





博士論文等審査・最終試験結果報告書

千葉科学大学 (薬学 研究科 薬学 専攻)

主査	細川 正清 	副査	今井 信行 
			高崎 みどり 
			梶淵 泰宏 
学生番号	PD20C01	氏 名	高荷 大輔
論文題目	新規合成したインドメタシンプロドラッグを用いたヒトカルボキシルエステラーゼの構造活性相関に関する研究		
博士論文等審査結果			審査結果
<p>本研究は、合成したインドメタシンプロドラッグを用いてヒトカルボキシルエステラーゼ (hCES) がどのような構造を認識し加水分解を行っているのかを明らかにした。第1に、キラル認識能では、hCES1 でベンジル型エステルのエナンチオマー間で加水分解速度に大きな差があることが確認された。第2に、アルコキシ基の立体障害や電子密度を変化させることで、CES による加水分解速度を変化させる要因を解明した。第3に、本研究で合成したジエステル構造を含むプロドラッグの場合、大きなアシル基を持つ基質であったとしても hCES2 活性が大きく上昇し、hCES1 活性に近づくことを明らかにした。また、ジエステル構造では hCES1 に選択性が高い基質であっても hCES2 とも反応するプロドラッグにすることが可能であることを見出した。</p> <p>以上3つの新規知見は、新規創薬に有用なものと考えられ、博士論文としてふさわしいものと考えられた。</p>			<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
最終試験結果			審査結果
<p>本研究に関する、研究発表、面接および口頭試問等を含めた最終試験の結果、高荷大輔君の研究は、新しい領域を切り開く研究であり薬物動態領域において、極めて有用な情報をもたらすもので、千葉科学大学薬学研究科薬学専攻博士課程の研究内容として、優れているものと判断した。</p>			<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格

※ 審査結果については、合格・不合格のいずれかを○で囲むこと。

論文審査結果の要旨

氏 名： 高荷大輔

学位の種類：博士 (薬学)

学位論文名：新規合成したインドメタシンプロドラッグを用いたヒトカルボキシルエステラーゼの構造活性相関に関する研究

審査委員 (主査)：細川 正清

(副査)：今井 信行

(副査)：高崎 みどり

(副査)：榊 泰宏

本研究は、合成したインドメタシンプロドラッグを用いてヒトカルボキシルエステラーゼ (hCES) がどのような構造を認識し加水分解を行っているのかを目的に研究を行ない新規の3つの結果を得た。

1. インドメタシンプロドラッグを用いたキラル認識能の研究では、hCES1による触媒能を調べた結果、特にベンジル型エステルのエナンチオマー間で、加水分解速度に大きな差があることが明らかとなった。この結果からCESにより代謝活性化されるプロドラッグ創薬において、特に不斉中心にフェニル基を持つ化合物ではエナンチオマー間で加水分解速度に注意する必要がある。
2. インドメタシンプロドラッグにおいてアルコキシ基の立体障害や電子密度を変化させることで、CESによる加水分解速度を変化させるのには、どのような要員があるのかについて検討を行った。その結果、アルキルエステルとアリールエステルではプロドラッグ創薬においてそれぞれ注意する点が異なり、アルキルエステルでは分岐鎖においてメチル基の存在する位置で加水分解速度が変化し、アリールエステルでは置換される官能基による立体障害と電子密度の変化が加水分解速度に影響を与えることが明らかとなった。
3. インドメタシンプロドラッグをジエステル構造にした場合の代謝活性化能のCESファミリー間での差異について調べて、その結果、大きなアシル基を持つ基質であったとしてもhCES2活性が大きく上昇し、hCES1活性に近づくことを明らかにした。また、合成したインドメタシンプロドラッグの固有クリアランスを求めたところ、hCES2による代謝活性化能がこれまで合成したプロドラッグと比較して高いことが明らかとなった。このようにジエステル型プロドラッグでは、代謝活性化のCESアイソザイム間の差異が縮小されるとともに、特にhCES2による代謝活性化能力が高くなることから、これまで生体内での代謝活性化が困難であったプロドラッグの創薬に応用できる可能性が考えられた。また、hCES2が多く発現している小腸とhCES1が多く発現している肝臓の両方で代謝活性化出来るため疾病時や遺伝子多型がある場合にも生体内で代謝活性化できるプロドラッグ創薬に応用できるものと考えられた。

本論文は、創薬に関する3つの新規知見を得ることが出来、この情報は創薬応用にも繋がる価値ある博士論文である。

本学の教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て審査委員による口頭試問を行い、高荷大輔氏に博士 (薬学) を授与することが決定された。