

# 化 学

## 1 構 成 員

	平成11年3月31日現在	平成12年3月31日現在
教授	1人	1人
助教授	1人	1人
助手（うち病院籍）	0人（人）	0人（人）
大学院学生（うち他講座から）	0人（人）	0人（人）
研究生	2人	1人
外国人客員研究員	0人	0人
技官	1人	1人
その他（技術補佐員等）	0人	0人
合計	5人	4人

非常勤講師	0人	0人
-------	----	----

## 2 教官の異動状況

- 藤瀬 裕（教授）（期間中現職）  
 藤本 忠蔵（助教授）（期間中現職）  
 記野 順（教務員）（期間中現職）

## 3 研究業績

	平成10年度	平成11年度
原著論文数（うち邦文のもの）	1編（0編）	5編（0編）
そのインパクトファクター合計	2.036	10.39
論文形式のプロシーディングズ数	1編	0編
総説数（うち邦文のもの）	1編（0編）	2編（1編）
そのインパクトファクター合計	0.55	2.13
著書数（うち邦文のもの）	1編（1編）	0編（編）
症例報告数（うち邦文のもの）	0編（編）	0編（編）
国際学会発表数	3編	0編

### (1) 原著論文（当該教室所属の人全部に下線）

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの
1. Fujimoto C, Sakurai M, Muranaka Y (1999) PEEK columns for open-tubular liquid chromatography with electroosmotic flow. J Microcol Sep 11(10):693-700
  2. Fujimoto C (2000) Preparation of fritless packed silica columns for capillary electrochromatography. J High Resol Chromatogr 23(1):89-92.

3. Fujimoto C, Fujise Y, Kawaguchi S (2000) Macromolecular surfactant as a pseudo-stationary phase in micellar electrokinetic capillary chromatography. *J Chromatogr A* 871:415-425.

インパクトファクターの合計 小計 平成10年度 [2.04] 平成11年度 [3.89]

- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

1. Li H-Q, Matsuda I, Fujise Y, Ichiyama A (1999) Short-chain acyl-CoA-dependent production of oxalate from oxaloacetate by *Burkholderia glumae*, a plant pathogen which causes grain rot and seedling rot of rice via the oxalate production. *J Biochem* 126:243-253.

2. Nishiwaki M, Fujise Y, Yoshida T, O, Matsuzawa E, Nishiwaki Y (1999) Evaluation of the effects of photodynamic therapy with phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer* 80(1/2):133-141.

3. Matsumoto Y, Kaneko M, Iimuro M, Fujise Y, Hayashi H (2000) Role of high-energy phosphate metabolism in hydrogen peroxide-induced cardiac dysfunction. *Mol Cell Biochem* 204:97-106.

インパクトファクターの合計 小計 平成10年度 [0] 平成11年度 [6.50]

- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

- D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

## (2) 論文形式のプロシーディングズ

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Fujise Y, Abe H, Shibuya M, Yamamoto M (1998) Construction of FAB Mass Spectra Database. *Proceedings of the 8th German-Japanese Workshop on Chemical Information. Fachinformationszentrum Karlsruhe, Germany. 25-26.*

- B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

- C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

- D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

## (3) 総 説

- A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 藤瀬裕 (1999) 貝紫と生物. *化学史研究*. 26(1):34-44.

2. Fujimoto C (1998) Fritless packed columns with great potential for use in capillary electrochromatography. *Analisis* 26(5): M49-M52.

3. Fujimoto C (1999) Packing materials and separation efficiencies in capillary electrochromatography. *Trend Anal Chem* 18(4):291-301.

インパクトファクターの合計 小計 平成10年度 [0.55] 平成11年度 [2.13]

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

#### (4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 山本正夫，藤瀬裕，竹内孝江，小野寺夏生 編 (1998) 質量スペクトルデータ集 (MSSJ Mass Spectral Database). 日本質量分析学会. 国際文献印刷社.

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

#### (5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの（学内の共同研究）

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

D. 筆頭著者、共著者とも浜松医科大学に所属していなかったが、当該教室に所属する者が含まれるもの

#### (6) 国際学会発表

1. Nishiwaki Y, Nishiwaki M, Ohtake M, Kino J, Kohno E, Hirano T, Kawasaki T, Fujise Y (1998) Tissue distribution of three different photosensitizers using the light-induced fluorescence (LIF) system. 7th Biennial Congress Internanional Photodynamic Association, July, France.
2. Nishiwaki M, Fujise Y, Baba S, Kono E, Yoshida T.O, Nishiwaki Y, Kawasaki T, Nakamura H (1998) The Evaluation of Ph-II and ATX-S10 PDT with 31P MRS and pathological study. 7th Biennial Congress Internanional Photodynamic Association, July, France.
3. Fujise Y, Kino J, Nishiwaki M, Sugimoto K, Fujie M, Adachi K, Kohno E, Kawasaki T (1998) Chemical constituents of HeLa cell tumors treated with PDT. 7th Biennial Congress Internanional Photodynamic Association, July, France.
4. Fujimoto C, Fujise Y, Kawaguchi, S (1999) Mcromolecular surfactants as pseudo-stationary phases for micellar electrokinetic chromatography. 23rd International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC '99), May, Spain.
5. Fujimoto C(1999) Preparation of fritless packed columns for capillary electrochromatography. 22nd International Symposium on Capillary Chromatography, November, Japan.
6. Fujimoto C, Sakurai, M, Fujise Y (1999) Electrokinetic chromatography with polymer particles. 22nd International Symposium on Capillary Chromatography, November, Japan.

#### 4 特許等の出願状況

	平成10年度	平成11年度
特許取得数（出願中含む）	1件	1件

〔平成10年度〕

病態マーカーとしての人体中の新規トリプトファン誘導体について

〔平成11年度〕

病態マーカーとしての人体中の新規トリプトファン誘導体について

#### 5 医学研究費取得状況

	平成10年度	平成11年度
文部省科学研究費	0件 (万円)	0件 (万円)
厚生省科学研究費	0件 (万円)	0件 (万円)
他政府機関による研究助成	0件 (万円)	0件 (万円)
財団助成金	0件 (万円)	0件 (万円)
受託研究又は共同研究	0件 (万円)	0件 (万円)
奨学寄附金その他（民間より）	0件 (万円)	0件 (万円)

〔平成10年度〕

(1) 文部省科学研究費

- (2) 厚生省科学研究費
- (3) 他政府機関による研究助成
- (4) 財団助成金
- (5) 受託研究又は共同研究

[平成11年度]

- (1) 文部省科学研究費
- (2) 厚生省科学研究費
- (3) 他政府機関による研究助成
- (4) 財団助成金
- (5) 受託研究又は共同研究

## 6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

[平成10年度]

[平成11年度]

## 7 学会活動

	平成10年度	平成11年度
招待講演回数	0件	0件
国際・国内シンポジウム発表数	1件	0件
学会座長回数	0件	1件
学会開催回数	0件	0件
学会役員等回数	6件	3件

[平成10年度]

- (1) 学会における特別講演・招待講演
- (2) 国際・国内シンポジウム発表
  1. Fujise Y (1998) Construction of FAB Mass Spectra Database. The 8th German-Japanese Workshop on Chemical Information. Karlsruhe, Germany.
  2. 櫻井政仁, 藤本忠蔵 (1998) ポリマーチューブを用いるキャピラリーエレクトロクロマトグラ

フィー，第18回キャピラリー電気泳動シンポジウム，12月，福岡。

(3) 座長をした学会名

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

藤瀬 裕 日本化学研究会 理事  
日本質量分析学会マスデータ集積部会委員  
日本科学技術情報センターデータベース委員  
日本科学技術振興事業団データベース委員  
藤本忠蔵 日本分析化学会中部支部幹事  
日本分析化学会電気泳動分析研究懇談会委員

[平成11年度]

(1) 学会における特別講演・招待講演

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 藤本忠蔵，藤瀬裕，川口正剛 (1999) MEKCの固定相としてのミセルポリマー：キャラクターゼーションと分離選択性，第60回分析化学討論会，5月，弘前。
2. 藤本忠蔵，櫻井政仁，川口正剛 (1999) キャピラリー動電クロマトグラフィーの合成高分子擬似固定相，第19回キャピラリー電気泳動シンポジウム，12月，東京。

(3) 座長をした学会名

藤本忠蔵 22nd International Symposium on Capillary Chromatography, 1999年11月，岐阜

(4) 主催する学会名

(5) 役職についている学会名とその役職

藤瀬 裕 日本化学研究会 理事  
藤本忠蔵 日本分析化学会中部支部幹事  
日本分析化学会電気泳動分析研究懇談会委員

## 8 学術雑誌の編集への貢献

	平成10年度	平成11年度
学術雑誌編集数	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

## 9 共同研究の実施状況

	平成10年度	平成11年度
国際共同研究	0件	0件
国内共同研究	3件	1件
学内共同研究	4件	3件

[平成10年度]

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

1. 山本正夫（奈良女子大学）、阿部英次、渋谷ますみ（豊橋技術科学大学） FABマスペクトルのデータベース集積フォーマットの作成とデータベース構築の試み
2. 森安義（栄研科学株式会社） MRI造影剤の磁性特性と造影効果に関する基礎研究
3. 織田禎二（浜松労災病院）、野島武久（滋賀成人病センター）、中島芳樹（浜松医大麻酔科） 超低体温下逆行性脳灌流法におけるNRC（人工血液Neo Red Cell）の酸素運搬能に関する実験的検討

(3) 学内共同研究

[平成11年度]

(1) 国際共同研究

(2) 国内共同研究

1. 織田禎二（浜松労災病院） 超低体温下逆行性脳灌流法におけるNRCの酸素運搬能に関する実験的検討

(3) 学内共同研究

1. 織田禎二（浜松労災病院） 超低体温下逆行性脳灌流法におけるNRCの酸素運搬能に関する実験的検討

## 10 産学共同研究

	平成10年度	平成11年度
産学共同研究	0件	0件

[平成10年度]

[平成11年度]

## 11 受賞 (学会賞等)

[平成10年度]

[平成11年度]

藤本 忠蔵 Poster Award ( 22nd International Symposium on Capillary Chromatography),  
"Preparation of fritless packed columns for capillary electrochromatography"

## 12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

### 1. 日本質量分析学会, 質量スペクトルデータ集の刊行

質量分析法は有機化合物の微量構造解析の手法として発展し, 医学でも法医学, 薬理学をはじめ多くの分野で超微量分析法として多用されているのみならず, 環境, 考古学に至る広い利用範囲を獲得するに至っている。そして物質の存在状態や分布の定量解析法として, 精度の上昇とともに対象物質も高分子, 分子生物学関連物質, 宇宙星間物質へと急速な拡大をみせている。

学会としてのデータ集積事業は昭和53年に開始され, 55年からは日本科学技術情報センター (JICST) の協力を得て国内研究者によって得られたデータの集積を続けてきた。平成7年までに17,000件のデータを集積し, データベースに加工しTSSオンラインサービスを経て, 更に英国MSデータセンター (MSDC), 米国環境保護庁 (EPA), 米国標準技術研究所 (NIST) が作成した50,000件, 環境庁 (NIES) のデータを加え, JICSTよりJOIS-F, 平成9年からはChem.Sourceとして公開, 利用されている。

藤瀬は奈良女子大山本正夫, 竹内孝江両博士と共にこの16年間に亘る委員活動をまとめる編集委員として, 刊行物の形で残す事業を行った結果, 1998年, 日本質量分析学会よりCD版と共にデータ集刊行の運びとなった。この経過と現況を同年ドイツでの日独科学情報ワークショップにて, 日本質量分析学会の代表講演として発表した。

### 2. 31P-, 13C-, 1H-MRSによる光線力学的治療 (PDT) の評価

PDTでは光化学反応によって生ずる $1O_2$ が殺細胞効果を導くと考えられているが作用機序については未解決な点が多い。PDT施行後の腫瘍の代謝過程を $^{31}P$ -MRSで捕らえる試みは世界でいくつかなされてきたが, 治療効果を評価した研究はない。浜松医大微生物学, 内科学第二, 病理学第二講座と共同で, ノードマウス移植HeLa腫瘍のPDTを長期に亘り $^{31}P$ -MRSで追跡, 測定した結果, 光感受性物質をATX-S10とした場合, PDTの効果の判定が第1日目で可能であること, 再発を予知できること, が明らかとなった。また, PhotofrinとATX-S10を比較したところ, 両者の作用機序の相違をスペクトルパターンから抽出することができた。こうした結果は病理学的所見からも裏付けることができた。

一方, 腫瘍内における化学反応が, 個々の物質でどのように進行しているかについて,  $^{13}C$ -MRS,  $^1H$ -MRS, GC-MS等を用いて検討を加えている。その結果, 治療効果の著しい腫瘍においては不飽和脂質が $1O_2$ による酸化反応を受けていることがリノール酸やコレステロールのin vitro実験との比較から明らかになった。



3. 人体中の新規トリプトファン-C-グリコシド化合物の単離，構造決定，全合成と臨床医学的応用への研究（協和メデックス株式会社研究所，海洋バイオテクノロジー研究所，浜松医大検査部，内科学第一講座との共同研究）

1986年本学検査部米川修博士はヒト尿中に励起光280nmで354nmに極大蛍光を示す新物質をHPLCにて発見し，化学教室とその物質の構造研究を開始し，1994年，J. Biochem. にtentative structureとしてtetrahydro- $\beta$ -carbolinとして発表した。

1999年，ドイツのB.Gutscheらは，この物質が，ヒトおよび昆虫において最近発見された神経ペプチドに組み込まれているトリプトファンのC-グリコシル化合物と一致することを示唆し，その由来と生理学的意義が世界中の学会で問題となるに至った。本学米川博士および第一内科菱田教授らは人体の血中，尿中に存在する本物質が，イヌリンクリアランスに代わる腎機能の指標物質となる可能性をクレアチニンクリアランスとの比較から明らかにし，臨床試薬としての開発を協和メデックス，海洋バイオテクノロジー研究所と共同研究をすすめて特許申請を行った。

共同研究によりこの物質の絶対構造と検査試薬開発のための全合成が最近完成した。その結果，本物質は2-( $\alpha$ -D-mannopyranosyl)-L-tryptophanであることが確定し，研究結果は現在投稿中である。

臨床試薬として，腎機能の評価のほか，多くの情報をもつこの化合物の生合成と代謝，生理学的，生化学的意義は世界的に注目され，現在このトリプトファンが直接C-グリコシル化された珍しい化合物について様々な検討が進められている。

4. In-situ重合によるキャピラリー充填カラムの開発

微量物質の分離へ向けての分離のスケールのマイクロ化（キャピラリー化，マイクロチップ化）と高分解能化の進歩は過去数年著しいものがある。液相での分離に使用される充填カラムは，クロマトグラフィーの開始以来充填剤を充填してカラムとして用いるのが通例であるが，カラムがマイクロ化するほど充填カラムを作製することが不可能になる。そこで，モノマーからキャピラリー内でカラム充填物質を合成する方法を開発した。そこでは単に化学反応だけでなく，その結果創製されるモルフォロジーが分離性能の理論に合致するように制御されること，さらには高電圧を印加して行われるキャピラリーエレクトロクロマトグラフィーでは，望ましい電気浸透流を発生できるように設計されなければならない。1995年に当講座で初めて開発した方法であり，現在マイクロスケールでの分離はこの方法が主流となりつつある。この期間種々の有機ポリマーの合成による充填カラムを開発してきたが，最近ではゾルーゲル法によるシリカ系重点剤をキャピラリー内重合することにも成功している。この成功により，これまで高速液体クロマトグラフィーで培ってきたすべての固定相とその分離条件が使用できるようになったばかりでなく，格段の向上した分離能が達成できるようになった。

5. 動くポリマーミセルを用いる分離法に関する研究

SDSのような界面活性剤の溶液中で作られる動的平衡にあるミセルを擬似固定相として分離を行う分析法は日本で開発された分析法である。しかし，当講座では動的ミセルを擬似固定相

として使用することを疑問視し、ミセルを形成するモノマーが始めから共有結合でつながれた安定なミセルを用いることを提案してきた。これにより動的ミセルに付きまとうpH、温度、質量分析計との結合等の問題を解決できる。この期間、極めて分子量の大きい高分子ミセルを擬似固定相として使用し、どのミセルとも異なる分離選択性を達成した。その分離特性は高速液体クロマトグラフィーで使用される固定相ともまったく異なるため、今まで分離できなかった類似物質の分離が可能になると期待される。

### **13 この期間中の特筆すべき業績，新技術の開発**

「12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要」参照。

### **14 研究の独創性，国際性，継続性，応用性**

「12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要」参照。

### **15 新聞，雑誌等による報道**