

江坂 幸宏

Yukihiro ESAKA

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・教授
(創薬科学専攻・システム生命工学研究領域)
岐阜薬科大学・教授 (機能分子学大講座・薬品分析化学研究室)
岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)・
教授 (革新的モダリティ創出部門)
United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information
Sciences, Gifu University; Professor (Field of System Biological
Technologies, Medicinal Sciences Division)
Gifu Pharmaceutical University; Professor (Laboratory of
Pharmaceutical Analytical Chemistry, Department of Bioactive
Molecules)
Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT);
Professor (Division of Innovative Modality Development)

専門 Research Area	精密分離分析化学 (①電気泳動、HPLC、質量分析法に関する高機能・高選択分離手法開発、②分離システムの検出系としての高感度検出法の開発、③生体関連物質分析への応用) Precision Separation and Analytical Chemistry ①Development of high-performance and highly selective separation methods using electrophoresis HPLC and mass spectrometry ② Development of highly sensitive detection methods for the above separation methods ③ Application of the above methods for analysis of biological samples
研究課題 代表的な研究	① 液相分離システムーエレクトロスプレーイオン化質量分析法の高感度化と応用に関する研究 最先端の HPLC やキャピラリー電気泳動(CE)などの高性能分離法と、高感度で高精度な検出法(マスキロマトグラフィー)を統合した高度な分析システムは、ライフサイエンスの発展において極めて重要な役割を果たし続けています。主にバイオマーカーとなる低分子の高感度分析法の開発・応用を行っています。私たちは対象ごとに最適な分析手法を開発する一方で、共通のテーマとして MS 検出の高感度化に注力し、エレクトロスプレーイオン化 (ESI) の効率を飛躍的に向上させる研究を行っています。ESI プロセスは、室温で過渡状態を作り出す「ガスイオン化」と呼ばれるプロセスであり、平衡理論だけでなく速度論にも強く支配されます。その制御には多くの要素の最適化が必要であり、効率を大幅に向上させるには、さらに新しい要素の発見と導入が必要です。前段階の液相分離装置の条件や内容と深く関係するため、ESI 環境を総合的に設計します。このようにして達成された顕著な感度の向上は、ライフサイエンス研究に新たな分野を提供します。 ② アセトアルデヒド摂取由来 DNA 損傷に関する研究 アセトアルデヒド (AA) は、主として飲酒を経由して体内に取り込まれますが、最近 AA の分解酵素が欠損している遺伝素養の人が飲酒をした場合の発ガンリスクが最大 100 倍以上に達することが統計的に判り、これまで不明確であった飲酒と発ガンの関係が、確かなものであることが示されました。そして、その犯人が代謝物である AA である可能性が高くなりました。私たちは、この AA の作用を分子レベルで明らかにすべく、培養細胞へ AA を暴露させ、その DNA を分析したこの AA の付加体の存在を明らかにしたように、この付加体の発ガンに関与する可能性を検討しています。また、予防医学の重要性を背景に、AA による付加体を含めた DNA 付加体の LC/MS や CE/MS を用いた超高感度検出法の開発を行っています。 ③ TMZ による DNA 損傷の定量とそれを指標にするグリオーマ治療効果の増進戦略の構築 小児がんのなかで原発性膠芽腫 (グリオーマ) は非常に死亡率が高く、治療開始からの生存期間も 1 年前後という極めて厳しい疾病です。抗がん剤と放射線治療との併用でわずかに生存期間を延長する現状があります。抗がん剤にはテモゾロミド (TMZ) が標準治療薬として使用されています。主にグアニンを O6-メチルグアニン (O6MeG) に変換することで、アデニンにミスリードさせてアポトーシスに導くとされますが、耐性が生じ、効果は限定的である現状があります。この悲観的状況を克服することが社会の要求であり、耐性の発現を克服することが望まれています。我々は、TMZ の作用の明確な指標として O6MeG の LC/MS による検出・定量法を確立し、これと細胞死状況、各生物学的シグナルを観測しながら、TMZ の効果を増進する投与法や、共投与することで TMZ 耐性を回避する物質を見出す研究を行っています。 ④ キャピラリー電気泳動法の自由溶液分析系を活かした分析法の開発と応用

	科学の進歩により、ますます高性能の分離分析方法が求められ続けています。電気泳動は分離モードにおいて HPLC を補完するものであるため引き続き重要ですが、CE には均一な自由溶液中の相互作用が分離に直接反映されるという追加の特徴があります。私たちはこの自由溶液系を、(1)分離場設計の場として高度に設定可能な分析システムの構築と (2)試料の移動挙動の観察による溶液化学の解析の場と捉えて研究を行っています。前者(1)の例として、電気泳動の原理に基づく極微量体積への濃縮過程を CE 分離の前に組み込み、さらに ESI-MS へ高効率で導入する高感度分析システムの開発があります。後者(2)の例として、重水素が重水中や重水素化溶質の電気泳動挙動を通じて物質の物性をどのように変化させるかを研究しています。
Main Research Projects	① Research on increasing the sensitivity and application of LC/CE-electrospray ionization mass spectrometry Advanced analytical systems, wherein a high performance separation method (e.g, advanced HPLC and capillary electrophoresis(CE)) and a highly sensitive and accurate detection method (e.g, mass chromatography) are integrated, continue to play a pivotal role in advances in life sciences. We mainly develop and apply high-sensitivity analytical systems for small molecules that serve as biomarkers. While we develop optimized analysis methods for each target, we focus on increasing the sensitivity of MS detection as a common theme and are researching dramatic improvements in the efficiency of electrospray ionization (ESI). The ESI process is a process of ionization in gas phase that involves a transient state at room temperature, and is strongly governed not only by equilibrium theory but also by kinetic theory. Its control requires optimization of many factors, and significant increases in efficiency require the discovery and introduction of even new factors. Since this is deeply related to the conditions and contents of the liquid phase separation system in the previous stage, we design the ESI environment comprehensively. The remarkable sensitivity improvement thus achieved provides a new field for life science research. ② Acetaldehyde-induced DNA damage Alcohol breaks down to produce acetaldehyde in the body. Recently, it was shown that the risk of alcohol-related cancer is more than 100 times higher in the acetaldehyde dehydrogenase-deficient individuals than in controls, indicating a clear association between alcohol consumption and cancer incidence. We have identified DNA adducts from acetaldehyde using acetaldehyde-exposed culture cells, and we are investigating their involvement in carcinogenesis. Assessment of DNA adducts, including those from acetaldehyde, is of particular interest in preventive medicine, and development of a highly sensitive LC-MS method for determining DNA adducts is also on going. ③ Quantifying DNA damage caused by TMZ and developing a glioma treatment strategy using that damage as a treatment indicator Among childhood cancers, primary glioblastoma (glioma) is an extremely difficult disease with an extremely high mortality rate and a survival period of around one year from the start of treatment. Currently, the combination of anticancer drugs and radiation therapy slightly extends survival time. Temozolomide (TMZ) is used as a standard anticancer drug. It is said that it mainly converts guanine to O6-methylguanine (O6MeG), causing guanine to become adenine and leading to apoptosis, but resistance has developed and the effect is currently limited. It is the demand of society to overcome this pessimistic situation. We have established a method for detecting and quantifying O6MeG using LC/MS as a clear indicator of the effects of TMZ, and while monitoring the cell death status and various biological signals, we hope to develop an administration method that enhances the effects of TMZ. We are conducting research to find substances that can avoid TMZ resistance by co-administration. ④ Development and application of analysis methods that utilize the free solution analysis system of capillary electrophoresis Scientific advances continue to require increasingly high-performance separation methods. Although electrophoresis remains important as it complements HPLC in separation mode, CE has the additional feature that interactions in a homogeneous free solution are directly reflected in the

	separation. We are conducting research on this free solution system by considering (1) the construction of a highly configurable analysis system as a place for separation field design, and (2) the analysis of solution chemistry by observing the movement behavior of the sample. An example of the former (1) is the development of a highly sensitive analysis system that incorporates a concentration process into an extremely small volume based on the principles of electrophoresis before CE separation, and then introduces it into ESI-MS with high efficiency. As an example of the latter (2), we are studying how deuterium changes the physical properties of materials in heavy water and through the electrophoretic behavior of deuterated solutes.
研究業績 (過去 5 年)	1. Y. Miki, H. Murakami, M. Gotoh, T. Umemura, <u>Y. Esaka</u>, Y. Inoue, N. Teshima. Novel chemically cross-linked self-molding particulate sorbents as solid-phase extraction media. <i>Anal. Sci.</i>, 39, 749-754 (2023). (IF:1.967, CS:2.9) 査読あり 2. H. Murakami, K. Iida, Y. Oda, T. Umemura, H. Nakajima, <u>Y. Esaka</u>, Y. Inoue, N. Teshima. Hydrophilic interaction chromatography-type sorbent prepared by the modification of methacrylate-base resin with polyethyleneimine for solid-phase extraction of polar compounds. <i>Anal. Sci.</i>, 39, 375-381 (2023). (IF:1.967, CS:2.9) 査読あり 3. T. Yamamoto, K. Fukuta, Y. Kariya, T. Matsuura, H. Hagiwara, B. Uno, <u>Y. Esaka</u>. Synthetic and computational investigation of neighboring group participation by a nucleophilic disulfide bond. <i>Org. Biomol. Chem.</i>, 21, 65-68 (2022). (IF:3.89, CS:6.5) 査読あり 4. Y. Miki, H. Murakami, K. Iida, T. Umemura, <u>Y. Esaka</u>, Y. Inoue, N. Teshima. Preparation and evaluation of molding-type solid-phase extraction media binding with commercially available adhesives. <i>Anal. Sci.</i>, 38, 307-315 (2022). (IF:1.967, CS:2.9) 査読あり 5. H. Matsumoto, N. Kawashima, T. Yamamoto, M. Nakama, H. Otsuka, Y. Ago, H. Sasai, K. Kubota, M. Ozeki, N. Kawamoto, <u>Y. Esaka</u>, H. Ohnishi, In vitro functional analysis of the variants of human asparagine synthetase, <i>J. Inher. Metab. Dis.</i>, 44, 1226-1234 (2021). (IF:4.75, CS:7.3) 査読あり 6. <u>Y. Esaka</u>, H. Aruga, S. Kunishima, T. Yamamoto, H. Murakami, Sawama, H. Sajiki, B. Uno, Preparation of N2-Ethyl-2'-deoxyguanosine-d4 as an Internal Standard for electrospray ionization tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS) Determination of DNA Damage from Acetaldehyde, <i>Anal. Sci.</i>, 36, 877-880 (2020). (IF:2.049, CS:2.8) 査読あり 7. H. Murakami, M. Omiya, Y. Miki, T. Umemura, <u>Y. Esaka</u>, Y. Inoue, N. Teshima, Evaluation of the adsorption properties of nucleobase-modified sorbents for a solid-phase extraction of water-soluble compounds, <i>Talanta</i>. 21, 121052 (2020). (IF:5.339, CS:8.6) 査読あり 8. T. Yamamoto, K. Sakamoto, <u>Y. Esaka</u>, B. Uno, Highly Sensitive Fluorescence Detection of Daptomycin in Murine Samples through Derivatization with 2,3-Naphthalenedialdehyde, <i>Anal. Sci.</i>, 36, 1285-1288 (2020). (IF:2.049, CS:2.8) 査読あり 9. H. Murakami, T. Sugita, Y. Miki, T. Umemura, <u>Y. Esaka</u>, Y. Inoue, N. Teshima, Development and Evaluation of HILIC-Type Sorbents Modified with Hydrophilic Copolymers for Solid-phase Extraction, <i>Anal. Sci.</i>, 36, 1185-1190 (2020). (IF:2.049, CS:2.8) 査読あり 10. T. Kondo, M. Hagihara, <u>Y. Esaka</u>, T. Yamamoto, B. Uno, Y. Yamagishi, H. Mikamo, Effect of High Blood Glucose Level on the Antimicrobial Activity of Daptomycin against <i>Staphylococcus aureus</i> in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice, <i>Jpn. J. Infect. Dis.</i>, 73, 205-209 (2020). (IF:1.110, CS:2.3) 査読あり 11. <u>Y. Esaka</u>, E. Tokoro, S. Kunishima, T. Yamamoto, H. Kojima, T. Takahashi, H. Murakami, B. Uno, Development of a capillary zone electrophoresis method for the analysis of four extracellular matrices commonly found in foods with functional claims, <i>Chromatogr.</i>, 41, 45-49 (2020). (IF:申請中, CS:申請中) 査読あり 12. <u>Y. Esaka</u>, S. Kunishima, H. Aruga, T. Yamamoto, H. Murakami, B. Uno, Preparation of Cyclic-1,N2-propano-2'-deoxyguanosine-d7 as an Internal Standard for ESI-MS/MS Determination of DNA Damage from Acetaldehyde, <i>Anal. Sci.</i>, 35, 1393-1397 (2019). (IF:2.049, CS:2.8) 査読あり

	13. J. Lačná, J. Přikry, N. Teshima, H. Murakami, Y. Esaka, F. Foret and P. Kubáň, Optimization of background electrolyte composition for simultaneous contactless conductivity and fluorescence detection in capillary electrophoresis of biological samples, <i>Electrophoresis</i>, 40(18-19):2390-2397 (2019). (IF:2.754, CS:4.9) 査読あり 14. H. Murakami, H. Tomita, T. Aoyanagi, T. Sugita, Y. Miki, Y. Esaka, Y. Inoue, N. Teshima, Effects of pendant-like hydrophilic monomers on the adsorption properties of reversed-phase-type sorbents for solid-phase extraction, <i>Anal.Chim.Acta</i>, 1075, 106-111 (2019). (IF:5.977, CS:8.7) 査読あり 15. M. Hatasa, T. Tanaka, S. Minatoguchi, Y. Yamada, H. Kanamori, M. Kawasaki, K. Nishigaki, Y. Esaka, B. Uno, S. Minatoguchi, Increased Plasma Adenosine Concentration in the Subacute Phase May Contribute to Attenuation of Left Ventricular Dilation in the Chronic Phase in Patients with Acute Myocardial Infarction, <i>Circ. J.</i>, 83, 783-792 (2019). (IF:3.025, CS:4.4) 査読あり 16. Y. Sakai, E. Murakami, H. Kato, K. Ohyama, Y. Esaka, T. Yamamoto, M. Hagihara, H. Mikamo, B. Uno, Feasibility of Trypsin Digestion as a Sample Preparation for Daptomycin Quantification in Murine Skeletal Muscles. <i>Biol. Pharm. Bull.</i>, 42, 751-757, (2019). (IF:1.600, CS:2.9) 査読あり 1. 富田博貴, 杉田崇, 村上博哉, 江坂幸宏, 井上嘉則, 手嶋紀雄, 極性化合物捕集用メタクリレート系逆相型固相抽出剤の調製と特性評価, <i>分析化学</i>, in press. (IF:0.430, CS:0.28) 査読あり 著書 1. 江坂幸宏 (分担), (バイオアナリシス), <i>分析化学データブック 改訂 6 版</i>, 丸善出版, pp.203-218 (2021) 2. 江坂幸宏, 宇野文二 (分担), (電気泳動法), <i>アップデート機器分析学</i>, 廣川書店, pp.171-17187, (2020)
外部資金 (過去 5 年)	1. 令和 5-7 年度基盤研究(B) 一般 (分担研究者)「オンライン試料前処理能を備えた流れ分析法による次世代呼気診断の開拓」 2. 令和 2-4 年度基盤研究(C) 一般 (研究代表者)「発がんリスク指標 DNA 損傷体の分析における実用・定量性の追求と革新的感度の獲得」 3. 令和 2-4 年度 学術変革領域研究(B) (分担研究者)「重水素原子置換生体関連物質の網羅的合成と機能性評価」 4. 平成 31-令和 3 年度基盤研究(B) 一般 (分担研究者)「呼気凝集液 (EBC) 分析法の開発と呼吸器疾患の診断への応用」 5. R5 年度 名古屋大学低温プラズマ科学研究センター共同研究利用共同研究費 (分担研究者)「低温プラズマを利用したがん治療の新規治療戦略の確立」 6. R2 年度 科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ (連携型) (分担研究者)「11C 標識非環式レチノイドの高効率合成法とその脳透過性分子機構の解明」 7. R 元年度 共同研究 (一丸ファルコス)「キャピラリー電気泳動法による天然物の分析法に関する研究」
受賞	平成 12 年 9 月 日本分析化学会 奨励賞 令和 元年 11 月 第 6 回寺部茂賞
特許	特願 2020-018430 プロテオグリカンの含有量の測定法 (提出日:令和 2 年 2 月 6 日)
略歴	平成 3 年 3 月 名古屋大学工学部応用科学及び合成化学科卒業 平成 3 年 3 月 名古屋大学工学研究科博士前期課程修了 平成 3 年 4 月 同後期課程進学 (同月末退学) 平成 3 年 5 月 岐阜薬科大学助手 平成 7 年 11 月 博士 (農学) (京都大学) 平成 17 年 6 月 岐阜薬科大学講師 平成 18 年 6 月 同助教授 平成 19 年 4 月 同准教授 平成 19 年 4 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・准教授 (兼任) 令和 2 年 4 月 岐阜薬科大学教授 令和 2 年 4 月 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・教授 (兼任)、現在に至る。 令和 5 年 1 月 岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスショナルリサーチセンター (COMIT)・教授 (兼任)