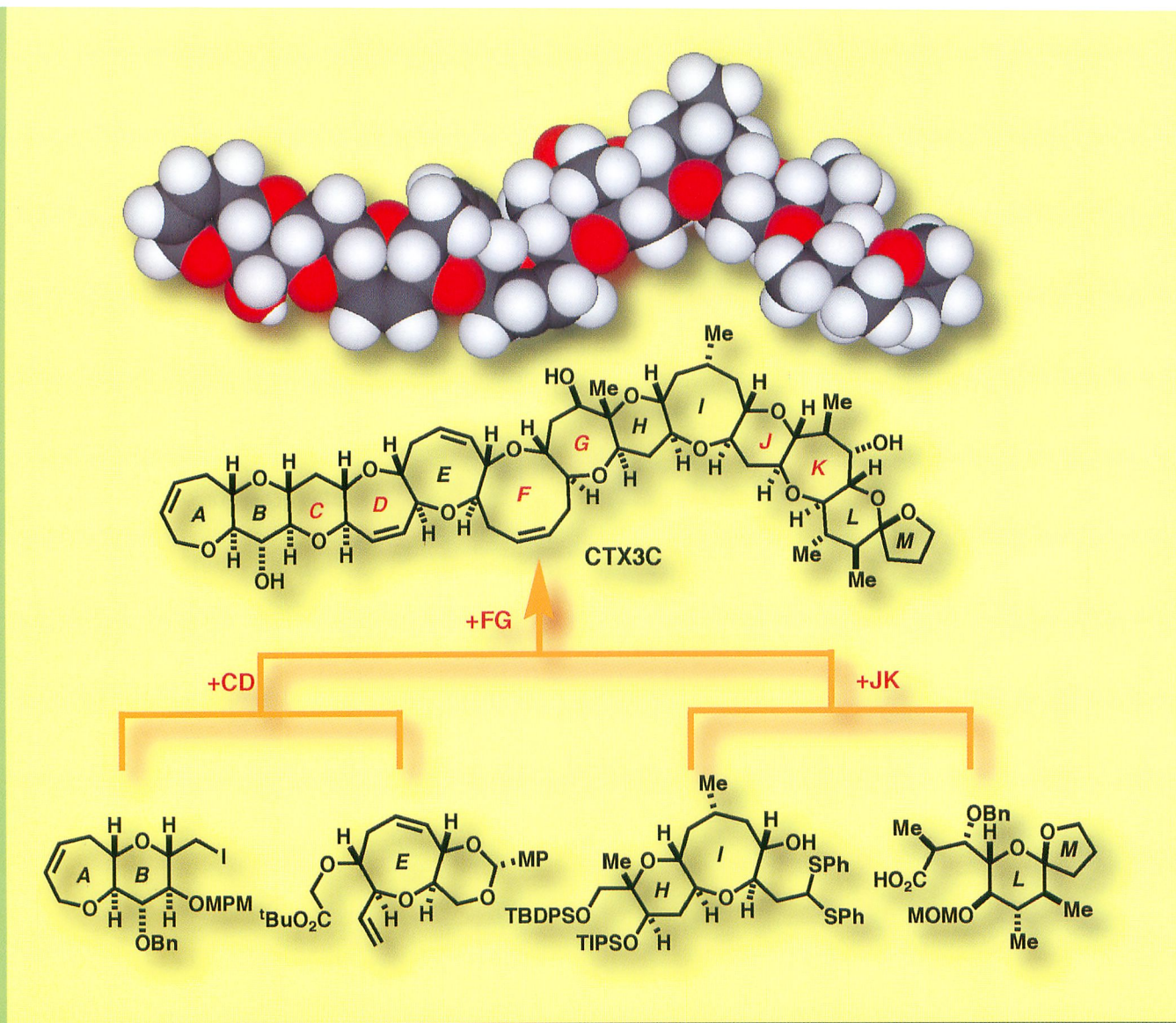




「サクラソウ」附属植物園提供



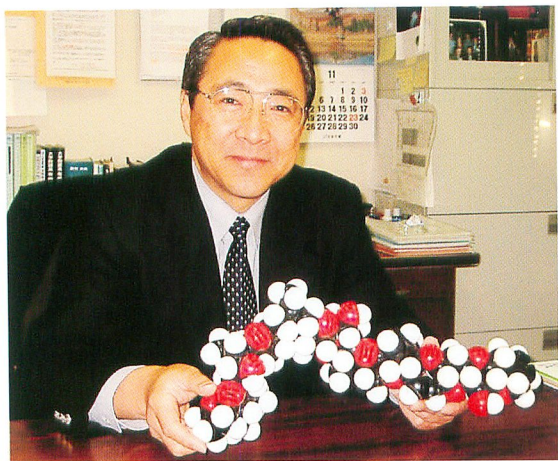
世界最大の海産物食中毒毒素シガトキシンの全合成

世界で毎年2万人をこえる世界最大規模の海産物食中毒“シガテラ”の原因毒素シガトキシンの全合成は、中毒の予防法や治療法の開発という点から強く待ち望まれて来た。私達は、3nmもあるこの巨大分子を効率良く、しかも合成の最終段階まで無毒のまま世界で始めて全合成することに成功した。研究開始から完成まで12年余を要した。しかし、全合成の成功は、研究の終点ではなく、抗体作製による中毒予防や、新たな神経科学の展開への出発点である。

2004.3

no.2

シガトキシン全合成



東北大学大学院理学研究科化学専攻
教授 平間 正博

主に熱帯、亜熱帯のサンゴ礁海域で起こるシガテラ中毒は、毎年2万人以上がかかる世界最大の海産物食中毒である。タヒチ周辺のポリネシアやハワイ、カリブ海域を中心に、日本の沖縄でも起こる。その原因毒シガトキシン類（CTX類）の毒性（マウス急性毒性LD50=0.35 μ g/kg）は、フグ毒テトロドトキシンより数十倍以上も強いが、幸い一匹の魚に含まれる量が極微量なため、中毒しても死亡することは殆どない。しかし、下痢嘔吐等の消化器障害はもちろんで、神経（ナトリウムチャンネル）

に作用し回復が遅いのが特徴で、神経系障害（水に触れると感電のようなショックと痛みを感じる温度感覚異常等）が数ヶ月続く。しかも、フグ毒中毒と違い、沢山の種類の食用魚が突然毒化するので大変危険である。しかし、現在でもまだ確実な予防法も治療法もない。なお、シガトキシンの真の生産者は単細胞渦鞭毛藻であり、食物連鎖によって草食魚から更に肉食魚に蓄積される。

シガトキシンの単離構造決定も困難を極めたが、1989年、タヒチのレイマラルデ医学研究所と東北大学農学部 安元・村田の共同研究によって、4トンのウツボ（850匹）から350 μ gのシガトキシン（CTX）が単離され、最新の核磁気共鳴スペクトル（NMR）法を駆使して構造が決定された。5,6,7,8および9員環エーテルが13個梯子状に連結した、不斉炭素が30個を超える、分子長が3 nm以上のいも虫状巨大分子であった（図1）。可

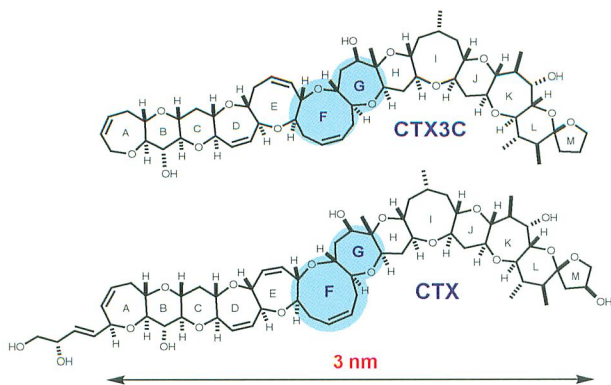


図1 主なシガトキシン類
分子長3 nmに達する巨大分子シガトキシン類には20種類をこえる同族体が存在するが、中央部のFG環部は共通の構造を有する。

能な立体異性体の数だけでも、10億通りの可能性がある。こんなに複雑で大きな分子を人工合成できるであろうか、世界中の合成化学者の挑戦が始まった。私達も、「仙台発の、科学として面白い、しかも世の中に役立つ研究をしたい」と考え、合成研究を開始した。

13環性のシガトキシンを合成するには、環を端から1個1個増やしていく直線的な合成法では、とても全合成はできない。環と環を繋ぎながら新しく環形成をする効率のよい方法を開発することが課題になった。10年近く様々に検討した結果到達したのが、2つの環フラグメントを連結する際に、その間に2個の環を形成する“二環構築型収束的ポリエーテル合成法”である。2000年には、シガトキシン類の主成分の一つであるCTX3CのABCDE環フラグメントとHIJKLM環フラグメントが合成できた。次の問題はいかにして、ABCDE環とHIJKLM環二大フラグメントを連結するかである。様々にモデル実験を検討した。化学反応を注意深く、最初は薄層クロマトグラフィ・スケール（マイクログラム単位）で行うのである。反応の成否は、主にMALDI-TOFMS（田中耕一博士が開発した質量分析計）で判定した。ついでmgスケールで、と反応のスケールを上げて行く。大きなフラグメントを繋いで3 nmの分子を構築することは容易なことではなかった。しかし、2001年3月末には、モデル実験に基づいた二環構築型収束的ポリエーテル合成法によってCTX3Cトリベンジルエーテルを合成することに成功した（図2）。合成したトリベンジルエーテルが無毒であることが分かった時は、皆で喜んだ。毒性物質を扱う特別実験室を作って警戒は怠らなかったが、実験者にとって全合成の最

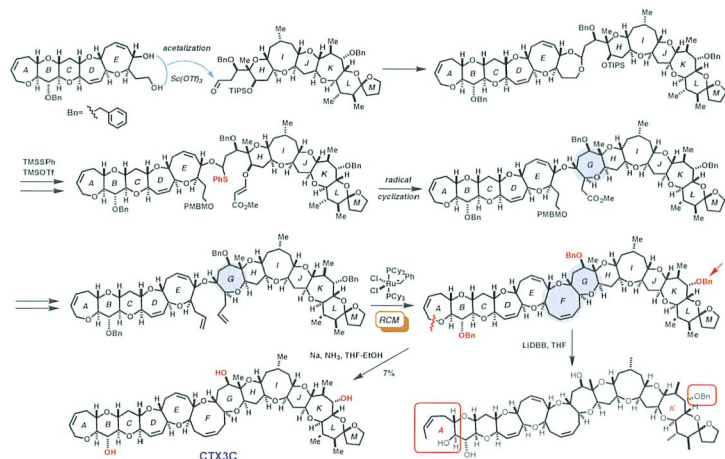


図2 二環構築型収束的ポリエーテル合成法によるシガトキシンCTX3Cの全合成
閉環メタセシス (RCM) 反応を鍵反応として、間に2個の環を形成しながら2つの環フラグメントを連結する収束的合成法。

最終段階まで安全に実験が行える訳だから、この事実は実に幸運であった。

トリベンジルエーテルが合成できたので、CTX3Cの全合成もほぼ完成したと思ったら、実は、最後の最後に難問が待ちかまえていた。ベンジル保護基の除去が思うように進まないのである。小フラグメントの時は期待通りに進行するのに、この大きな分子ではK環のベンジルエーテルが非常に抵抗し、かえってA環のアリルエーテルが還元等の分解を受けやすくなって、脱保護の収率が極めて低下した。しかし、ついに5月には世界で最初にCTX3Cの全合成に成功した。

そして、この保護基の問題は、その後、ベンジル基でなくナフチルメチル (NAP) 基を使うことによって解決された。更に、全合成の収束性の向上、立体選択性の劇的な改善、左右二大セグメントの新連結法の開発等によって、私達のシガトキシン合成法は、現在、第二世代全合成法(図3)と呼ぶべき時期に入った。これは、第一世代合成に比べて、反応工程数や選択性、化学反応の再現性等の点で格段に優れている。この全合成法によって、構造が少しずつ異

なる他の天然シガトキシン (CTX) 類の合成もできる。イオンチャネル結合に必要な構造要件の検討のために、構造を少し変えた疑似シガトキシンを合成することもできる。更に、全合成したCTX3Cを用いて、これまで不可能であった学際的研究が可能になった。即ち、シガトキシン類がナトリウムイオンチャネルのどこに結合して (三次元構造の研究)、どのような作用を引き起こすか (ナトリウムチャネルへの作用の電気生理学

的研究) 等の共同研究もどんどん進展している。また、無毒の合成中間体を用いてCTX3Cを認識するモノクローナル抗体の作製にも成功し、中毒予防のための免疫アッセイ毒魚検定法の開発研究も大いに進んでいる。いずれも他分野の科学者や技術者との共同研究である。重要な生理活性天然物の全合成の成功は、研究の終点ではなく、新たな学際的ライフサイエンスの展開への出発点である。英国医学雑誌 “THE LANCET” は、私達の全合成成功 (Science, 2001, 294, 1904) を、“Organic chemistry takes on tropical seafood poisoning” と報じた。

私達の合成研究は、現在も改良に改良を重ねている。それは、第二世代合成法でも全工程を加算すると100工程以上になる。もっと効率良く、短工程で作れないか、有機合成化学の無限の進歩に夢をかけている。本研究は、研究室の若い職員や大学院学生、本学内外の共同研究者との共同研究の成果である。心から感謝したい。

<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp/>

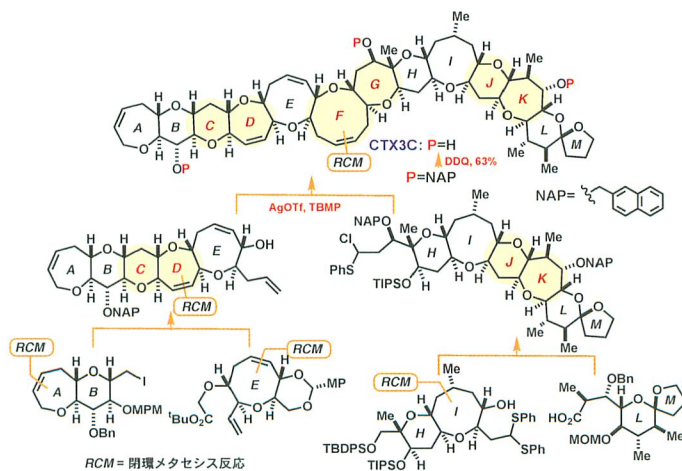


図3 CTX3Cの第二世代全合成法
閉環メタセシス (RCM) 反応を鍵反応として、間に2個の環を形成する温和で完全な二環構築型収束的ポリエーテル合成法 (AB+E=ABCDE, HI+LM=HIJKLM, ABCDE+HIJKLM=ABCDEFGHIJKLM) は、CTX3C以外のシガトキシン類の合成にも有効である。

法人化を直前にして

理学研究科長 教授 鈴木 厚人

いよいよ1か月後の4月から、大学は法人化されます。現在は法人運営組織の整備、諸規定の改定等、国立大学法人に必要な枠組み作りが大詰めを迎えています。

そもそも、法人化は、国立大学に法人格を与え、大幅な規制緩和と大学の裁量の拡大、さらには、学外者の意見や第三者評価に基づく競争原理を導入するなど、大規模な改革を施行しようとするものです。しかし、平成16年度の運営費交付金の実質削減、17年度以降の効率化係数の適用など、現在の教育・研究の基盤さえも危うくなりかけています。このような状況の中で、見かけ上の、又は数字合わせの法人化工作・操作に終始すると、大きなつげが後日回ってきそうな気がします。教育・研究推進の方針（俗な言葉で戦略）をはっきりと定め、きめ細かな施策が理学研究科（大学はもちろんのこと）に必要です。

特に、教育をいかにして充実させるかは、法人化後重要になると思います。どうかこれまで、研究だけが注目され教育は二の次の感がありました。しかし、質の良い学生を育成することは、大学の第一の使命と言えます。このためには、教員一人当たりの教育負担が大幅に違う、学部・研究科と研究所や研究センターに対する施策は、自ずと異なることが要求されます。研究のみを重視する全学一律の施策だけでは、ほころびがあるでしょう。きめ細かな施策の必要性はここにありまます。評価は、法人化後の頭が痛くなることの一つです。評価が定

着していない日本において、これを確立することは容易ではありません。科研費の評価においても、専門研究者の関与する度合いが少くないことに、大いに不満を持っています。特別推進研究等の大型科研費のピアリングの際に、このメンバー（審査員）でこれから説明することが判ってもらえるのだろうかど、ピアリングを受ける方が心配になります。ピアレビューをいかにして徹底させるか、人員と経費を要しますが検討しなければなりません。

また、評価においては評価担当の専門家を作るべきではないと考えます。大学評価・学位授与機構がこれまで全国の大学評価を実施してきました。評価項目を多数設定して、それぞれの項目で評価します。実績が十分挙がっていても、方針の策定、周知徹底、改善施策等で、委員会組織の設定やその活動が不十分であると、項目ごとに評価されるため全体の評価は下がります。余計な委員会や指示がなくとも、実績が挙がっていればこれに越したことは無く、最大級の評価が下されるべきと思いますが、現実はそのようではありません。評価担当の専門家を作るため、評価のための評価に陥り易くなります。「公務員の数だけ仕事がある」という、パーキンソンの法則の一つが思い起こされます。法人化を直前にして疲れてきたのか、少々愚痴っぽくなりました。したことをお許しください。

((研究室訪問))

天文学専攻 助教授 服部 誠

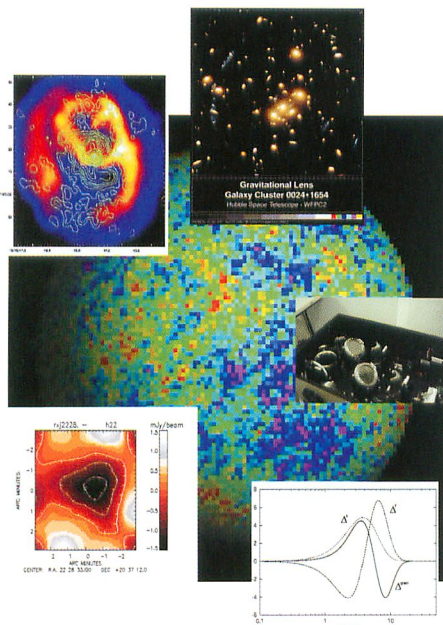
私達は、一貫して銀河団の希薄高温プラズマの理論的・観測的研究を行ってきました。目的は、銀河団や銀河の形成進化過程の解明、希薄高温プラズマの物理素過程の研究、重力レンズ現象との併用による宇宙の構造や銀河団中の暗黒物質分布の解明、謎の暗黒銀河団探索等です。ここ数年理論的研究は、半解析的手法を用いたプラズマ物理に関する研究が中心です。今年からは、以前に作

成した磁場・流体・暗黒物質の宇宙論的進化を追える数値シミュレーションコードに熱伝導を加え銀河団の宇宙論的進化の研究に挑戦したいと考えています。観測は気が付けば、電波からX線まで多波長に渡って行っています。ハワイの山の上にも、すばる望遠鏡が出来る以前に二度登って光学観測・サブミリ波観測を行い



研究仲間と（左から4番目が服部助教授）

ました。Maxwell先生の名前を冠したサブミリ波望遠鏡を使って、銀河団中の熱的電子による逆コンプトン散乱で宇宙マイクロ波背景放射(CMB)のスベクトルが変形を受ける現象のライオン側での観測に世界に



先駆けて成功しました。その頃からCMBの温度揺らぎや偏光観測による宇宙論の基本定数の測定や初期宇宙の観測的研究分野の開拓を目指した、

独自のミリ波サブミリ波観測装置の開発を行っています。これはフーリエ分光器に電波干渉計の技術に応用した装置です。これまでのミリ波サブミリ波天体干渉計が抱えていた狭視野、狭帯域、高雑音という問題を解決でき、CMBの様な暗く広がって分布した連続波天体の観測に最適な装置です。関わった大学院生の献身的努力のお陰で実験室実験で自分達が考案した理論的原理通り動作し、様々なメリットを持った装置であることを今までに示す事ができました。この装置との関連で最新の理論的成果の一つを紹介します。最新の観測により銀河団プラズマは熱平衡からズレた状態にある事が明らかになりました。そこで電子の速度分布の熱平衡分布からのズレの部分によ

る逆コンプトン散乱でCMBのスペクトルがどの様に変形するかをBoltzmann方程式を3次の摂動で解いて導きました。既知の効果と比べて特徴的なスペクトル分布を示すので将来のミリ波サブミリ波観測、出来れば自分達の観測装置、でこの効果を測定し非平衡プラズマ現象が関与する物理にメスを入れていきたいと考えています。これまでの研究活動の発展は、極低温センター・多元研・大気海洋グループ・太陽惑星空間グループのご協力無くしてはありえないものでした。特に優秀な大学院生達は指導教官の当初の目論みを遥かに超えてそれぞれのテーマを内容豊かに発展・展開してくれました。今後どんな展開が待っているのかワクワクしながら仙台での9年目の春を迎えている所です。

((研究室訪問))

化学専攻・物理化学講座 量子化学研究室 (三上研)

化学物質研究の目標の一つは、化学反応を自由に制御や促進することですが、そのためには分子の立体的形状や運動様式を詳しく知ることが

必要です。一方、最近の研究によって物質の化学的性質を理解するためには、個々の原子や分子の研究だけでなく、それらの集合体(分子クラ



三上直彦教授(前列中央)と研究室メンバー

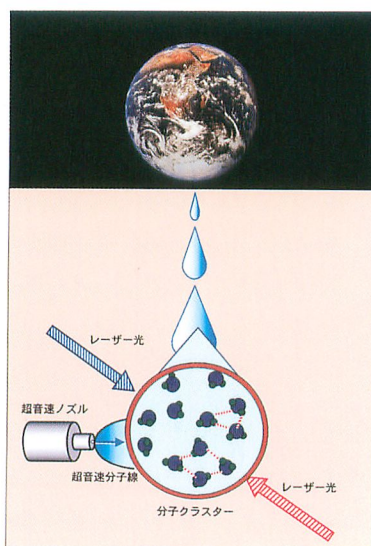
スターと言う)の性質を調べることが重要であることがわかってきました。分子クラスターは、個々の分子と液体や固体との中間物質ですが、超音速分子線を利用して発生させることができます。しかし、その密度

(濃度)が極めて低いので、構造や物性の精密情報を得るためには、強力なレーザー光との相互作用を利用して解析するレーザー分光法の方法が不可欠です。

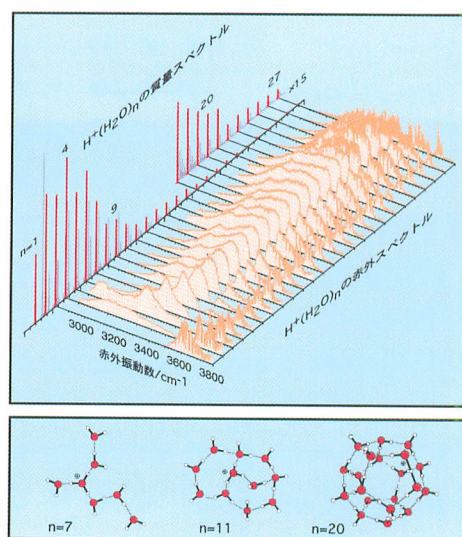
当研究室では、世界に先駆けて開発した超音速分子線・レーザー多重共鳴分光法をはじめ、複数のレーザー光を同時に駆使する非線形レーザー分光法を多数開発し、分子や分子クラスターの幾何学的構造や分子運動形態を調べたり、光エネルギーの転換メカニズムを調べる研究を行っています。また、その結果を量子力学に基づいた理論化学的計算に基づいて解析し、化学結合の主役である電子の機能や化学反応の機構を解明し、化学結合の本質に迫ることを目標としています。最近では、水素結合に注目した分子間構造研究に力を注いでおり、最も普遍的化合物である

「水」に関するマイクロ構造研究やこれまで認知されていなかった新形態の水素結合の発見・解析研究などを行っております。

水素結合は、多くの生命・非生命現象に普遍的に現れる分子間相互作用で、自然界の至る所でその特異な物性が巧妙に利用されています。その典型的な例である水は、特異的に高い融点・沸点を持ち、その潜熱が異常に大きい特性を持っています。その特異な物性が水の惑星といわれる地球の大気圏水循環システムの根源になっています。しかし、液体の水の水素結合ネットワーク構造や水溶液内のイオン種を取り巻く溶媒和水分子のマイクロ構造など、分子レベルの構造情報はほとんど判明していません。現在、当研究室では、質量分析法と結合したレーザー赤外分光観測によって、水分子が27個まで結合したクラスターイオン種を個別に単離して分光解析することに成功して、それらの水素結合ネットワーク成立過程を説明しております。



また、開拓した各種のレーザー分光法を駆使して、新奇形態の水素結合を数多く発見しております。中でも①水素・水素間の水素結合（2水素結合）の発見、②メチル基の水素結合性発見の実証、③芳香族化合物のCH基の水素結合性の発見、など、新しい研究手段で初めて解明された成果です。これらの新奇水素結合は比較的弱い相互作用であるため、溶



左図 水のクラスターモデルとして、超音速分子線中に生成する水和クラスター構造をレーザー分光法で解析する
 上図 水和プロトン $H^+(H_2O)_n$; $n=1-27$ の質量スペクトルと各サイズごとの OH伸縮振動領域の赤外スペクトル。および解析した水和ネットワーク構造形態の特徴
 $n \leq 10$: 鎖状構造, $11 \leq n \leq 20$: 網状構造, $n \geq 21$: 籠状構造

媒効果によって覆い隠されて、従来の研究手法では認知されていなかったものですが、タンパク質や酵素など生体関連物質の高次構造・分子機構・伝達機能の精密解析には不可欠の分子情報として、将来の先端研究に貢献するものです。

<http://www.mikamilab.chem.tohoku.ac.jp/>

T O P I C S

技術支援室開設

理学部には技術者集団としての技術部があります。技術職員は、それぞれの職場や研究室で技術支援業務を担っています。こうした技術職員が、広く研究者と連携して国際的研究・教育拠点の形成に資する技術部のあり方を追求し、技術部業務運用組織を立ち上げました。

その形態は、各技術職員の所属は現在のままでそれぞれの技術支援を行います。同時に業務運用組織にも所属します。

この方式により、現在の技術支援業務に関する問題点解消をはかりながら、理学研究科全体で技術職員の技術支援業務がより円滑にでき、教育・研究への技術支援をさらに推進しようとするものです。

技術相談窓口として、物理C棟1階104号室に「技術支援室」を開設しました。ご来訪をお待ちします。

相談受付時間：午後1時～3時（月～金曜）

上記以外の時間帯はファックス、電子メールで対応します。

TEL/FAX：022-217-6729

E-mail：gijyutu-info@tech.sci.tohoku.ac.jp URL：http://www.tech.sci.tohoku.ac.jp

東北大学理学部・理学研究科 技術部

技術支援業務 について

この研究を推進するのにこの分野の専門知識と新しい技術を一緒に開発してくれる技術者がいると助かる

この研究プロジェクトに技術支援があればあれも・・・これも・・・できるかもしれない

学生の実習・訓練など基本的なことや安全の指導・管理は重要なことなのだが手が回らない

専門的知識と技術を必要とする管理業務が必要

とにかく研究に専念したいからここを支援してほしい



技術部のパンフレット、ご要望の方はご連絡を

公開講座

理学部・理学研究科では、公開講座、出張講義などを通して、小中高等学校の児童生徒や教育委員会などの教育の専門家、あるいは一般社会人を対象に様々な形態で広く教育活動を行っています。

右のポスターのように地学専攻の塚本勝男助教授は伊勢湾上空で「子供たちの微小重力実験」を行いました。

また、定期的な催しとしては、物理学専攻の主催する公開講座「物理学の最前線」があります。今年度も各セメスター3回金曜日の午後5時から理学部大講義室にて行われました。

さらに、教育委員会や高等学校での講習・講演、小中高等学校への出前授業が多数（小学校2件、中学校2件、高等学校19件、教育委員会等3件、その他3件）行われました。



**東北大理学部
地震対策を点検**
仙台市消防局
地震発生時に薬品の化学反応などによる火災を未然に防ぐため、仙台市消防局は十二日、青葉区の東北大理学部を立ち入り検査し、適切な地震対策が取られているかどうかを調べた。



理学部棟二十棟を調査。高圧ガスが入ったボンベや研究室内の薬品棚の転倒、落下防止策などを点検した。昨年の宮城県連続地震

仙台市消防局が東北大理学部の地震対策を点検

地震発生時に薬品の化学反応などによる火災を未然に防ぐため、仙台市消防局は青葉区の東北大理学部を立ち入り検査し、適切な地震対策が取られているかどうかを調べた。昨年の宮城連続地震を受けて、理学部では昨年10月から、薬品用冷蔵庫をすべて金具で固定するなどして。市消防局は「誘導灯の電灯切れなど細かな問題はありますが、全般的な地震対策は大きく進んでいる」との評価であった。

河北新報 (2004年2月13日記事掲載)

授賞

◎すぐれた研究業績を挙げた大学院生6名に「青葉理学振興会賞」が授与されました：

- 権名建仁 (数学専攻)、相馬清吾 (物理学専攻)、長谷川拓也 (地球物理学専攻)、吉本敬太郎 (化学専攻)、武藤潤 (地学専攻)、谷口俊介 (生命機能科学専攻)

◎すぐれた研究業績を挙げた博士課程女子学生3名に

- 「黒田チカ賞」が授与されました：古屋亜理 (化学専攻)、吉村登紀子 (分子生命科学専攻)、永田有希 (分子生命科学専攻)

◎優秀な成績を修めた理学部学生10名に「青葉理学振興会奨励賞」が授与されました：

- 伊藤良仁 (数学系)、石渡弘治 (物理系)、畑野敬史 (物理系)、佐藤由佳 (物理系 (地物))、成田望 (地球科学系)、岩崎真理 (化学系)、廣瀬剛史 (化学系)、八木泉 (化学系)、上原重之 (生物系)、加藤明日香 (生物系)

◎優れた修士論文を発表した数学専攻の学生2名に「川井賞」が授与されました：

- 大橋信哉、和田出秀光

◎優秀な成績を修めた数学科3年次学生3名に「数学奨励賞」が授与されました：

- 石橋謙一、佐々木拓郎、佐野哲也



鈴木厚人教授（仁科記念賞受賞パーティにて）

- 田村宏治（生命科学研究所生命機能科学専攻・助教授）
武田科学振興財団一般研究奨励賞「四肢再生能力に関わる多分化能細胞の形成と分化」2003.7.10
- 村上洋一（物理学専攻・教授）
第17回日本IBM科学賞「共鳴X線散乱法による電子軌道秩序の観測手法の開発とその応用」2003.10.18
- 田中章順（物理学専攻・助手）
財団法人金属研究助成会第43回原田研究奨励賞「光電子分光法による金属低次元ナノ構造体に発現する量子物性の解明」2003.10.31
- 箕浦幸治（地学専攻・教授）
2003年度デカルト賞「エーゲ海域における津波発生の原因の究明と災害科学的定義の理解を進めたこと、あわせてミノア文明滅亡に関する地球科学的解明を行ったこと」2003.11.20
- 井上邦雄教授、白井淳平助教授、末包文彦助教授（附属ニュートリノ科学研究センター）
財団法人高エネルギー加速器科学研究奨励会 小柴賞（第1回）2003.12
- 鈴木厚人（附属ニュートリノ科学研究センター・教授）
平成15年度第49回仁科記念賞「原子炉反電子ニュートリノの消滅の観測」2003.12.5
- 田村裕和（物理学専攻・助教授）

井上科学振興財団平成15年度井上學術賞「ハイパー核のガンマ線分光学の開拓」2004.2.4

- 石田真太郎（京都大学化学研究所博士研究員）
井上研究奨励賞「初めての安定なジアルキルシリレンおよびトリシラアレンの合成、構造、および反応」（平成15年3月本研究科提出の学位論文に対して）2004.2.4
- 寺田眞浩（化学専攻・助教授）
有機合成化学奨励賞「不斉金属錯体を触媒とする高エナンチオ選択的カルボニルルーエン反応の開発」2004.2.18
- 加藤雄一（化学専攻博士後期3年）
日本分析化学会2003年度東北支部奨励賞「水素結合性リン酸イオン分析試薬の開発と機能評価」2004.3.6
- 吉本敬太郎（化学専攻博士後期3年）
日本分析化学会2003年度東北支部奨励賞「核酸の脱塩基部位形成を利用する分子認識法の開発と一塩基多型蛍光検出」2004.3.6
- 佐藤健一（技術専門職員）
平成15年度総長教育賞（優れた授業実践「実験用植物管理の創意工夫と成果」）2004.3.25
- 平間正博（化学専攻・教授）
日本化学会賞「シガトキシン類の全合成を中心とした生理活性天然物の化学的研究」2004.3.27
- 河野裕彦（化学専攻・助教授）
日本化学会学術賞「電子・核波束量子力学法による強レーザー場誘起分子ダイナミクスの理論的研究」2004.3.27
- 岩本武明（化学専攻・助手）
日本化学会進歩賞「新規なケイ素π電子化合物および関連分子系の創出」2004.3.27
- 総長賞
学士：小川洋人（物理学科）、田中朱美（宇宙地球物理学科）、池田雄介（生物学科） 修士：千田雅隆（数学専攻）、小田隆史（地学専攻） 博士：片岡龍峰（地球物理学専攻）、朝原友紀（地学専攻）2004.2.25

行事予定

2004年



【退官者】

次の11名の方々が本年度をもって定年退官されます。

- ◎教官（6名）
教授 國井 暁（物理学専攻）、教授 佐藤 繁（物理学専攻）、教授 坪田博明（物理学専攻）、教授 伊藤 翼（化学専攻）、教授 中澤弘基（地学専攻）、助教授 山本清彦（附属地震・噴火予知研究観測センター）
- ◎事務官・技官（5名）
技術専門職員 加藤守夫（物理系専攻）、技術専門官 平賀正之（化学専攻）、技術専門職員 佐藤健一（生物学科）、技術専門官 高山知明（物理系専攻）、図書系職員 横山悦子（数学専攻）

980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉
東北大学大学院理学研究科
理学部広報編集委員会
TEL:022-217-6347 FAX:022-217-6363
URL: <http://www.sci.tohoku.ac.jp>