

氏名	塚本 剛		
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3582号		
学位授与の日付	平成13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)		
学位論文の題目	酸性ムコ多糖をキラルセクターとして用いるキャピラリー 電気泳動法の開発とその応用に関する研究		
論文審査委員	教授 斎藤 寛	教授 木村聰城郎	教授 山本重雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

医薬品の光学異性体間には生理活性及び毒性に違いがみられることが多く、不斉を有する化合物を医薬品として開発する場合、光学分割は重要である。そこで、著者は、マナモコから単離した fucose-containing glycosaminoglycan (FGAG) 及び depolymerized holothurian glycosaminoglycan (DHG) は L-fucose が結合した特異的な構造を持つことに着目し、これらをキラルセクターとして用いる新規キャピラリー電気泳動 (CE) 法の開発と応用を目的として、本研究を行った。まず、FGAG 及び DHG のキラルセクターとしての可能性を明らかにするため、塩基性薬物に対する光学認識能を cyclodextrin 類及び heparin と比較し、これらは汎用されているキラルセクターより光学認識能が優れている場合があることを明らかにした。また、FGAG 及び DHG の光学認識能には、平均分子量及び分子量分布が関与すると考えられる。そこで、これらの平均分子量及び分子量分布を求めた結果、分子量分布は狭く、平均分子量により光学認識能に差があることが判った。次いで、これらをキラルセクターとして実際の医薬品の光学分割へ適用するため、CE 条件を詳細に検討した結果、十数種の塩基性薬物が、3% (w/v) の FGAG 又は DHG を含む 10 mM リン酸塩緩衝液 (pH 5.0) を泳動液に用いることにより光学分割できることが判った。さらに、構造と光学認識能との関係を知るため、他の酸性ムコ多糖等 (heparin, chondroitin sulfate C 及び dextran sulfate) と比較した。FGAG 及び DHG は塩基性薬物に対して最も広範な光学認識能を示し、CE による光学異性体の分離には、緩衝液の種類も重要な因子の一つであることも明らかにした。また、キャピラリーの表面電荷により生じる電気浸透流の影響を知るため、表面をコーティングしたキャピラリーを用いて、FGAG 及び DHG の光学認識能について検討した。その結果、CE における光学分割条件の最適化には、キラルセクターの平均分子量等に加えて、使用するキャピラリーのタイプが重要であることが判った。このように、FGAG 及び DHG をキラルセクターとして用いる CE 法は、塩基性薬物の光学分割法として有用で、今後、医薬品の光学異性体の分析に貢献することが期待できる。

論文審査結果の要旨

医薬品の光学異性体間には生理活性及び毒性に違いがみられることが多く、不斉を有する化合物を医薬品として開発する場合、光学分割は重要である。そこで、著者は、マナマコから単離した fucose-containing glycosaminoglycan (FGAG) 及び depolymerized holothurian glycosaminoglycan (DHG) はL-fucoseが結合した特異的な構造を持つことに着目し、これらをキラルセクターとして用いる新規キャピラリー電気泳動(CE)法の開発と応用を目的として、本研究を行った。まず、FGAG及びDHGのキラルセクターとしての可能性を明らかにするため、塩基性薬物に対する光学認識能をcyclodextrin類及びheparinと比較し、これらは汎用されているキラルセクターより光学認識能が優れている場合があることを明らかにした。また、FGAG及びDHGの光学認識能には、平均分子量及び分子量分布が関与すると考えられる。そこで、これらの平均分子量及び分子量分布を求めた結果、分子量分布は狭く、平均分子量により光学認識能に差があることが判った。次いで、これらをキラルセクターとして実際の医薬品の光学分割へ適用するため、CE条件を詳細に検討した結果、十数種の塩基性薬物が、3% (w/v) のFGAG又はDHGを含む10 mMリン酸塩緩衝液(pH 5.0)を泳動液に用いることにより光学分割できることが判った。さらに、構造と光学認識能との関係を知るため、他の酸性ムコ多糖等(heparin, chondroitin sulfate C及びdextran sulfate)と比較した。FGAG及びDHGは塩基性薬物に対して最も広範な光学認識能を示し、CEによる光学異性体の分離には、緩衝液の種類も重要な因子の一つであることも明らかにした。また、キャピラリーの表面電荷により生じる電気浸透流の影響を知るため、表面をコーティングしたキャピラリーを用いて、FGAG及びDHGの光学認識能について検討した。その結果、CEにおける光学分割条件の最適化には、キラルセクターの平均分子量等に加えて、使用するキャピラリーのタイプが重要であることが判った。このように、FGAG及びDHGをキラルセクターとして用いるCE法は、塩基性薬物の光学分割法として有用で、今後、医薬品の光学異性体の分析に貢献することが期待できる。