




論文審査並びに最終試験の要旨及び担当者

| | | |
|--|---|---|
| 課程博士 論文博士 | 学位申請者氏名 武田 誠一 | |
| 論文題目 中分子ヘパリニルアミノ酸誘導体のラジカルスカベンジング作用及び機序の検討 | | |
| <p>(論文審査要旨)</p> <p>申請者は本研究において、通常のヘパリン (HE) と、申請者の所属する企業で開発された中分子ヘパリン (MHE) 及び MHE にアミノ酸を付加した 11 種類の中分子ヘパリニルアミノ酸誘導体 (MHADs) を用いて出血傾向に関する項目の比較及びラジカルスカベンジング作用について検討を行い、HE よりも安全で有効な MHADs を探索した。</p> <p>第 1 章では、<i>in vitro</i> の検討により、HE の副作用である出血傾向を軽減する目的で合成した MHADs のうち、中分子ヘパリニルフェニルアラニン (MHF)、中分子ヘパリニルロイシン (MHL) 及び中分子ヘパリニルチロシン (MHY) にキサントシン及びキサントシンオキシダーゼを用いて発生させたフリーラジカルによる細胞傷害を抑制する作用のあることが明らかとなった。</p> <p>第 2 章では、MHF 及び MHL に <i>in vivo</i> においてマウス虚血性足浮腫抑制作用のあることが認められた。この作用は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長がみられないか軽度な延長がみられた用量域においてみられ、MHF には、マウス虚血性足浮腫に対する予防的な効果 (ラジカルスカベンジング作用) だけでなく、治療効果 (虚血性障害抑制作用) も認められた。</p> <p>第 3 章では、MHF 及び MHL の作用機序を明らかにするために、マウスにおいて MHF または MHL 投与時の血中 extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) 活性の変動を検討した。その結果、MHF 及び MHL 投与群においては APTT の延長がみられないか軽度な延長がみられた用量域において有意な血中 EC-SOD 活性の上昇がみられた。</p> <p>今回の申請者による研究成果より、HE と比べて出血傾向の副作用が軽減した MHF 及び MHL は、血管内皮細胞由来の EC-SOD の放出を促すことによって間接的なラジカルスカベンジング作用を発現することが示唆された。とりわけ、MHF は、出血傾向のリスクが HE より低く、内因性の EC-SOD 活性を上昇させる特徴がある物質として臨床応用可能であると期待された。</p> <p>本研究内容は、国際学術雑誌 3 報に掲載されており、申請者は 3 報とも筆頭著者となっている。そのうち、2 報は PubMed にて検索可能な論文である。また、学位申請者は薬理学を中心とした薬学知識、研究遂行に不可欠な実験技術、研究データから次の実験戦略を構築する解析・判断力、研究発表に際して必要な表現力を、全て有していると判断する。さらに、申請者は近畿大学大学院薬学研究科博士前期課程を修了していること、また本博士論文に関する口頭試問を本研究に関連する英語文献を含めて行った最終試験結果より、当該分野の学問的知識と英語の読解力・表現力が十分にあることを確認した。博士論文発表会では、理解し易いプレゼンテーションを行い、質疑応答にも適確に対応した。</p> <p>以上の論文審査および最終試験の結果、本申請者は本学博士号 (薬学) の学位を授与するに相応しいと判断した。</p> <p>2017 年 7 月 19 日</p> | | |
| 主査 中村 一基  | 副査 篠塚 和正  | 副査 野坂 和人  |
| | 副査 印 | 副査 印 |