

化 学

1 構 成 員

| | 平成 13 年 3 月 31 日現在 |
|----------------|--------------------|
| 教授 | 1 人 |
| 助教授 | 1 人 |
| 講師（うち病院籍） | 0 人（人） |
| 助手（うち病院籍） | 0 人（人） |
| 医員 | 0 人 |
| 研修医 | 0 人 |
| 大学院学生（うち他講座から） | 0 人（人） |
| 研究生 | 1 人 |
| 外国人客員研究員 | 0 人 |
| 技官 | 1 人 |
| その他（技術補佐員等） | 0 人 |
| 合計 | 4 人 |

2 構成員の異動状況

藤瀬 裕（教授）（期間中現職）

藤本 忠蔵（助教授）（期間中現職）

3 研究業績

| | 平成 12 年度 |
|---------------------|----------|
| (1) 原著論文数（うち邦文のもの） | 4 編（0 編） |
| そのインパクトファクターの合計 | 13.019 |
| (2) 論文形式のプロシーディングズ数 | 編 |
| (3) 総説数（うち邦文のもの） | 1 編（1 編） |
| そのインパクトファクターの合計 | 0 |
| (4) 著書数（うち邦文のもの） | 0 編（編） |
| (5) 症例報告数（うち邦文のもの） | 0 編（編） |
| (6) 国際学会発表数 | 2 編 |

(1) 原著論文（当該教室所属の者に下線）

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

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. Iimuro M, Kaneko M, Matsumoto Y, Fujise Y, Watanabe T, Hayashi H (2000) Effects of an endothelin receptor antagonist TAK-044 on myocardial energy metabolism in ischemia/reperfused rat hearts. J Cardiovasc Pharm 35:403-409.
2. Suzuki S, Serizawa A, Sakaguchi T, Tsuchiya Y, Kojima Y, Okamoto K, Kurachi K, Konno H, Fujise Y, Baba S, Nakamura S (2000) The roles of platelet-activating factor and endothelin-1 in renal damage after total hepatic ischemia and reperfusion. Transplantation 69:2267-2273.
3. Takahira R, Yonemura K, Yonekawa O, Iwahara K, Kanno T, Fujise Y, Hishida A (2001) Tryptophan glycoconjugate as a novel marker of renal function. Am J Med 110:192-197.
4. Masui M, Suzuki M, Fujise Y, Kanayama N (2001) Calcium-induced changes in chondroitin sulfate chains of urinary trypsin inhibitor. Biochim Biophys Acta 1546:261-267.

インパクトファクターの小計

[13.019]

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

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. 藤本忠蔵 (2000) キャピラリー内で合成された分離機能高分子を用いる電気クロマトグラフィー. Chromatography 21(3): 195-202.

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

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. Fujimoto C (2000) Capillary electrochromatography using fritless packed columns. 3rd Asia-Pacific International Symposium on Capillary Electrophoresis and Related Microscale Techniques, June, Hong Kong, China.

2. Fujimoto C, Sakurai M, Kawaguchi S(2000) Electrokinetic chromatography using synthetic polymers. 24th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques, June, Seattle, USA.

4 特許等の出願状況

| | 平成 12 年度 |
|--------------|----------|
| 特許取得数（出願中含む） | 0 件 |

5 医学研究費取得状況

| | 平成 12 年度 | |
|--------------------|----------|----------|
| (1) 文部省科学研究費 | 1 件 | (150 万円) |
| (2) 厚生省科学研究費 | 0 件 | (万円) |
| (3) 他政府機関による研究助成 | 0 件 | (万円) |
| (4) 財団助成金 | 0 件 | (万円) |
| (5) 受託研究または共同研究 | 0 件 | (万円) |
| (6) 奨学寄附金その他（民間より） | 0 件 | (万円) |

(1) 文部省科学研究費

藤本忠蔵（代表者）基盤研究(C)(2)「超音波放射圧・静電場操作型デバイスによる新しい生体微粒子分離分析法の開発」150 万円（新規）

6 特定研究などの大型プロジェクトの代表，総括

7 学会活動

| | 平成 12 年度 |
|--------------------|----------|
| (1) 特別講演・招待講演回数 | 1 件 |
| (2) 国際・国内シンポジウム発表数 | 4 件 |
| (3) 学会座長回数 | 0 件 |
| (4) 学会開催回数 | 0 件 |
| (5) 学会役員等回数 | 4 件 |

(1) 学会における特別講演・招待講演

1. 藤本忠蔵（2000）キャピラリーエレクトロクロマトグラフィーの新展開，第 11 回クロマトグラフィー会議，10 月，京都

(2) 国際・国内シンポジウム発表

1. 大竹真美子 西脇雅子 河崎恒久 小林良正 馬場聡 河野栄治 藤瀬裕 中村浩淑（2000）実験的肝癌に対する光感受性物質の肝臓内分布についての検討，第 9 回 JCIPA（国際光化学治療学会日本支部例会），5 月，岩見沢
2. 藤瀬裕 記野順 西脇雅子 河崎恒久 河野栄治 平野達 杉本弘司 外山美奈 足立恭子（2000）PDT による HeLa 腫瘍脂質の反応，第 9 回 JCIPA（国際光化学治療学会日本支部例会），5 月，岩見沢
3. 神野清勝 森島賀子 斉戸義弘 藤本忠蔵（2000）PEEK を抽出媒体とした SPME / HPLC，第 11 回クロマトグラフィー会議，10 月，京都

4. 藤本忠蔵 (2000) 中空キャピラリーによる CEC, 第 20 回キャピラリー電気泳動シンポジウム, 11 月, 淡路島

(5) 役職についている学会名とその役割

- 藤瀬 裕 日本化学研究会 評議員
 藤瀬 裕 日本質量分析学会マスデータ集積部会委員
 藤本忠蔵 日本分析化学会中部支部幹事
 藤本忠蔵 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 12 年度 |
|---------|----------|
| 学術雑誌編集数 | 0 件 |

9 共同研究の実施状況

| | 平成 12 年度 |
|------------|----------|
| (1) 国際共同研究 | 0 件 |
| (2) 国内共同研究 | 2 件 |
| (3) 学内共同研究 | 2 件 |

(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
2. 神野清勝 森島賀子 (豊橋技術科学大学) 固相抽出を用いた試料前処理法に関する研究

(3) 学内共同研究

1. 大竹真美子, 西脇雅子 (内科学第二) 実験的肝癌に対する PDT の効果に関する研究
2. 五十嵐章 (外科学第二) ポルフィリンの特殊誘導体を用いた腫瘍集積性の評価と PDT の可能性に関する研究

10 産学共同研究

| | 平成 12 年度 |
|--------|----------|
| 産学共同研究 | 1 件 |

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 新規トリプトファン誘導体の構造決定および人体内における生体機構の解明並びに臨床検査への応用に関する研究

11 受賞 (学会賞等)

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

1. 実験的肝臓に対する PDT の効果に関する研究

ポルフィリン系増感剤を用いた PDT は、血液の多い深部臓器での光の減衰が著しく未だ実用にいたっていない。しかしレーザー光技術の展開により、照射領域が拡大できる見通しが現れてくるに至り、実証が緊急の問題になってきた。

Fisher 系ラットを実験動物とし、ニトロソ系発癌剤で発症させた肝臓に対し、ALA を投与して生成する内因性 PpIX による PDT の効果を PpIX の経時的存在量の測定を基に実施した。その結果、深達度 8 mm で近接照射法による腫瘍の選択的壊死が認められ、肝臓治療への可能性が示唆された。

2. ポルフィリンの特殊誘導体を用いた腫瘍集積性の評価と PDT の可能性に関する研究

PDT においては腫瘍集積性と体外排泄速度が増感剤の評価要因である。今回、静岡県立大で開発されたリポソーム化されたポルフィリンの腫瘍集積性を、従来の光増感剤と比較する意味で、各種臓器内分布を測定した。即ち、フォトフリン、PpIX とともに新規光感受性リポソームの肝および消化器内分布を、蛍光スペクトルを用いて検量線の設定と共に定量的に追跡した。その結果、増感剤のリポソーム化は必ずしも集積性を飛躍的に向上させないことが示唆されたが、体外排泄等を考慮すると魅力ある分子設計であることがわかった。

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- β -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-(α -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）の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、最近ではゾルゲル法によるシリカ系充填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体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、格段に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疑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疑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疑似固体相として使用し、どのミセルとも異なる分離選択性を達成した。分離選択性の違いを見極めるために、高分子ミセル系動電クロマトグラフィーに直線溶媒和エネルギー関係を適用し、選択性の違いの原因を特定した。

13 この期間中の特筆すべき業績, 新技術の開発

14 研究の独創性, 国際性, 継続性, 応用性

15 新聞, 雑誌等による報道