

論文審査結果の要旨

本論文は、高い分離性能を持ち、迅速分析が可能であるキャピラリー電気泳動（CE）法を、医薬品の製剤分析及び生薬分析に応用した検討結果を述べている。CE法は既にバイオ関連試料や環境試料の分析では広く利用されているが、分析の精度・再現性で液体クロマトグラフ法にやや劣る。そこで、医薬品分析における実用化、更なる汎用化、応用研究を目的として、高い精度が要求されない純度試験、とりわけ、CE法のメソッド開発が容易である特色を活かした光学純度測定法への適用、また、定量分析に着目し、詳細な検討を行っている。

まず、CE光学異性体分離で汎用されているキラルセクターであるシクロデキストリン（CD）の中で、ジメチル-β-シクロデキストリンと硫酸化シクロデキストリンについて、その置換基の導入率（DS）の異なるものを用いて詳細な検討を行っている。その結果、DSが光学認識能に大きく影響すること、また、CDの孔径により、エナンチオマーの移動順が逆転することなどを明らかにしたことは特筆される。同様の検討をカルボキシルメチル（CM）基を導入したデキストランで実施し、CM基のDSが分離選択性に大きく影響していることを確認している。

別に、アミノ化合物の光学異性体の分離に有効である18-クラウン-6-テトラカルボン酸（18C6H₄）について、アミノ酸の光学認識能の検討を行っている。アミノ酸の各エナンチオマーと18C6H₄との真の相互作用を検討するために、CE法に間接吸光法を導入し、アミノ酸を誘導体化することなく、光学異性体の分離検出に成功している。

次に、これらの検討で得た知見を基に医薬品製剤への実用化検討を行い、塩酸ジルチアゼム錠、塩酸トリメトキノール錠及びデノパミン錠について、CE法による光学純度試験法も兼ねた迅速な定量法及び含量均一性試験法を開発している。また、医薬品の中でも複雑な組成を持つ生薬に対し、原生薬とその配合製剤を用いて、CE法の一つであるミセル動電クロマトグラフ（MEKC）法による指標成分の確認及び定量について検討し、MEKC法によるオウギ中のカリコシン、ビャクジュツ中のアトラクチレノリドⅢの迅速、簡便な確認・定量分析を可能としている。

以上のように、本論文はCE法を医薬品の製剤分析及び生薬分析に応用し、医薬品の光学純度試験法及び定量分析法として有用であることを示したもので、終始一貫しており、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。

氏名	木下充弘
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	薬第62号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	規則性の高い酸性多糖の分析と生理機能解析に関する研究
論文審査委員（主査）	教授 掛 樋 一 晃
（副主査）	教授 岡 部 亘 雄
（副主査）	教授 川 畑 篤 史

論文内容の要旨

木下充弘君の博士論文「規則性の高い酸性多糖の分析と生理機能解析に関する研究」はポリシアル酸やヒアルロン酸などの規則性の高い酸性多糖の分子量分布の解析法の開発とそれらの生物機能発現機構の解明を目指した成果をまとめた論文である。

多種多様な多糖類のうち、規則性の高い酸性多糖類は動植物に広く分布しており、特に動物中の酸性多糖の多くは細胞間相互作用や細胞の認識過程において重要な役割を果たしている。その分子量は生理的条件の変化により制御を受け、一定の分子サイズを持つ多糖だけがある特定の生物学的現象に関与する。多糖類の生物学的機能を理解するためには多糖類の分子量あるいは分子種分布を明らかにすることが重要である。一方、多糖類の機能はタンパク質との特異的な相互作用によっても調節されると考えられる。多糖類のタンパク質との相互作用は分子サイズにより調節され、特定のサイズを持つ分子種が特定の生物学的現象において重要な役割を果たしている。特に、多糖類において形成される規則性のある立体構造とタンパク質による認識に関する情報は多糖類の生物学的意義を理解するうえで重要である。

本論文では規則性の高い酸性多糖の分析法をキャピラリー電気泳動法を用いて開発し、ポリエチレングリコールをポリマーマトリックスとするキャピラリーゲル電気泳動により、酸性多糖を重合度を解析する方法を開発している。また、重合度ごとの分離について検討する過程で重合度の小さなオリゴ糖が、一定の重合度を境に泳動順序が逆転することを発見し、泳動順序の逆転現象が規則性の高い酸性多糖の立体構造の形成と密接に関係することを明らかにしている。また、泳動順序の逆転が観察される境となる付近のヒアルロン酸オリゴ糖についてヒアルロニダーゼおよびヒアルロン酸結合タンパク質による分子認識機構について解析し、ヒアルロン酸の

立体構造とのかかわりを解析している。タンパク質によるオリゴ糖の分子認識は泳動順序の逆転が観察される重合度を境にして大きく変化し、規則性の高い酸性多糖が生物機能発現において、重合度の大きさに依存した秩序ある立体構造の形成が重要であることを明らかにしている。

本論文ではこれまで解析が困難であった酸性多糖の分子量および分子量分布の解析法を開発し、その過程で発見されたオリゴ糖の泳動順序の逆転現象とオリゴ糖のタンパク質による分子認識機構の関係を明らかにしており、規則性の高い酸性多糖の生物機能発現機構を理解するための重要な情報を数多く含んでいる。

論文審査結果の要旨

木下充弘君の博士論文「規則性の高い酸性多糖の分析と生理機能解析に関する研究」はポリシアル酸やヒアルロン酸などの規則性の高い酸性多糖の分子量分布の解析法の開発とそれらの生物機能発現機構の解明を目指した成果をまとめた論文である。

本論文では規則性の高い酸性多糖の分析法をキャピラリー電気泳動法を用いて開発し、ポリエチレングリコールをポリマーマトリックスとするキャピラリーゲル電気泳動により、酸性多糖を重合度を解析する方法を開発している。また、重合度ごとの分離について検討する過程で重合度の小さなオリゴ糖が、一定の重合度を境に泳動順序が逆転することを発見し、泳動順序の逆転現象が規則性の高い酸性多糖の立体構造の形成と密接に関係することを明らかにしている。また、泳動順序の逆転が観察される境となる付近のヒアルロン酸オリゴ糖についてヒアルロニダーゼおよびヒアルロン酸結合タンパク質による分子認識機構について解析し、ヒアルロン酸の立体構造とのかかわりを解析している。タンパク質によるオリゴ糖の分子認識は泳動順序の逆転が観察される重合度を境にして大きく変化し、規則性の高い酸性多糖が生物機能発現において、重合度の大きさに依存した秩序ある立体構造の形成が重要であることを明らかにしている。

本論文ではこれまで解析が困難であった酸性多糖の分子量および分子量分布の解析法を開発し、その過程で発見されたオリゴ糖の泳動順序の逆転現象とオリゴ糖のタンパク質による分子認識機構の関係を明らかにしており、規則性の高い酸性多糖の生物機能発現機構を理解するための重要な情報を数多く含んでいる。また、木下充弘君の研究成果は **Analytical Chemistry** などの一流誌に掲載され、高い評価を受けている。以上のような理由から、本論文は博士論文として極めて価値が高いと判定される。

氏名	野村守弘
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	薬第63号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第2項該当
学位論文題目	医薬品の安全性情報の管理と評価に関する医療薬学的研究
論文審査委員 (主査)	教授 秦 多恵子
(副主査)	教授 岩 城 正 宏
(副主査)	教授 西 田 升 三