”誌に「日本メタロミクス研究」特集号として掲載された。

#### 4) 学術専門誌”Metallomics-Integrated Biometal Science”の刊行

英国王立化学会は2009年1月から”Metallomics-Integrated Biometal Science”と題する学術専門誌の刊行を開始した。研究代表者の原口は最初から Editorial Board member として参加して、雑誌の企画、刊行、編集に貢献してきた。現在は、Advisory Board member を務めている。上記雑誌は最初の1年間は Bimonthly の刊行であったが、2年目からは Monthly の発行となっており、刊行から2年目で Impact Factor が 3.67 と高い評価を受けている。

#### 5) その他

日本分析化学会、日本薬学会、日本微量元素学会などの国内学会、及び米国、欧州、アジア地域で開催される国際会議において、メタロミクスを主題とするシンポジウムが多数企画され、化学のみでなく、医学、薬学、毒性学、栄養学、環境科学に関連する諸学会に大きなインパクトを与えている。ここでは詳細は割愛する。

## 2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

## 【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Metallomics as Integrated Biometal Science. H. Haraguchi: <i>J. Anal. At. Spectrom.</i> , <b>19</b> (1), 5-14 (2004).	メタロミクスを生体金属総合科学として最初に提唱した論文。金属酵素の機能、研究領域、研究手法についても提言した。	137
2	Preparation of Low Flow-resistant Methacrylate-based Monolithic Stationary Phases of Different Hydrophobicity and the Application to Rapid Reversed-phase Liquid Chromatographic Separation of Alkyl- benzenes at High Flow Rate and Elevated Temperature. Y. Ueki, T. Umemura, Y. Iwashita, T. Odake, H. Haraguchi, K. Tsunoda : <i>J. Chromatogr. A</i> , <b>1106</b> (1-2), 106-111 (2006).	内径 1 mm のシリカ被覆ステンレスチューブ内でメタアクリレート高分子樹脂を合成して、送液抵抗（カラム内圧）の小さい、モノリスカラムと呼ばれる新しいカラムを作成する技術を開発し、そのカラムの分離特性をアルキルベンゼン類化合物について調べた。	37
3	Multielement Determination of Trace Metals in Seawater by ICP-MS Using a Chelating Resin-Packed Microcolumn for Preconcentration. Y. Zhu, A. Itoh, and H. Haraguchi: <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , <b>78</b> (1), 107-115 (2005).	内径 2.5 mm, 長さ 13.6 mm のマイクロカラム中にキレート樹脂を充填して、海水中の微量金属イオンを迅速・簡便に、かつ多元素同時に定量する分析法を開発した。	27
4	Gadolinium Anomaly in the Distributions of Rare Earth Elements Observed for Coastal Seawater and River Waters around Nagoya City. Y. Zhu, M. Hoshino, H. Yamada, A. Itoh, H. Haraguchi: <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , <b>77</b> (10), 1835-1842 (2004).	名古屋市周辺の沿岸海域及び河川における希土類元素濃度分布を調べ、ガドリニウム異常（濃度異常）を示すことから MRI 断層写真撮影の造影剤であるガドリニウム化合物が環境中に排出されていることを証明した。	19
5	Multielement Determination of Trace Metals in Seawater by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry after Tandem Preconcentration Using Chelating Resin. Y. Zhu, A. Itoh, E. Fujimori, T. Umemura, H. Haraguchi: <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , <b>78</b> (4), 659-667 (2005).	キレート樹脂濃縮法による海水中の微量金属の脱塩濃縮法において、pH 6, 55°C で微量元素の吸着を行った後に、さらに pH 4, 20°C で吸着を行うタンデム濃縮を行うことにより、33 元素の回収率を 80% 以上にし、pH 6 のみで行うよりも向上させた。	17
6	Distributions of Major-to-Ultratrace Elements among the Particulate and Dissolved Fractions in Natural Water as Studied by ICP-AES and ICP-MS after Sequential Fractionation. A. Itoh, T. Nagasawa, Y. Zhu, K. H. Lee, E. Fujimori, H. Haraguchi: <i>Anal. Sci.</i> , <b>20</b> (1), 29-36 (2004).	孔径の異なるメンブランフィルターを用いて天然水（池水）中の浮遊粒子状物質の分別ろ過を行い、粒子態および溶解態として存在する主成分から超微量レベルの金属イオンの分布、存在形態を明らかにした。	14
7	Preparation and Characterization of Methacrylate-based Semi-micro Monoliths for High-throughput Bioanalysis. T. Umemura, Y. Ueki, K. Tsunoda, A. Katakai, M. Tamada, H. Haraguchi: <i>Anal. Bioanal. Chem.</i> , <b>386</b> ,	メタアクリレート高分子樹脂をステンレス製チューブ内で合成して作成したセミマイクロモノリスカラムの作製法と、高性能生体試料分析法としての分析特性を検討した。	14

	566-571 (2006).		
8	<p>Multielement Determination of Trace Metals in River Water Certified Reference Material (JSAC 0301-1) by Micro-mist ICPMS after 100-fold Preconcentration with a Chelating Resin-packed Minicolumn.</p> <p>Y. Zhu, R. Hattori, E. Fujimori, T. Umemura, H. Haraguchi: <i>Anal. Sci.</i>, <b>21</b>(3), 199-203 (2005).</p>	<p>(社) 日本分析化学会から頒布されている河川水標準物質中の微量金属元素を、キレート樹脂充填ミニカラムで100倍濃縮後、微量噴霧試料導入/ICP-MSによって多元素定量を行う分析法を開発した。</p>	10
9	<p>Speciation of Mercury in Salmon Egg Cell Cytoplasm in Relation with Metallomics Research. T. Hasegawa, M. Asano, K. Takatani, H. Matsuura, T. Umemura, H. Haraguchi: <i>Talanta</i>, <b>68</b>, 465-469 (2005).</p>	<p>イクラ（鮭の卵）の内液（細胞質）中の水銀の化学形態別分析を行い、システイン及びセレン含有タンパク質結合として存在することを明らかにした。</p>	9
10	<p>Comparative Study on the Distributions of Precious Metals (Ru, Rh, Pd, Ir, Pt, and Au) in Industrial Waste Incineration Ashes as Determined by Tellurium Coprecipitation and ICP-MS.</p> <p>E. Fujimori, K. Minamoto, H. Haraguchi: <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i>, <b>78</b>(11), 1963- 1969 (2005).</p>	<p>産業廃棄物焼却灰中の貴金属 (Ru, Rh, Pd, Ir, Pt, Au) をテルル共沈濃縮後 ICP-MS で定量する分析法を開発し、濃度分布を検討した。</p>	8

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Multielement Determination of Trace Metals in Seawater by ICP-MS with Aid of Down-sized Chelating Resin-Packed Minicolumn for Preconcentration. D. Rahmi, Y. Zhu, E. Fujimori, T. Umemura, H. Haraguchi: <i>Talanta</i> , <b>72</b> (2), 600-606 (2007).	海水中微量元素をダウンサイジングキレート樹脂充填ミニカラム(樹脂使用量 0.088 g、従来は 0.40 g)で 100 倍濃縮後、ICP-MS で多元素分析を行う分析法を開発した。本法では、50 mL の海水試料を 0.5 mL に濃縮し、微量試料導入法によって多元素分析を実現した。	31
2	Metallomics: Guidelines for terminology and critical evaluation of analytical chemistry approaches (IUPAC Technical Report), Project 2006-037-1-500). R. Lobinski, J. Sabine Becker, H. Haraguchi, B. Sarkar: <i>Pure Appl. Chem.</i> , <b>82</b> (2), 493-504 (2010).	メタロミクスに関する用語及び分析化学手法の評価をまとめたガイドラインである。本論文は、IUPAC のメタロミクス調査研究支援プロジェクトの調査結果をまとめた Technical Report として公表された。	18
3	Chemical Characterization of Airborne Particulate Matter in Ambient Air of Nagoya, Japan, as Studied by the Multielement Determination with ICP-AES and ICP-MS. T. Fukai, T. Kobayashi, M. Sakaguchi, M. Aoki, T. Saito, E. Fujimori, H. Haraguchi: <i>Anal. Sci.</i> , <b>23</b> , 207-213 (2007).	名古屋市で採取された大気浮遊粒子状物質について ICP-AES 及び ICP-MS による多元素定量を行い、そのデータをもとに化学組成、粒径別特性、起源解析を行った。	11
4	Annual Variation of the Elemental Concentrations of PM <sub>10</sub> in Ambient Air of Nagoya City as Determined by ICP-AES and ICP-MS. E. Fujimori, T. Fukai, T. Kobayashi, M. Aoki, M. Sakaguchi, T. Saito, H. Haraguchi: <i>Anal. Sci.</i> , <b>23</b> (12), 1359-1366 (2007).	名古屋市大気中の PM <sub>10</sub> (粒径 10 μm 以下の浮遊粒子状物質)の元素濃度を ICP-AES, ICP-MS で分析し、年間濃度変動の特徴を解析した。	7
5	Determination of REEs in Seawater by ICP-MS after On-line Preconcentration Using a Syringe-driven Chelating Column. Y. Zhu, T. Umemura, H. Haraguchi, K. Inagaki, Koichi Chiba: <i>Talanta</i> , <b>78</b> (3), 891-895 (2009).	シリンジ自動注入方式を採用して、海水中の希土類元素をキレート樹脂充填ミニカラムによるオンライン前濃縮を行って、ICP-MS で定量する自動分析法を開発した。	7
6	Determination of REEs in Natural Water by ICP-MS with the Aid of an Automatic Column Changing System. Y. Zhu, A. Itoh, T. Umemura, H. Haraguchi, K. Inagaki, K. Chiba: <i>J. Anal. At. Spectrom.</i> , <b>25</b> , 1253-1258 (2010).	シリンジ自動注入方式キレート樹脂充填ミニカラムを固相濃縮に使い、ICP-MS によって天然水(バイカル湖水)中の希土類元素を濃縮/溶出/定量できる自動分析システムを開発した。30 試料の連続分析が可能。	7
7	Preparation of Monolithic Chelating Adsorbent inside a Syringe Filter Tip for Solid Phase Microextraction of Trace Elements in Natural Water prior to their Determination by ICP-MS. D. Rahmi, Y. Zhu, H. Kobayashi, Y. Takasaki, S. Konagaya, H. Haraguchi, T. Umemura: <i>Talanta</i> , <b>81</b> (4-5), 1438-1445 (2010).	天然水中の微量元素濃縮用固相マイクロ抽出を可能にする、内部にキレート吸着能を持つ官能基を修飾したモノリスカラムを開発し、ICP-MS による定量に応用した。	6
8	Chemical Speciation of Arsenic Species in Human Blood Serum by Liquid Chromatography Using a	リン脂質であるホスファチジルコリンを被覆した ODS カラムを液体クロマトグラフィーの充填剤として開発し、ICP-MS 検出に	4

	<p>Phosphatidylcholine-coated ODS Column with Detection by ICP-MS.</p> <p>T. Hasegawa, J. Ishise, Y. Fukumoto, Y. Zhu, H. Matsuura, T. Umemura, H. Haraguchi, K. Yamamoto, T. Naoe: <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i>, <b>80</b>(3), 498-502 (2007).</p>	<p>よるヒト血清中ヒ素化合物の化学形態別分析を実現した。亜ヒ酸静脈投与治療を受けた白血病患者の血清中ヒ素化合物の分析に応用した。</p>	
9	<p>Speciation of Human Serum Proteins Based on Trace Metal Mapping Analysis by CIM Monolithic Disk Column HPLC/ICP-MS in Complement with Off-line MALDI-TOFMS Analysis.</p> <p>T. Hasegawa, Y. Wakita, Y. Zhu, H. Matsuura, H. Haraguchi, T. Umemura: <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i>, <b>80</b>(3), 503-506 (2007).</p>	<p>ディスク状モノリスを用いて液体クロマトグラフィー用カラムを作成し、HPLC/UV 検出/ICP-MS 複合システムを構築して、オンラインで ICP-MS 検出、オフラインで MALDI-TOFMS 検出を行い、ヒト血清タンパク質の分別定量・同定を可能にした。</p>	4
10	<p>Determination of 56 Elements in Lake Baikal Water by High Resolution ICP-MS with Aid of a Tandem Preconcentration Method.</p> <p>D. Rahmi, Y. Zhu, T. Umemura, H. Haraguchi, A. Itoh, K. Chiba: <i>Anal. Sci.</i>, <b>24</b> (11), 1513-1517 (2008).</p>	<p>キレート樹脂濃縮とランタン共沈濃縮を併用するタンデム濃縮法を用いて、バイカル湖水について主成分元素から超微量元素までの 56 元素の定量に成功した。</p>	3

### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

#### (1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

研究代表者の原口は、本特別推進研究の実施期間を含む 2005 年～2009 年の 5 年間、放送大学の客員教授を委嘱され、ラジオ講座「生命と金属の世界」の主任講師を務めた。このラジオ講座は、開始前に 15 回分の講義内容を録音しておき、放送する形式であり、さらに「生命と金属の世界」と題する教材を執筆し、放送大学教育振興会から刊行され、受講生に事前配布された。毎年前期・後期の各期に受講生を募集して、それぞれ 15 回の講義として放送される合計 10 期にわたる講義であったが、各期とも全国の市民レベルの幅広い年齢層の受講生 300～400 名の受講があり、中間試験、最終試験を課して、成績評価を行った。講義内容は、ヒトを中心とする生体中の金属の存在とその役割・機能・健康に関するものであり、まさにメタロミクスの考えを解説した。中間試験や最終試験の解答で、一般市民でも生体中の金属の作用・役割・機能は栄養・健康と関連することから深い関心があるとの多くの意見、感想が寄せられた。

この他、次のようなシンポジウム講演、市民講座講演、学会賞記念講演、特別講義を行った。

- ・ 2006 年 3 月、仙台市民会館で開催された日本薬学会第 126 年会で「生体と金属の関わりを科学するメタロミクス」と題するシンポジウムが開催され、原口も「生体金属の高感度分析に基づく metallomics の提唱」と題して講演した。
- ・ 2007 年 3 月、関西大学で開催された日本化学会第 87 春季年会では公開討論特別シンポジウム「元素戦略とわが国の未来」が企画され、研究代表者の原口は「生命科学：生物のとり元素戦略」と題する招待講演を行い、元素戦略においては生体金属総合科学としてのメタロミクスの研究の重要性を強調した。
- ・ 2007 年 8 月幕張メッセで開催された日本分析化学会・日本機器分析工業会・日本学術会議の共同主催として開催された東京コンファランス “日本学術会議シンポジウム「イノベーションをよぶ分析技術」”において、当時日本分析化学会会長であった原口は総括講演を行い、イノベーション志向のためには分析技術革新が重要であることを述べるとともに、日本初の研究領域であるメタロミクスの発展のための分析技術開発の支援を要請した。
- ・ 2007 年 9 月、徳島大学で開催された日本分析化学会：第 56 年会では、研究代表者の原口はオーガナイザーとして特別シンポジウム「メタロミクスと分析化学の役割」を企画し、さらに「メタロミクスと分析化学の役割」と題する講演も行った。
- ・ 2008 年 3 月、立教大学で開催された日本化学会第 88 春季年会で、日本化学会と日本学術会議・分析化学分科会の特別企画として「分析化学イノベーション 2025」が開催され、研究代表者の原口は「研究領域開拓：メタロミクス研究」と題する講演を行った。
- ・ 2008 年 9 月に開催された（社）環境科学会において、「生体金属総合科学における研究と本学会の発展への貢献」の功績で学会賞を受賞した。その受賞記念講演として「生体金属総合科学としての Metallomics に関する研究」と題する講演を行い、環境科学の更なる発展や環境問題の解決のためには、有害金属や有害化学物質の過剰症の予防や治療に関するメタロミクスの概念の普及や研究手法の開拓が重要であることを強調した。
- ・ 2008 年 11 月昭和女子大学で開催された第 1 回メタロミクス研究フォーラム企画の公開市民講座「健康の維持とミネラル」において、原口は「生命と金属の世界—メタロミクスへの道」と題する講演を行い、メタロミクス研究は健康の維持・増進、病気予防のためにも大切であることを解説した。
- ・ 2010 年 2 月、徳島大学工業会館で開催された第 14 回徳島地区分析技術セミナー（徳島化学工学懇話会共催）で「徳島発新学問領域「メタロクス (Metallomics)」—その後の展開」と題する講演を行った。共催団体である徳島化学工学懇話会の 18 回総会・記念講演会が 2002 年 6 月 14 日に開催され、研究代表者である原口は記念講演の機会を与えられた。その談話会では、「ピコ・ワールドとメタロミクスへの挑戦—微量元素化学の新展開」と題する講演を行い、初めて「メタロミクス」という用語を用いて、その将来の研究構想を述べたので記念すべき講演の機会となった。今回は、その時提案した学問領域「メタロミクス」が 8 年経過した時点で学問としてどのように発展してきたかを報告する機会となった。
- ・ 2011 年 7 月、原口は慶応大学大学院理工学研究科応用化学専攻の修士課程の学生を対象に、「生命と金属：拡張元素普存説とメタロミクス」と題する特別授業を行った。この特別授業を受けた学生からは、一般に金属というと「毒」ないしは「有害」と考えていたが、生体中にはほとんどの元素が存在し、多様な生理機能の発現、生命現象の維持に寄与していることを初めて知り、驚いたという感想が述べられた。
- ・ 原口は兼任講師または非常勤講師として、中央大学大学院理工学研究科で「環境化学特論」、東京理科大学大学院総合化学研究科で「環境分析化学特論」の講義を行っているが、これらの大学院講義でも分析法に関する内容の他、メタロミクスに関しても詳しく解説している。やはり生体中の金属に関する講義が化学系の授業ではほとんど行われていないために、生体中金属の多様な役割、機能については驚いたという感想が多く寄せられている。

### 3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

#### (2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

当該研究の分担研究者であった藤森英治氏は、本特別推進研究の終了後の 2007 年 6 月から環境省・環境調査研修所の教官として転出した。その後は、プラズマ分光分析法による環境分析法を中心とする研修を担当し、全国の自治体関係の研究者・技術者の技術指導・育成に貢献するとともに、論文、著書等も発表して活発な研究活動を行っている。

当該研究の分担研究者であった長谷川拓也氏は、本特別推進研究終了後の 2008 年 4 月から名古屋市環境科学研究所の研究員として転出した。将来を嘱望される研究員として環境研究を推進していたが、不幸なことに 2008 年 12 月病死した。

なお、本特別推進研究の計画段階で貢献してくれていた伊藤彰英氏（当時名古屋大学大学院工学研究科講師）は、研究開始直前の 2004 年 4 月から琉球大学教育学部の助教授に赴任し、現在は教授に昇格している。その後、琉球大学においてプラズマ分光分析法の指導、普及に努め、海水や海洋生物中の微量元素研究で貴重は研究成果を上げつつある。上記の長谷川拓也氏は、伊藤彰英氏の転出に伴って分担研究者として参加したものである。

梅村知也氏は本特別推進研究の実施期間中の 2004 年 7 月群馬大学(助手)から名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻 助教授として研究室に参加した。研究実施期間中の組織変更は望ましくないとのことであったので、梅村助教授には残りの期間、研究協力者として研究の推進に尽力をお願いした。梅村氏はその後、名古屋大学エコトピア科学研究所・ナノマテリアル科学研究部門及びアジア資源循環研究センター（兼務）の准教授として活発な研究・教育活動を行っている。梅村氏とは現在でも共同研究を継続している。

松浦博孝氏は研究代表者の指導のもとで名古屋大学で学位（博士）を取得し、その後日本学術振興会に博士研究員に採用された。松浦氏は本研究の主要課題であるイクラ卵細胞の全元素分析及びその存在状態に関する研究を担当していただいた。松浦氏は 2005 年 12 月熊本大学理学部の助教に採用され、研究を継続している。

同様に、研究代表者の指導のもと、名古屋大学で学位（博士）を取得した中国からの留学生・朱彦北氏は、学位取得後、文部科学省「21 世紀 COE プログラム；同位体が拓く未来」の博士研究員に採用され、当該研究期間中は共同研究者とした。朱氏は海水や湖水（バイカル湖）等の水試料の高感度・多元素分析法の開発に貢献してくれた。彼の研究業績が認められ、2007 年 4 月から（独）産業技術総合研究所・計測標準研究部門の研究員に採用され、超微量分析法の実用化、環境・工業標準物質の開発などで活発な研究活動を継続している。なお、朱氏および彼が所属する計測標準研究部門の責任者である千葉光一氏とは現在でも共同研究を行っている。

原口が名古屋大学在籍中に大学院学生として指導したインドネシアからの留学生 Dwinna Rahmi 氏は、その後名古屋大学の梅村知也准教授の指導を受け、2009 年 3 月博士（工学）を取得した。現在はインドネシアに帰国して、政府機関に勤務している。