

論文審査結果の要旨

氏 名： 高橋 滉平

学位の種類：博士（薬科学）

学位論文名：アスタキサンチンの誘導体化による機能性改善と代謝特性に関する研究

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）：梶渕 泰宏

本研究では、最初にモクズガニ *Eriocheir japonica* の体内のアスタキサンチンの分布に関する調査を行いモクズガニにおけるアスタキサンチンの役割の解明を試みた。さらに、モクズガニ体内では、アスタキサンチンはエステル構造を持つことが知られているが、このエステルを加水分解する酵素については明らかになっていない。そこで、モクズガニにおけるアスタキサンチンの分布と加水分解酵素について検討した結果、アスタキサンチンは紫外線などによる酸化ストレスを受けやすい部分に分布しており、外部からの酸化ストレスの保護に関与している可能性が示された。また、モクズガニ中腸腺の加水分解酵素を調べたところ、抗ヒト hCES1 抗体による Western Blot の結果、分子量が 61,000 の hCES1 に比較的近い位置に免疫交叉性のあるタンパク質が確認できた。また、加水分解活性を調べたところ、アスタキサンチンエステルの他、プロドラッグの代謝活性も認められ、この酵素がヒトのカルボキシルエステラーゼ (CES) に近い可能性が示された。

二番目の研究として、アスタキサンチン自身の低い経口吸収性の改善方法および抗酸化剤としての有用性を調べる方法として、水溶性修飾基を導入したアスタキサンチン誘導体を合成し、溶解性、代謝活性化速度、ラジカル消去能で評価し、その有用性を検討した。その結果、直鎖アミノ酸型エステル誘導体の N 末端にメチル基を導入することで溶解度が上がることが示された。しかし、代謝活性化速度においてはジアセチル体では活性化されたものの、水溶性修飾基を導入したアスタキサンチン誘導体は、CES により加水分解されなかった。抗酸化活性であるラジカル消去においては、メチル基を導入すると低下し、環状構造を導入すると向上する可能性が示唆された。

三番目の研究として、肝臓の加水分解に大きく寄与している CES1 における、ヒト (hCES1)、マウス (mCES1) およびカニクイザル (mfCES1) の CES における基質特異性の種差を解明する目的で、構造および電子的特徴の異なるアトルバスタチンプロドラッグを用いて検討した。その結果、ヒト hCES1 の加水分解速度が比較的高いことや、加水分解速度が基質の構造および電子密度に依存することを明らかにした。

本論文は、天然物由来の創薬に関する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った結果、高橋滉平氏に博士（薬科学）を授与することが決定された。