

氏名	崎山 紀久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第3008号
学位授与の日付	平成8年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	炎光光度検出ガスクロマトグラフィーによる含リンアミノ酸の選択的高感度分析法に関する研究
論文審査委員	教授 蒔田 政見 教授 斎藤 寛 教授 亀井 千晃 教授 小西 國義 教授 浜田 博

### 学位論文内容の要旨

アミノホスホン酸やホスホアミノ酸などの含リンアミノ酸の生体内での生理的、薬理的效果は十分に解明されておらず、簡便で特異的な高感度定量法の開発が緊急の課題となっている。

そこで著者は含リンアミノ酸化合物をN-イソブトキシカルボニル(N-isoBOC)メチルエステル誘導体へ変換する簡便な方法を開発し、さらに炎光光度検出ガスクロマトグラフィー(FPD-GC)を用いて高感度かつ選択的な分析法を確立した。

本法の応用として、まず生体試料中の2-アミノエチルホスホン酸(AEP)及びそのN-モノメチル体(MM-AEP)の分析法について検討した後、AEP及びMM-AEPの各動物組織中における含量及びその存在形態を明らかにした。また生体内における遊離型O-ホスホアミノ酸の存在を数種の分析法により確認するとともに、FPD-GCによる高感度かつ選択的定量法を確立し、各動物組織における分布とその含量を明らかにした。一方、医薬品として開発されたビスホスホン酸については本測定法の条件をさらに検討し FPD-GCによる分析法を確立するとともに、血漿及び尿中濃度測定に応用した。

## 論文審査結果の要旨

最近ホスホアミノ酸やアミノホスホン酸などの含リンアミノ酸の生理的意義が注目され、活発な研究対象になっている。本研究は、含リンアミノ酸をそのN-イソブトキシカルボニル・メチルエステル(N-isoBOC·Me)、誘導体として炎光光度検出ガスクロマトグラフィー(FPD-GC)で高感度分析する方法を開発すべく行なわれたものである。含リンアミノ酸N-isoBOC·Me 誘導体は、含リンアミノ酸をクロルギ酸イソブチルで処理後、ジアゾメタンでメチル化することにより迅速且つ定量的に調製でき、良好なGC挙動を示した。この分析法では、含リン化合物に選択的に高感度応答する炎光光度検出器を用いるため、他物質の影響をうけることなく、種々の含リンアミノ酸をナノグラムレベルで高感度定量することが可能であった。また、この方法を用いて、各種生体試料中のホスホチロシンやホスホセリンなどのホスホアミノ酸および2-アミノホスホン酸などのアミノホスホン酸の分布と含有量を明らかにした。さらに、この方法を若干改変して、骨吸収抑制剤として用いられているビスホスホン酸系医薬品の血漿および尿中濃度測定に応用した。

著者が開発した方法は、感度、選択性および簡便性においてHPLCなどの従来法よりすぐれしており高く評価される。よって本論文は博士論文に値するものと認める。