

レコメンド活動

レコメンド活動研究チーム（課題番号：094001）

研究機関：平成21年4月1日～平成24年3月31日

研究代表者：梅井昌邦（平成22年4月10日 - 平成24年3月31日、平成23年8月1日より研究代表者）

五十嵐寧史（平成21年4月1日 - 平成24年3月31日、平成23年7月31日まで研究代表者）

研究員：井手豊也（平成22年4月10日 - 平成24年3月31日）、林 基（平成21年4月1日 - 平成23年3月31日）

目当ての書籍を購入しようと Amazon.com のページを訪ね、予定外の書籍を複数冊購入してしまった経験をもつ読者諸氏は少なくないのではなかろうか。そのような方は、ほぼまちががなく、「この商品を買った人はこんな商品を買っています」という文言につられ、クリックを繰り返してしまったに違いない。このように顧客の購買履歴等のデータから、顧客の特性や嗜好を推定し、それに合致した商品や情報を提供、もしくは、推薦するサービスのことをリコメンデーションという。サイト内の滞在時間をあげそのショップに対する顧客のロイヤルティを向上させることや購買率を高めるためのマーケティング戦略、また、売れ筋ではない商品を顧客の好みにより掘り起こし販売を促すための販売戦略として、様々なオンラインのショップがこのサービスの導入をはじめている。また、リコメンデーションサービスは、商品やサービスばかりでなく、動画や記事、そしてユーザレビューといったコンテンツ、クーポンやキャンペーンの情報等、その推薦の対象を拡げてきている。

このようにオンライン上で、大量に集められたデータから体系的に顧客に有益な情報を提供するサービスは、近年始まったものであるが、例えば口コミなど、会話によって相手の嗜好を把握し有益な情報を提供するといった行為は、従来から日常的に行われてきた。本研究チームは、(1)このようなオフライン上のレコメンド活動の観察やその行動データの蓄積により、新たな行動ルールの発見やオフラインでのリコメンデーションの方法を開発、定式化すること、そして(2)オンライン上でのリコメンデーションの基礎となる人工知能技術やアルゴリズムの応用により、オフラインの実店舗の店舗設計のため

のマーケティング戦略やまちづくりのための政策の意思決定へ寄与する枠組みの構築、といったことを目的に活動を行ってきた。本研究チームの成果の一部を紹介しよう。

「商品 A を購入した人は商品 B も購入する」といった事象間の相関や関連性を、X Y といった形式で記述するルールをアソシエーションルールといい、このようなルールを抽出する代表的なマイニング手法の一つとしてアプリアリアルゴリズムがある。論文 [2] [3] は、このアルゴリズムを、大型商業施設のショッピングインショップであるブランド店舗の新規導入店舗の意思決定問題への応用をねらったものであり、論文 [2] ではドラッグアクションデータへアプリアリアルゴリズムを適用することで得られたアソシエーションルールをフィルタリングすることにより、大型店舗にどのようなブランド店舗を導入すべきかをリコメンドする新たな手法を提案している。また、論文 [5] では、消費者のブランドの購入履歴データからロジットモデルを用い各々の消費者の各ブランドに対する評価を推定し、得られた消費者の評価の予測値と大型商業施設の既存のブランド店舗構成を入力として、対象の大型商業施設への、追加ブランド店舗候補、及び、撤退ブランド店舗の推薦順位を出力する階層ベイズ応用協調フィルタリング法を開発している。

【研究業績】

論 文

[1] Saburo Saito, Kosuke Yamashiro, Mamoru Imanishi, Takanori Sakaki, Yasufumi Igarashi and Masakuni Kakoi, “Factors to Determine the Length of Staying Time of Consumer Shop-around (Kaiyu) at City Center,” OP-

ERATIONS RESEARCH AND ITS APPLICATIONS:
Lecture Notes in Operations Research, 12, 2010, pp.443-452

[2] 梶井昌邦, “店舗の新規ブランド導入戦略支援のためのアソシエーションルールマイニング - 店舗に対する追加ブランドのリコメンデーションのための新しい手法の考察 - ,” 福岡大学経済学論叢, 第55巻 1・2号, 2010, pp 55 69

[3] 梶井昌邦, “アプリアリアルゴリズムを活用した店舗のブランド選択の意思決定に関する考察,” 福岡大学経済学論叢, 第55巻 1・2号, 2010, pp 37 54

[4] 梶井昌邦・岩見昌邦, “自由回答データのマイニングによる街づくり政策課題の抽出,” 社団法人日本不動産学会平成22年度秋季全国大会(第26回学術講演会)論文集, 26, 2010, pp .167 174

[5] 梶井昌邦, “階層ベイズ重み付き離散選択モデルによる大型店舗のブランド選択支援法の提案,” 日本地域学会第47回(2010年)年次大会提出論文, 2010年

[6] Saburo Saito, Booyoung Park, Masakuni Iwami, Takahiro Sato, Kosuke Yamashiro, Yasufumi Igarashi, Masakuni Kakoi and Chang-Hyeon Joh, “How Many Consumers Actually Move Around among Shopping Sites Within Myeong-Dong Area, Seoul?,” Paper presented at The 22th PRSCO (Pacific Regional Science Conference), 2011

[7] 梶井昌邦, “形態素解析とアプリアリアルゴリズムの2段階適用による来訪者の街に対する評価情報の抽出,” 福岡大学経済学論叢, 第56巻 1・2号, 2011年 9月

[8] Tran Ngoc Huy, Saburo Saito, Masakuni Iwami, Yasufumi Igarashi and Masakuni Kakoi, “Effects of Hang Da market redevelopment in Hanoi city center viewed from consumers' shop-around behaviors,”日本地

域学会第48回(2011年)年次大会学術発表論文集

[9] Tran Ngoc Huy, Saburo Saito, Kosuke Yamashiro, Mamoru Imanishi, Masakuni Iwami, Yasufumi Igarashi and Masakuni Kakoi, “Constructing the Markov chain model with covariates to forecast the change of consumers' shop-around movements caused by the redevelopment of Hang Da market,” 福岡大学経済学論叢, 第56巻 3・4号, 2012, pp 239 270

[10] Tran Ngoc Huy, Saburo Saito, Kosuke Yamashiro, Mamoru Imanishi, Masakuni Iwami, Yasufumi Igarashi and Masakuni Kakoi, “Characterizing the City Center Retail Environment of Hanoi, Vietnam Based on Consumers' Shop-around Behaviors,” 福岡大学経済学論叢, 第56巻 3・4号, 2012, pp 213 238

学会発表

[1] Saburo Saito, Kosuke Yamashiro, Mamoru Imanishi, Takanori Sakaki, Yasufumi Igarashi and Masakuni Kakoi, Factors to Determine the Length of Staying Time of Consumer Shop-around (Kaiyu) at City Center, The 9th International Symposium on Operations Research and its Applications (ISORA 2010), 2010

[2] 梶井昌邦, 階層ベイズ重み付き離散選択モデルによる大型店舗のブランド選択支援法の提案, 日本地域学会第47回(2010年)年次大会, 2010

[3] 梶井昌邦・岩見昌邦, 自由回答データのマイニングによる街づくり政策課題の抽出, 社団法人日本不動産学会平成22年度秋季全国大会, 2010

[4] Saburo Saito, Booyoung Park, Masakuni Iwami, Takahiro Sato, Kosuke Yamashiro, Yasufumi Igarashi, Masakuni Kakoi and Chang-Hyeon Joh, How Many Consumers Actually Move Around among Shopping Sites Within Myeong-Dong Area, Seoul?, The 22th PRSCO (Pacific Regional Science Conference Organization), 2011年

[5] Tran Ngoc Huy, Saburo Saito, Masakuni Iwami, Yasufumi Igarashi and Masakuni Kakoi, Effects of Hang Da market redevelopment in Hanoi city center viewed from consumers' shop-around behaviors , 日本地域学会第48回 (2011年) 年次大会 , 2011

[6] 梶井昌邦 , 自由記述データからの来訪者の観光地評価に関するアソシエーションルールマイニング , 日本地域学会第48回 (2011年) 年次大会 , 2011



機能性物質創製のための元素研究

機能性物質創製のための元素研究チーム（課題番号：095003）

研究テーマ：元素戦略で探る細胞死のメカニズム

研究期間：平成21年4月1日～平成24年3月31日

研究代表者：塩路幸生 研究員：大熊健太郎、山口武夫、田中英彦、長洞記嘉（平成23年3月31日まで）

【研究概要】

近年、生物化学と有機化学を融合することで得られた新しい技術を用いることで、これまでわからなかった生命現象が明らかになりつつある。その一方で、化学反応の本質を理解しないまま、それら新しい技術を利用するが故に生命現象の解釈が混沌とした状態にあることも事実である。本研究チームは、有機化学および生物化学分野の研究者により構成され、互いの学問領域を横断した研究展開を試みている。今回は、ベンザインを鍵物質とする有用物質の創生（大熊）、ストレスに曝された細胞における水の膜輸送特性（山口・田中）および細胞内シグナル感受性蛍光物質の開発と利用（塩路）に焦点を絞って研究を行った。

【研究成果】

ベンザインを鍵物質とする有用物質の創生

ベンザインは反応活性な中間体であり、近年温和な条件で発生することのできるベンザイン前駆体をもちいて多くの研究者が新規な反応を見いだしている。その典型的な例が芳香族のオルト位に選択的に官能基を導入する方法である。ひとつは環状付加反応であり他は炭素炭素結合開裂反応である。この二つの反応を用いて複素環化合物の合成を検討した。さらに、分子内環化反応により、収率よく複素環化合物が合成できたので以下にあわせて報告する。

2 トリメチルシリルフェニルトリフラートとフッ化セシウムとの反応により発生させたベンザインと環状エーテルおよびクロロホルムとの反応により3成分反応が進行しωハロゲノアルキルフェニルエーテルが生成した。又、ベンザインとジメチルホルムアミド、あるいはアセチルイミダゾールとを反応させると、カルボニル部分が反応しさらに

もう1分子のベンザインが付加したキサントールが生成した。さらに、ベンザインとアミノ酸エステルとの反応において、従来と異なった生成物を得た。すなわち、Nフェニル反応生成物ではなく、環状付加生成物であるインドリン3オンが生成した。

オルト置換アルキニル及びアルケニルアニリンの分子内環化反応を検討した。オルトアルケニルアニリドと活性なセレン化合物を触媒量用いると容易に分子内環化反応が進みインドール、キノリン、3,1ベンゾオキサジンが生成した。また、オルトアルキニルアニリドとローソン試薬との反応において、チオ化と分子内環化が同時に進行し、1段階で3,1ベンゾチアジンが収率よく生成した。

チオカンファーと一塩化硫黄との反応において、チオカルボニル基の硫黄上にさらにチオ化が進み、分子内環化、脱塩化水素が進行して環状ポリスルフィドであるテトラチン誘導体及びペンタチエピン誘導体を得られた。この反応は光学活性なポリスルフィド誘導体を合成する有力な方法となりうる。

以上のように、種々の方法を用いて環内に窒素、酸素、硫黄を含む種々の複素環化合物の合成に成功した。上記の反応を用いることで、新規の生理活性物質の創生が可能である。

ストレスに曝された細胞における水の膜輸送特性

生体膜の脂質二重層を貫通している膜タンパク質は細胞の内外への物質の輸送や情報の伝達において重要な役割を演じている。中でも膜を介した水の輸送の調節は我々の体の大部分が水から構成されていることを考慮すると非常に興味ある問題である。今回、次の2点について検討したので報告する。1) プログラムされた細胞死であるアポトーシスと水の輸送との関係。2) 赤血球膜に存在し、水の輸送を調節しているアクアポリン1 (AQP1) の機能を阻

害したときの高圧下での膜の挙動。

(1)アポトーシスに伴い細胞内の水の量が変化する。

マウスの赤白血病細胞に紫外線照射あるいは高圧処理を行うとアポトーシスを誘導することができる。そこで、上に述べたストレスを細胞に与え、細胞内の水の状態を¹H-NMRを用い、水のスピン-格子緩和時間(T₁)の測定から見積もった。その結果、アポトーシスの初期段階では水が細胞外に流出するが、アポトーシスの進行に伴い水が細胞内に流入することが判明した。

(2)AQP 1による水の輸送を水銀試薬で阻害すると加圧による溶血は増大する。

ヒトの赤血球を水銀試薬 sodium *p*-chloromercuribenzoate (*p*-CMB)で処理した後、その赤血球を加圧(200MPa)すると溶血は著しく増大した。この溶血の増大の原因を赤血球膜に存在するいろいろなイオンチャンネルやトランスポーターの阻害剤、あるいは原子吸光分析法などを用い解析したところ、*p*-CMBのAQP 1への結合による可能性が示唆された。そこで、この可能性を確認するために*p*-CMBによる水の輸送阻害と加圧溶血との関係を調べた。AQP 1を介した水の輸送阻害は¹H-NMRを用い、水のスピン-スピン緩和時間(T₂)の測定から見積もった。その結果、AQP 1を介した水の輸送を阻害すると加圧による溶血は増大することが明らかとなった。また、加圧による赤血球の壊れ方をフローサイトメーターや光散乱装置で解析したところ、水の輸送が阻害されると、加圧による赤血球の小胞化や断片化が抑制され、溶血が増大することが判明した。また、これらの結果はAQPの阻害剤として新たに開発された化合物のスクリーニングに加圧溶血法が有用であることを示唆している。

細胞内シグナル感受性蛍光プローブの開発と利用

3価リン化合物であるトリアリールホスフィンにはリン原子上の孤立電子対を有しそれらを介した光電子移動反応により隣接する蛍光団を消光する。そのホスフィンがひとたび酸化を受けホスフィンオキシドになるとその消光は解消され強い蛍光発光が見られるようになる。すなわち、この特性を利用すると過酸化物質等の酸化剤の存在をセンシングすることが可能である。しかしながら、このようなトリアリールホスフィン誘導体は、一般に脂溶性が高

く、細胞内導入が困難である。そこでこれらホスフィンに、ミトコンドリアに局在する性質を持つ脂溶性カチオンを結合させることで、ミトコンドリアに局在化し過酸化物質を捕捉する蛍光プローブ MitoDPPPを開発した。この蛍光プローブは、351nmの光で励起すると380nmに蛍光発光を示し、酸化されてMitoDPPPOになると光誘起電子移動反応による消光が解消され、その蛍光強度は約35倍増大する。均一溶媒中では、種々の脂質過酸化物質および過酸化水素との反応性は若干の違いは見られるが、どの過酸化物質によっても酸化を受ける。一方、リポソーム中、および細胞中で種々の過酸化物質との反応性を比較すると、脂溶性の過酸化物質によって速やかに酸化を受けるが、過酸化水素で酸化は極めて遅い。また、MitoDPPPは、容易に細胞内導入され、ミトコンドリアに局在化する。すなわち、MitoDPPPはミトコンドリアに局在化し、脂質過酸化物質のみを捕捉する新しい蛍光プローブである。

また、細胞内に導入後、酵素により分解あるいは修飾を受けることで、蛍光プローブの細胞内での蛍光特性や局在性が変化するようなシステムの構築は、細胞内シグナルを感度よく捕捉するための重要な手法の一つである。今回、翻訳後に脂質修飾を受ける64残基のペプチドの修飾部分であるN末端7残基を人工的に合成し、その修飾モチーフのC末端を蛍光性置換基であるBODIPY(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene)により標識した蛍光性ペプチドを合成した。それを蛍光プローブとして細胞に導入し細胞内でどのような挙動を示すか調べた。

【研究業績】

1. Reaction of Arynes with Carbon-Heteroatom Double Bonds. Okuma K., *Heterocycles*, **85**, 515-544 (2012). (review)
2. Enhancement of pressure-induced hemolysis by aquaporin-1 inhibitors in human erythrocytes. Yamaguchi T.; Iwata Y.; Miura S.; Maehara Y.; and Nozawa K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **85**, 497-503 (2012).
3. Reaction of benzyne with 2-hydroxy- and 2-aminophenyl ketones: synthesis of xanthenes and acridines. Okuma, K.; Matsunaga, Nahoko; Ozaki, Saori., *Fukuoka University Science Reports*, **41**, 23-28

- (2011).
- 4 . Reaction of benzyne with formamides and acetylimidazole Okuma, K.; Nojima, A.; Nakamura, Y.; Matsunaga, N.; Nagahora, N.; Shioji, K., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **84**, 328-332 (2011).
 - 5 . Reaction of Arynes with Amino Acid Esters: Okuma K., Matsunaga N., Nagahora N., Shioji K., and Yokomori Y., *Chem. Commun.*, **47**, 5822-5824 (2011).
 - 6 . Synthesis of 3,1-Benzothiazines from 2-Alkenyl- and 2-Alkynylanilides and Lawesson Reagent: Okuma K., Ozaki S., Nagahora N., and Shioji K., *Heterocycles*, **83**, 1303-1313 (2011).
 - 7 . Reaction of Thiofenchone or Thiochamphor with Disulfur Dichloride: Novel Formation of Tricyclic Polysulfanes. Okuma K., *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and related Elements*, **186**, 1196-1200 (2011).
 - 8 . Intracellular molecular dynamics of *N*-terminal motif of myristoylated peptide Morita H.; Ando S.; Okuma K.; Nagahora N.; Aizawa Y.; Fukuda M.; Nakagawa H.; Shioji K., *Peptide Science*, 309-312 (2011).
 - 9 . Reaction of thiocamphor with disulfur dichloride. Novel formation of α -disulfine. Okuma K.; Tsubota T.; Tabuchi M.; Kanto M.; Nagahora N.; Shioji K.; Yokomori Y., *Chem. Lett.*, **39**, 648-649 (2010).
 - 10 . Synthesis of indoles, 3,1-benzoxazines, and quinolines from 2-alkenylanilides and active seleniums. Okuma, K.; Seto, J., *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **185**, 1014-1020 (2010).
 - 11 . A highly effective one-pot synthesis of quinolines from 2-alkynyl nitrobenzenes. Okuma K.; Ozaki S.; Seto J.; Nagahora N.; Shioji K., *Heterocycles*, **81**, 935-942 (2010).
 - 12 . Chemoselective synthesis of quinoline *N*-oxides from 3-(2-nitrophenyl)-3-hydroxypropanones, Okuma Kentaro; Seto Jun-ichi; Nagahora Noriyoshi; Shioji Kosei, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **47**, 1372-1378 (2010).
 - 13 . Three component reaction of arynes with cyclic ethers and active methines: synthesis of ω -trichloroalkyl phenyl ethers. Okuma Kentaro; Fukuzaki Yutaka; Nojima Akiko; Sou Ayumi; Hino Haruna, Matsunaga Nahoko; Nagahora Noriyoshi; Shioji Kosei; Yokomori Yoshinobu, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **83**, 1238-1247 (2010).
 - 14 . Synthesis and Properties of Fluorescence Probe for Detection of Peroxides in Mitochondria. Shioji K.; Oyama Y.; Okuma K. and Nakagawa H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 3911-3915 (2010).
 - 15 . Guest Binding, Cellular Uptake, and Molecular Delivery of Water-soluble Cyclophanes Having a Pyrene Moiety Hayashida O.; Eguchi C.; Kimura K.; Oyama Y.; Nakashima T. and Shioji K., *Chem. Lett.*, **20**, 1321-1322 (2010).
 - 16 . Cascade approach to trichloroalkyl phenyl ethers from benzyne, epoxides, and chloroform. Okuma K.; Hino H.; Sou A.; N. Noriyoshi; Shioji K.. *Chem. Lett.* **38**, 1030-1031 (2009).
 - 17 . Isolation and reaction of 1,2-dithietan-3-one: formation of thiolato thiocarboxylato metal complexes. Shigetomi T.; Okuma K.; Nagahora N.; Yokomori Y., *Bull. of the Chem. Soc. Jap.*, **82**, 855-859 (2009).
 - 18 . Palladium-free zinc-mediated hydroamination of alkynes. Efficient synthesis of indoles from 2-alkynylaniline derivatives. Okuma K.; Seto J.; Sakaguchi K.; Ozaki S.; Nagahora N.; Shioji K.. *Tetrahedron Letters*, **50**, 2943-2945 (2009).
 - 19 . Water proton spin-lattice relaxation time during the apoptotic process in ultraviolet-irradiated murine erythroleukemia cells. Yamaguchi T.; Koga T.; and Katsuki S., *J. Physiol. Sci.* **59**, 131-136 (2009).
 - 20 . Characterization of High-pressure-induced Murine Erythroleukemia Cell Apoptosis by Proton Spin-Lattice Relaxation Times of Intracellular Water. Katsuki S. and Yamaguchi T., *Chem. Lett.*, **38**, 232-233 (2009).

60m～100mの加振を行って、形状の変化が顕著な鉛ダンパーも十分なエネルギー性能を有していることを確認した。

4．断続試験による鉛ダンパーのエネルギー吸収性能評価試験

鉛ダンパーのエネルギー吸収性能を評価する際には、連続繰り返し加振により評価を行ってきた。免震構造に使用されている免震部材は1回の大地震だけでなく複数回の地震を経験することもある。このような場合を想定して、断続的に複数回の繰り返し加振を与えた試験（断続試験）を実施しエネルギー吸収性能の評価を行った。地震時、鉛ダンパーは変形することによって地震エネルギーを熱エネルギーに変換し、温度が上昇する。試験においては、複数回の地震を経験する状態を想定して、上昇した温度が常温に戻るまで待って複数回の加振を繰り返した。この実験結果から、連続加振と断続加振のエネルギー吸収量を比較し、連続試験の結果から断続試験のエネルギー吸収量の下限値をほぼ推定できることを確認した。また、形状変化の寸法測定を実施し、直径の変化量に着目することによって地震を経験した鉛ダンパーの交換検討時期を概ね提案することができた。

【研究業績】

- 1) 高山峯夫，森田慶子，他4名：中間鋼板厚が異なる積層ゴムアイソレータの圧縮せん断実験，その1～その3，日本建築学会大会学術講演梗概集，B 2，構造Ⅱ，pp 391 396，2010年9月
- 2) 高山峯夫，森田慶子：免震構造に求められる安全余裕度に関する一考察，その1～その2，日本建築学会九州支部研究報告，第50号・1，構造系，pp 253 260，2011年3月
- 3) 高山峯夫，森田慶子：免震建物の安全余裕度に関する検討，日本建築学会大会学術講演梗概集，B 2，構造Ⅱ，pp 591 592，2011年8月
- 4) 森田慶子，高山峯夫：免震建物から回収された鉛ダンパーの残存性能試験，日本建築学会九州支部研究報告，第51号・1，構造系，pp 241 244，2012年3月
- 5) 森田慶子，高山峯夫，安藤勝利：免震構造用鉛

ダンパーに関する実験研究，その3 断続試験によるエネルギー吸収性能について，日本建築学会九州支部研究報告，第51号・1，構造系，pp 245 248，2012年3



下顎枝矢状分割術における各種骨切りラインの相違による 生体力学的評価

顎顔面手術の生体力学的評価チーム（課題番号：096006）

研究期間：平成21年4月1日～平成24年3月31日

研究代表者：高橋宏昌 研究員：喜久田利弘、松永久生

【研究成果】

【背景】

下顎枝矢状分割術は下顎前突症、下顎後退症などの第一選択となる術式であり、顎変形症治療の最も普遍的な手術方法である。1957年にTraunerとObwegeserにより発表され、現在までさまざまな改良が行われてきている。骨片固定にチタン製のスクリューとプレートが使用されるようになると、術後早期の機能回復と後戻り防止のため、強固な固定が一般的となってきた。強固な固定法については多数の研究論文があり、逆L字型（3本のスクリューを使用）にパイコーチカルスクリューを用いて固定する法が、最も安定性が高いというゴールドスタンダードができつつある。一方で下顎枝矢状分割術の骨切り線は数種類あるが、その選択は術者の考えや、施設の慣習によるところも大きい。骨切り線の違いによる咬合力に対する安定性を評価する研究は少なく、同類のものとして有限要素解析を用いたPuricelli（2007）の研究のみ渉猟し得た。しかし、実験の条件に課題があり（拘束条件、荷重条件）改良する必要があると考えられた。下顎枝矢状分割術時の骨片固定方法の研究は多数あるが、骨切り方法や固定装具の設定位置の相違による強度研究はない。

【目的】

1. 有限要素法解析を用いて、下顎枝矢状分割術における生体力学的に最も優れた骨切り線を明らかにする。
2. 下顎枝矢状分割術後の下顎骨および固定用スクリューとプレートの力学的挙動を観察する。

【方法】

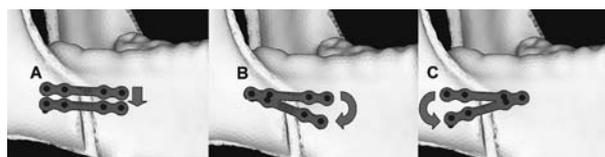
すべての力学的解析と、有限要素モデルの構築はMechanical finder(Reserch Center of Computational Mechanics, Inc.: RCCM 製)を使用した。

1. 試験体の作製

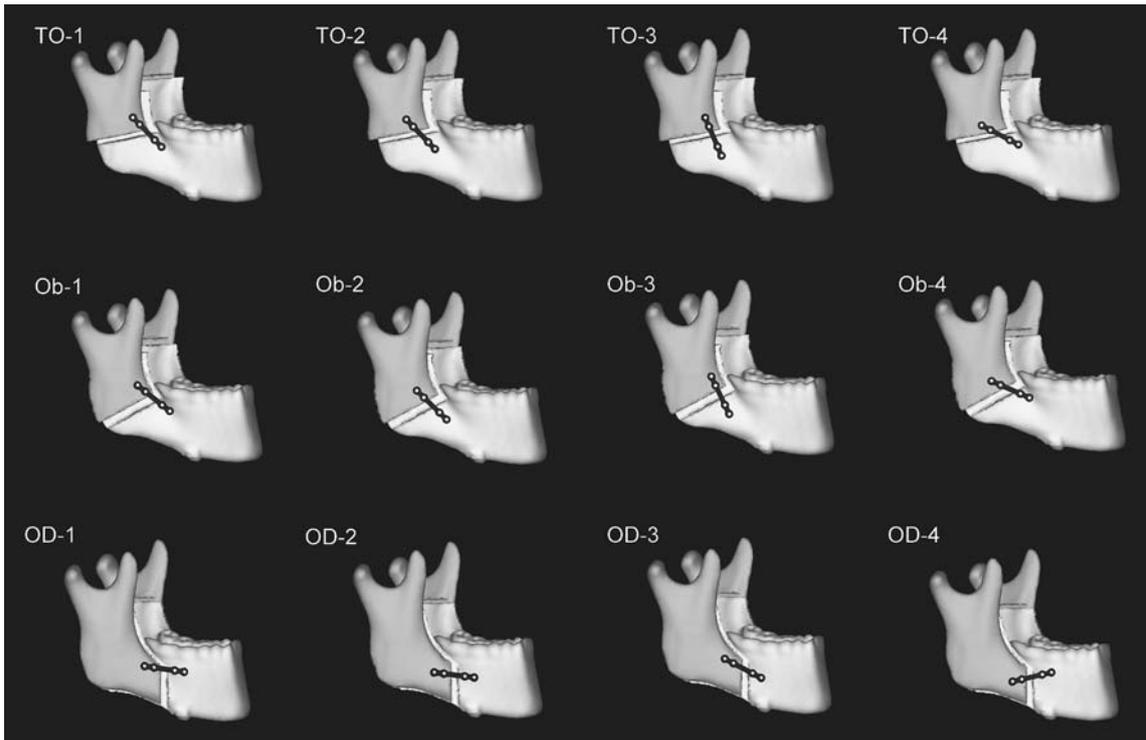
Synbone[®] (Synbone 社製) のCTデータを骨強度解析ソフトウェア (Mechanical finder) に取り込み、有限要素モデルの生成を行う。3種の骨切りラインで、3次元下顎骨モデルの両側に骨切りを行う。プレートおよびスクリューの3次元モデルも作製し、下顎枝矢状分割術後のモデルを作製する。

材料	ヤング率 (GPa)	ポワソン比
骨	13.7	0.3
チタニウム	120	0.36

2. 骨接合ミニプレートの位置設定

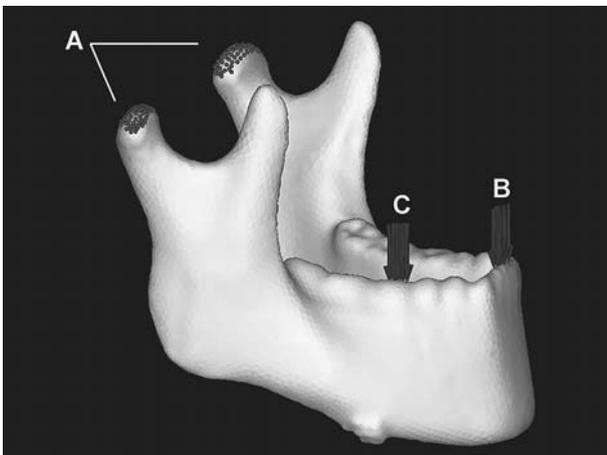


- ①シャンピーの理想線に沿ったもの
- ②5mm下方においたもの
- ③20度時計回りさせたもの
- ④20度半時計回りさせたもの



TO : Trauner-Obwegeser method (1957)
 Ob : Obwegeser original method (1957)
 OD : Obwegeser-Dal Pont method (1961)

3 . 拘束条件と荷重条件



- A . 拘束位置 (両側顎関節突起)
- B . 前歯部荷重 : 66.7N*
(下顎中切歯部)
- C . 片側臼歯部荷重 : 260.8N*
(右側第 1 大臼歯咬合面部)

4 . データ収集と分析

- (1)荷重時の切歯部移動量(2)スクリュー周囲骨の最大相当応力
- (3)ミニプレートの最大相当応力(4)スクリューの最大相当応力

【結果および考察】

1 . 前歯部荷重の検討

前歯部荷重時、シャンピーライン上のモデルは4項目の評価で他のプレート配置モデルより数値が小さかった。すなわち、シャンピーライン上にプレートを配置した場合、高い安定性が得られた。

Table 1
Summary of the comparative results for incisal loading

Parameter	Model	TO method	Ob method	OD method
Deflection at the central incisor (mm)	1	5.323	4.180	3.038
	2	5.635	4.550	3.286
	3	6.780	4.235	3.222
	4	6.989	4.661	3.539
Maximum von Mises bone stress in the screw vicinity (MPa)	1	249.981	190.631	110.492
	2	269.497	219.385	132.409
	3	289.571	191.092	131.958
	4	289.737	253.757	139.572
Maximum von Mises stress on the miniplate (MPa)	1	1459.151	1421.798	1124.772
	2	1492.856	1450.541	1247.729
	3	1763.471	1443.686	1216.838
	4	1939.372	1559.816	1289.623
Maximum von Mises stress on the screws (MPa)	1	904.507	827.426	809.941
	2	921.232	919.923	858.749
	3	926.003	854.493	829.947
	4	964.445	983.235	914.539

2. 片側臼歯部荷重の検討

片側臼歯部荷重時、シャンピーライン上のモデルは4項目の評価で他のプレート配置モデルより数値

は小さかった。すなわち、シャンピーライン上にプレートを設置した場合、高い安定性が得られた。

Table 2
Summary of the comparative results for contralateral molar loading

Parameter	Model	TO method	Ob method	OD method
Deflection at the central incisor (mm)	1	11.357	8.522	4.255
	2	14.222	9.665	4.877
	3	15.114	8.630	4.786
	4	15.271	9.931	4.972
Maximum von Mises bone stress in the screw vicinity (MPa)	1	512.634	361.865	256.623
	2	726.506	463.139	325.129
	3	730.439	405.240	320.893
	4	775.176	504.709	356.547
Maximum von Mises stress on the miniplate (MPa)	1	3250.620	2955.626	1766.932
	2	3549.566	3195.330	2082.756
	3	3878.755	3127.397	1941.177
	4	4261.597	3381.705	2156.119
Maximum von Mises stress on the screws (MPa)	1	2118.952	1778.286	1591.128
	2	2239.526	2047.883	1639.485
	3	2336.934	1826.871	1609.271
	4	2397.104	2476.061	1754.459

3. 前歯部荷重でのプレート、スクリューと周囲骨の応力の検討

前歯部荷重時、3種の骨切り線モデルにおいてプレート、スクリューと周囲骨の評価項目は左右同等

であった。3種の骨切り線モデルにおいて、左右とも末梢側から3番目のスクリュー周囲およびミニプレートの上縁に応力集中が観察された。

Table 3
Incisal loading

Parameter	Side	TO-1 method	Ob-1 method	OD-1 method
Deflection at the first molar (mm)	Right	2.786 (100%)	2.068 (100%)	1.231 (100%)
	Left	2.778 (99.7%)	2.053 (99.2%)	1.205 (97.9%)
Maximum von Mises bone stress in the screw vicinity (MPa)	Right	249.981 (100%)	190.631 (100%)	110.492 (100%)
	Left	248.304 (99.3%)	189.818 (99.6%)	101.587 (91.9%)
Maximum von Mises stress on the miniplate (MPa)	Right	1459.191 (100%)	1421.798 (100%)	1124.772 (100%)
	Left	1427.779 (97.8%)	1419.124 (99.8%)	1113.104 (99.0%)
Maximum von Mises stress on the screw (MPa)	Right	904.507 (100%)	827.426 (100%)	809.941 (100%)
	Left	905.978 (100.2%)	823.438 (99.5%)	797.614 (98.5%)

4. 片側臼歯部荷重でのプレート、スクリューと周囲骨の応力の検討

片側臼歯部荷重時、すべての骨切り線モデルにおいてすべての評価項目は荷重側の右側が大きい値を

示した。3種の骨切り線モデルにおいて、左右とも末梢側から3番目のスクリュー周囲およびミニプレートの上縁に応力集中が観察された。

Table 4
Contralateral molar loading

Parameter	Side	TO-1 method	Ob-1 method	OD-1 method
Deflection at the first molar (mm)	Right	6.149 (100%)	4.537 (100%)	1.979 (100%)
	Left	5.840 (95.0%)	4.161 (91.7%)	1.708 (86.3%)
Maximum von Mises bone stress in the screw vicinity (MPa)	Right	512.643 (100%)	361.865 (100%)	256.623 (100%)
	Left	441.897 (86.2%)	294.699 (81.4%)	196.790 (76.7%)
Maximum von Mises stress on the miniplate (MPa)	Right	3250.620 (100%)	2955.626 (100%)	1766.932 (100%)
	Left	3101.392 (95.4%)	2598.595 (87.9%)	1665.914 (94.3%)
Maximum von Mises stress on the screw (MPa)	Right	2118.952 (100%)	1778.286 (100%)	1591.128 (100%)
	Left	1964.085 (92.7%)	1663.766 (93.6%)	1474.351 (92.7%)

OD法は他の2方法より力点と作用点との距離が短く、力のモーメントが小さいことが安定性を高める要因となっていると考えられた。片側臼歯部荷重時に、その傾向は顕著となっていた。また、末梢側から3番目のスクリュー周囲に高い応力が観察されるのは、同部位が作用点となり、応力が集中するためと考えられた。FEMで観察された末梢側から3番目のスクリュー周囲の応力集中は、同部のプレート破損、スクリューの緩みなどの臨床報告と一致した。

cal stability by experimental study and finite element analysis simulation TAKAHASHI Hiromasa, FURUTA Haruhiko, MORIYAMA Shigeaki, SAKAMOTO Yuki, MATSUNAGA Hisao, KIKUTA Toshihiro MEDICAL BULLETIN OF FUKUOKA UNIVERSITY, 36/3, 181-192, 2009年9月

2010年度

2) Three lateral osteotomy designs for bilateral sagittal split osteotomy:

biomechanical evaluation with three-dimensional finite element analysis

TAKAHASHI Hiromasa, MORIYAMA Shigeaki, FURUTA Haruhiko, MATSUNAGA Hisao, SAKAMOTO Yuki, KIKUTA Toshihiro Head &

【発表論文】

2009年度

1) Assessment of three bilateral sagittal split osteotomy techniques with respect to mandibular biomechanical

【学会発表】

2009年度

- 1) Assessment of the 3 techniques of bilateral sagittal split osteotomy with respect to the biomechanical stability of the mandible by using three-dimensional finite-element analysis

TAKAHASHI Hiromasa, FURUTA Haruhiko, MORIYAMA Shigeaki, SAKAMOTO Yuki, MATSUNAGA Hisao, KIKUTA Toshihiro, THE 50ST CONGRESS OF THE KOREAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS , 2009年 4月

- 2) 下顎枝矢状分割術における骨切り線の相違による生体力学的評価 三次元有限要素法による応力解析 高橋宏昌、古田治彦、瀬戸美夏、坂本裕紀、森山茂章、喜久田利弘、第19回日本顎変形症学会総会、2009年 6月

- 3) 3D-CT 画像を用いた下顎枝矢状分割術後の規格的评价

喜多涼介、森山茂章、古田治彦、片山陽輔、高橋宏昌、喜久田利弘、第54回日本口腔外科学会総会・学術大会、2009年10月

- 4) 3D-CT 画像データを用いた、二次元セファロの再構成に関する検討

古田治彦、森山茂章、喜多涼介、片山陽輔、高橋宏昌、喜久田利弘、第54回日本口腔外科学会総会・学術大会、2009年10月

- 5) 顎関節における関節鏡下訓練のためのバーチャルシュミレーターの開発

森山茂章、片山陽輔、古田治彦、喜多涼介、高橋宏昌、喜久田利弘、第54回日本口腔外科学会総会・学術大会、2009年10月

2010年度

- 6) Three lateral osteotomy designs for bilateral sagittal split osteotomy: biomechanical evaluation with three-dimensional finite element analysis TAKAHASHI Hiromasa, FURUTA Haruhiko, MORIYAMA Shigeaki, SAKAMOTO Yuki, MATSUNAGA Hisao, KIKUTA Toshihiro, THE 51 ST CONGRESS OF THE KOREAN ASSOCIATION

OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS , 2010年 4月

- 7) 下顎枝矢状分割術における3種の外側骨切り線の三次元有限要素法解析による生体力学的評価 高橋 宏昌、古田 治彦、森山 茂章、喜久田利弘、第64回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会、2010年 6月

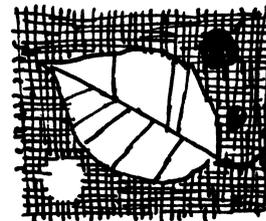
2011年度

- 8) 3D-CT 重ね合わせ法を用いた Le fort I 型骨切り術施行時の骨格変化の観察

喜多亮介、古田治彦、森山茂章、岩崎泰晃、片山陽輔、平田巧、高橋宏昌、喜久田利弘、第21回日本顎変形症学会総会・30周年記念国際シンポジウム、2011年 6月

- 9) 下顎埋伏智歯抜歯後の頬部腫脹に対する3Dビデオスキャナーによる定量的評価法

大谷泰志、森山茂章、瀬戸美夏、喜多涼介、坂本悠三子、高岡昌男、高橋宏昌、喜久田利弘、第56回日本口腔外科学会総会・学術大会、2011年10月



EGFR リガンドによるヒト胎児肺成熟促進のための 装薬を目的とした基礎的研究

ヒト胎児肺成熟促進のための創薬開発チーム（課題番号：096008）

研究期間：平成21年4月1日～平成24年3月31日

研究代表者：吉里俊幸 研究員名：小濱大嗣、野尻剛志・森 聡子（平成22年3月31日まで）、瓦林達比古

【緒 言】

今日、新生児において、早産に伴う児の未熟性は先天性形態異常とならんで最も大きな死因である。近年の周産期医療とりわけ新生児医療の進歩に伴って、成育限界ぎりぎりの児の生存が可能となった一方、生存したとしても慢性肺疾患を初めとする諸種の後遺症を残し、早産の予防とともにこれら後遺症の克服が周産期領域で残された最も重要な課題である。

代表的な細胞増殖因子であるEGF (epidermal growth factor) ファミリー (EGF 受容体およびEGFR リガンド) は、肺、消化管、皮膚などの上皮系細胞における分化、増殖、修復に関わる重要な分子として知られている。EGFR リガンドには、EGF、アンフィレギュリン、TGF- α 、HB-EGF を始めとして7つ存在することが明らかになっている。EGFR ノックアウトマウスでは、広範な肺胞形成障害をきたすことが知られており、妊娠中期以降における肺胞上皮形成にEGFR システムが重要な役割を担っていることは明らかである。一方リガンドについては、最も代表的なリガンドであるEGF についての解析が進められており、EGF はII型肺胞上皮を始めとした胎児上皮系細胞の分化促進に重要な役割を果たしていることが *in vitro* や *in vivo* の実験系において報告されている。しかしながら、ヒトにおいてはEGF 以外のリガンドについての生理学的意義における研究は皆無である。我々は、ヒト胎児由来の分泌物、羊水、母乳を用いたEGFR リガンドにおける一連の研究から、以下のような成果を得た。

【成 績】

1) 正常ヒト妊娠初期および末期に採取した羊膜、胎盤絨毛の定量的PCRの結果から、7種類のリガ

ンドの中で、アンフィレギュリンが高発現していること、2) 羊水中には妊娠初期では生物学的活性を有する高濃度のアンフィレギュリンが存在すること、3) 羊水中には妊娠初期では生物学的活性を有する高濃度のアンフィレギュリンが存在すること (以上、研究業績論文 [1])、4) 母体から分泌される母乳においてはEGFに加えてアンフィレギュリンが分泌されていること、とりわけ出産後早期に分泌される初乳においては極めて高濃度のアンフィレギュリンが分泌されていること (研究業績論文 [2])、5) 新生児気道内 (即ち妊娠末期の胎児気道内) 分泌物には、羊水中の10-100倍の高濃度のアンフィレギュリンが存在していることを明らかにした。

【結 語】

胎児期、早期新生児期においてEGFR リガンドでは、アンフィレギュリンはEGFとともに重要な分子であること、その産生部位は妊娠初期では絨毛、羊膜が主体であるが、末期になるとそれに加えて肺も主要な産生源となることが分かった。妊娠中期以降における肺胞上皮の分化、増殖、修復に関わっているEGFR リガンドの中では、EGFではなく生理的に機能しているアンフィレギュリンこそが最も有望かつ中心的な役割を担っていると申請者らは考え、本研究は今後の創薬開発に向けた基礎的研究になるものと位置付けている。

【研究業績】

1 . Fukami T, Yoshizato T, Miyamoto S, Yagi H, Yotsu-moto F, Nabeshima K, Hachisuga T, Kuroki M, Kawarabayashi T. Amphiregulin regulates the production of human chorionic gonadotropin in trophoblasts. *Life Sci* 2009; 84: 796-804.

2 . Nojiri T, Yoshizato T, Fukami T, Obama H, Yagi H, Yotsumoto F, Miyamoto S. Clinical significance of amphiregulin and epidermal growth factor in colostrum. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286; 643-647



白血病の多剤併用療法に関する研究

- 細胞内グルタチオンが関与する Gemtuzumab ozogamicin の殺細胞増強効果の可能性 -

白血病の多剤併用研究チーム（課題番号：096012）

研究期間：平成21年4月1日～平成24年3月31日

研究代表者：原 周司 研究員：自見至郎、高松 泰、緒方憲太郎

【研究成果】

【目的】

Gemtuzumab ozogamicin (GO) は抗 CD33抗体に抗がん物質カリケアマイシン (CK) を結合させた分子標的薬であり、CD33を発現する再発/難治性の急性骨髄性白血病に適用されている。GO の臨床薬理学的な問題点として、肝毒性や重篤な骨髄機能抑制を含む副作用を伴うことや GO 単剤での急性骨髄性白血病の寛解率は約30%と低いことがある。GO の白血病細胞に対する選択性および感受性の影響因子として、細胞表面上の CD33抗原の発現量、CD33抗原への GO の結合能、細胞内部への移行率、CK の細胞外排出能などが考えられているが、その詳しい機序は今までよく理解されていない。本研究では、GO と他剤との併用による副作用軽減と殺細胞効果向上を目的とするため、低濃度でより効果のある併用薬剤の選出を *in vitro* で行い、GO 感受性細胞のみならず GO 抵抗性細胞を用い細胞死を誘導させ、GO に対する耐性機構の解明も行った。

【方法】

培養細胞は CD33陽性の培養細胞 HL 60 (急性前骨髄球性白血病)、MEG 01 (慢性骨髄性白血病) を用いた。通常培養条件下で3日間培養後の細胞死を膜障害 (PI、annexin V) および DNA 断片化 (TUNEL 法) で検討した。他剤併用による相乗的な殺細胞効果の作用機序解明のため、グルタチオン合成阻害剤である DL-buthionine- (S, R) -sulfoximine (BSO) を添加した場合での細胞死の検討、細胞内グルタチオン量の測定 (Total glutathione quantification assay)、脂質過酸化物質 malondialdehyde 量の測定 (TBARS assay) を行った。

【結果】

GO の殺細胞効果を増強できる併用薬剤の検索を

行い、薬剤5種類の中から HDAC 阻害剤のバルブロ酸 (VPA) に最も強くその作用があることを見出した。薬剤添加3日後、VPA (1 mM) 単独、低濃度 (5 ng/mL) GO 単独に比べ、GO/VPA で相乗的な殺細胞効果を認め、DNA 断片化、ホスファチジルセリンの膜表面の露出、核の凝縮と小体化など、所謂アポトーシスによる細胞死の様式を示した。さらに、強力な HDAC 阻害作用を有する SAHA でも検討を行った。グルタチオン合成阻害剤 BSO を暴露した HL 60細胞では、GO、VPA、SAHA の死細胞率は増加し、さらに GO/VPA、GO/SAHA で明らかな相乗的増強効果を認めた。また細胞内過酸化脂質物 MDA 量は GO 添加濃度依存的に増加し、VPA

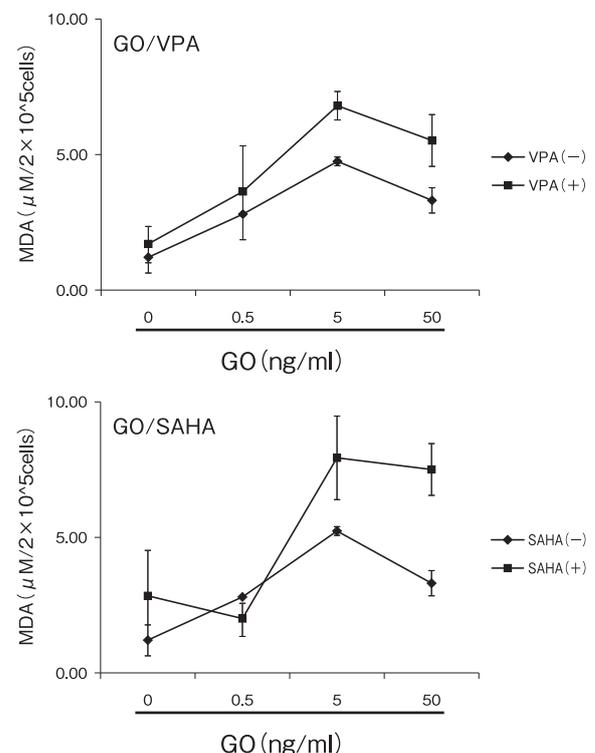


図1. 細胞内過酸化脂質量と細胞内抗酸化物質グルタチオン量の変化

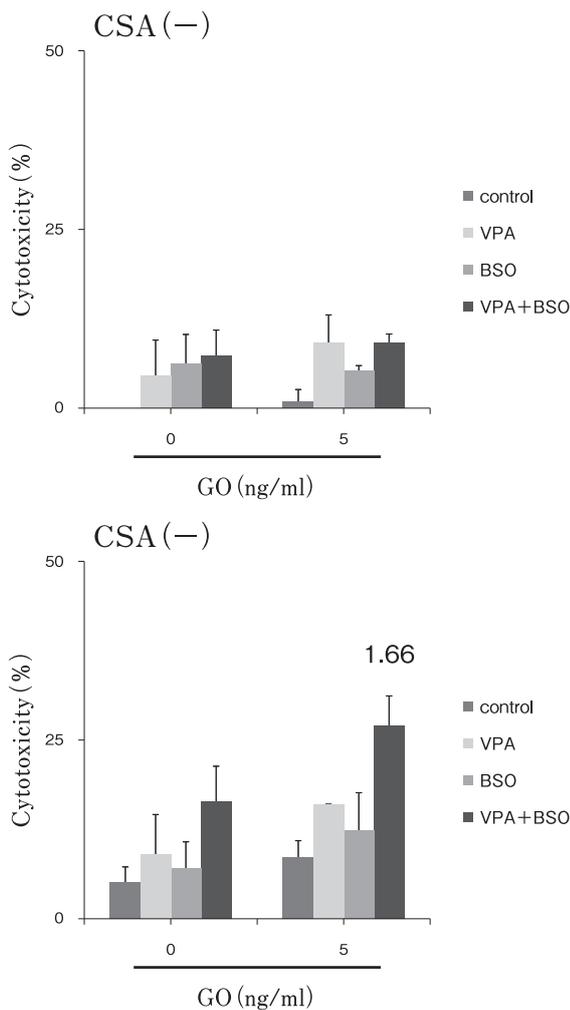


図2 . GO 耐性細胞 MEG 01の細胞死誘導

および SAHA 併用によりさらに増加した (図 1)。一方、細胞内 GSH 量は GO 濃度依存的に増加するものの、VPA および SAHA を添加すると、逆に VPA および SAHA 非添加群に比べ減少していた (図 1)。次に CD33陽性で GO に抵抗性を示す MEG 01 (CML 細胞) を用い検討したが (図 2)、VPA 併用による相乗的殺細胞効果は認められず、さらに BSO 暴露でも増強されなかった。そこで、GO+VPA+BSO に加え、P 糖蛋白 (P-gp) 阻害剤 CSA を添加すると、その抵抗性は解除され、明らかな殺細胞増強効果を認めた。

【考察】

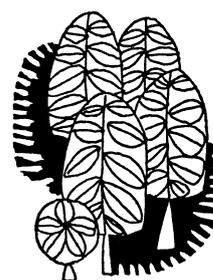
GO の臨床的使用はアメリカを中心に一度中断されたものの、大規模臨床研究である種の AML に対し有効性が再認識され、使用が再開され、その適切な使用法が模索されている薬剤である。最近、我々は GO に対する耐性のメカニズムを明らかにし、反

応性 MDR 1 発現がその原因であることを報告した。本研究は、さらに GO の併用療法による可能性を明らかにする目的で行った。GO による細胞死は、VPA および SAHA により相乗的に増強され、BSO 暴露の細胞でさらに明らかな相乗的増強効果が認められたことから、その機序には細胞内酸化促進が深く関与していることが示唆された。また細胞内過酸化脂質量は細胞毒性の増加に伴い上昇するが、逆に細胞内 GSH 量は GO/VPA および GO/SAHA で GO 単独に比べ減少することから、細胞内 GSH 量の減少が細胞内酸化を促進し、CK による細胞死を促進していると考えられる。VPA、BSO に加え P-gp 阻害による薬剤排出の阻止がさらに細胞内酸化を促進し、GO 抵抗性 MEG 01細胞の細胞死を誘導した。VPA、BSO に加え P-gp 阻害は、GO の殺細胞効果の増強、副作用軽減、抵抗性解除が期待され、AML 治療戦略上、強力な治療法となると考えた。

【研究業績】

- 1 . Am80 inhibits stromal cell-derived factor-1-induced chemotaxis in T-cell acute lymphoblastic leukemia cells; T. Matsumoto, S. Jimi, S. Hara, Y. Takamatsu, J. Suzumiya, K. Tamura. *Leuk Lymphoma*, **51**(3), 507-514 (2010).
- 2 . Population pharmacokinetic study of a test dose oral busulfan in Japanese adult patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation; Y. Takamatsu, N. Sasaki, K. Ogata, E. Yukawa, S. Jimi, S. Hara, K. Tamura; *Cancer Chemother Pharmacol*, **65**(6) 1203-1207 (2010).
- 3 . Interferon- α and zidovudine for relapsed/refractory adult T-cell leukemia/lymphoma :case reports of Japanese patients; K. Ishitsuka, H. Katsuya, T. Toyota, M. Ishizu, N. Kunami, M. Fujita, H. Sasaki, Y. Takamatsu, M. Uchiyama, H. Fujikane, K. Ogata, S. Hara, K. Tamura. *Int J Hematol*, **92**, 762-764 (2010).
- 4 . Simple and sensitive HPLC method for the fluorometric determination of methotrexate and its major metabolites in human plasma by post-column photochemical reaction; M. Uchiyama, T. Matsumoto, T. Matsumoto, S. Jimi, Y. Takamatsu, K. Ta-

- mura, S. Hara. *Biomed Chromatogr*, **26**(1) 76-80 (2012).
- 5 . Importance of inducible multidrug resistance 1 expression in HL-60 cells resistant to gentuzumab ozogamicin; T. Matsumoto, S. Jimi, S. Hara, Y. Takamatsu, J. Suzumiya, K. Tamura. *Leuk Lymphoma*. 2012. [Epub ahead of print]
 - 6 . A simple and rapid HPLC method for the determination of mitotane in human plasma and its application to a patient; M. Uchiyama, S. Hara, K. Ogata, T. Imamura, Y. Takamatsu, K. Tamura, K. Futagami, *Jpn J Pharm Health Care Sci*. in press (2012)



特異的リポ酸計測を基盤とする レドックスバランス評価システムの構築

レドックスバランス評価法の開発（課題番号：116009）

研究期間：平成23年4月1日～平成24年3月31日（チーム解散のため、一年間のみの活動）

研究代表者：吉田秀幸 研究員：糸山美紀

【研究成果】

【目的】

生体内に含まれているビタミン様化合物である α リポ酸は、美容機能やダイエットサポート機能を有するとされることから、化粧品の有効成分や抗肥満サプリメントとしても利用されている。リポ酸に替わる、更に有効な成分・素材を探索するためには、候補物質共存下における生体内リポ酸の分子状態を酸化型・還元型として個別に計測する必要がある。そこで、先に開発した「オンライン還元 - エキシマー蛍光誘導体化 LC (OnREx-LC)」を用いて酸化型・還元型リポ酸の同時計測を行うことによる、リポ酸の分子状態を指標としたレドックスバランス評価システムの構築を目指した。研究期間が一年間となってしまったため、OnREx-LC法をポリチオール性医薬品の一斉計測と生体内システイン含有ペプチドの簡易定量へ適用し、方法論の将来性を検証した。

【方法】

ポストカラム誘導体化法を用いた。分析カラムには XBridge™ C₁₈ (150×3.0mm) を用い、移動相はトリリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン及び EDTA・2Na を含むメタノール - 水混液を送液した。分析カラムで分離された試料は、還元カラム [トリブチルホスフィンを保持させた別の XBridge™ C₁₈ (30×2.1mm)] 内で還元された後、誘導体化試薬 [N(1ピレニル)マレイミド (NPM)] 溶液と混合される。混合液は加熱したピークチューブ (15m×0.5mm) 中でピレン標識した後、励起波長345nm、蛍光波長485nm でエキシマー蛍光検出した。

【結果】

この OnREx-LC システムにより、酸化型ポリチオール化合物のモデル化合物として用いた α リポ酸(LA)及びリポアミド、また還元型である Dimer-

caprol, 2,3 Dimercaptopropanesulfonic acid 及び *meso* 2,3 Dimercaptosuccinic acid を一度の分析で定量することが可能となった。本同時計測法では、まず酸化型と還元型のポリチオール化合物を分析カラムで分離し、還元カラム通過時に酸化型のみを還元型へ導き、両者をチオール反応性のピレン試薬 NPM により誘導体化することで一斉にエキシマー蛍光検出する。本システムを用いたときの上記ポリチオール性医薬品の検出限界は、注入量あたり数百 fmol レベルだった。さらにこのシステムでは、除タンパクしただけのヒト血漿及び尿 (20 μ L) 中 LA を選択的に測定することができた。他にも、システイン含有ペプチド (例えば、オキシトシン、バソプレシン、オレキシンやエンドセリン等) の簡便な一斉分析も可能となった。本 OnREx-LC 法によるリポ酸計測を活用することで、生体内 RedOx 研究における大いなる進展が期待される。

【研究業績】

1. Selective Determination of Cysteines through Precolumn Double-labeling and Liquid Chromatography Followed by Detection of Intramolecular FRET
Makoto Yoshitake, Hitoshi Nohta, Naoko Sejima, Kenichiro Todoroki, Hideyuki Yoshida, Masatoshi Yamaguchi
Analytical and Bioanalytical Chemistry, **399**, 1665-1675 (2011).
2. Selective Liquid-Chromatographic Determination of Native Fluorescent Biogenic Amines in Human Urine Based on Fluorous Derivatization
Yohei Sakaguchi, Hideyuki Yoshida, Tadashi Hayama, Miki Itoyama, Kenichiro Todoroki, Masa-

toshi Yamaguchi, Hitoshi Nohta

Journal of Chromatography A, **1218**, 5581-5586
(2011).

- 3 . Highly Sensitive and Selective Derivatization-LC Method for Biomolecules Based on Fluorescence Interactions and Fluorous Separations

Kenichiro Todoroki, Hideyuki Yoshida, Tadashi Hayama, Miki Itoyama, Hitoshi Nohta, Masatoshi Yamaguchi

Journal of Chromatography B, **879**, 1325-1337
(2011).

- 4 . Highly Sensitive Capillary Electrophoresis Analysis of N-Linked Oligosaccharides in Glycoproteins Following Fluorescence Derivatization with Rhodamine 110 and Laser-induced Fluorescence Detection

Soichiro Ijiri, Kenichiro Todoroki, Hideyuki Yoshida, Takashi Yoshitake, Hitoshi Nohta, Masatoshi Yamaguchi

Electrophoresis, **32**, 3499-3509 (2011).

- 5 . Fluorous Derivatization and Fluorous-phase Separation for Fluorometric Determination of Naproxen and Felbinac in Human Plasma

Yohei Sakaguchi, Hideyuki Yoshida, Tadashi Hayama, Makoto Yoshitake, Miki Itoyama, Kenichiro Todoroki, Masatoshi Yamaguchi, Hitoshi Nohta

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, **55**, 176-180 (2011).

- 6 . エキシマー蛍光誘導体化法による水試料中アミノポリカルボン酸類の HPLC 分析

加藤賢志, 巴山忠, 糸山美紀, 轟木堅一郎, 吉田秀幸, 能田均, 山口政俊

分析化学, **60**, 39-44 (2011).

- 7 . Determination of Histamine in Microdialysis Samples from Guinea Pig Skin by High-performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection

Takashi Yoshitake, Soichiro Ijiri, Shimako Yoshitake, Kenichiro Todoroki, Hideyuki Yoshida, Jan Kehr, Hitoshi Nohta, Masatoshi Yamaguchi

Skin Pharmacology and Physiology, **25**, 65-72
(2012).

