

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。