

氏名	三 瓶 春 代
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3837号
学位授与の日付	平成15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	高速液体クロマトグラフィー用新規モレキュラーインプリント ポリマーの開発とその薬学的応用に関する研究
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

天然高分子が持つ特異的分子認識能を人工的に再現できるバイオメテック材料のひとつであるモレキュラーインプリントポリマー (MIP) に注目し、特異的分子認識能、光学認識能を有し、しかも生体試料を直接注入できる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 用充填剤の開発とその薬学への応用を検討することを目的として、本研究を行なった。まず、多段階膨潤重合法によって調製した MIP の水系におけるクロマトグラフィー的性質および分子認識能に関する基礎的検討を行ない、開発した MIP を環境試料中の内分泌かく乱物質の選択的濃縮分析への適用を検討した。その結果、*p*-*tert*-ブチルフェノールに対する MIP を前処理用充填剤として用いるカラムスイッチング法を用いれば、テンプレート分子の影響を受けることなく内分泌かく乱物質のビスフェノールAを選択的に濃縮でき、河川中の超微量 BPA の定量にも適用できることがわかった。次に、キラル医薬品に対して光学認識能を持つ MIP の開発を目的として、MIP の調製および HPLC 分離条件による光学分割の最適化を行い、HPLC キラル固定相としての適用を検討した。その結果、従前に開発された塊状重合法による MIP より、多段階膨潤重合法で調製した MIP の方が優れたクロマトグラフィー的特性を持つことを初めて明らかにするとともに、MIP を HPLC 用キラル固定相として利用できることを明らかにした。さらに、生体試料を直接注入できる MIP の開発を目的として、MIP の表面修飾を行い、生体試料中の医薬品の分析への適用を検討した。その結果、表面修飾法によって選択的に表面を親水化した MIP を用いるカラムスイッチング法により、生体試料の直接注入による医薬品の選択的濃縮分析が可能であった。以上のように、著者は、HPLC 用充填剤として多段階膨潤重合法により分子認識能のみならず光学認識能を有する新規 MIP を開発し、医薬品の光学分割ならびに生体試料の直接注入による医薬品の分析に有用であることを明らかにした。本研究で得られた新規 MIP は、今後、種々の分野で、優れた HPLC 用充填剤として利用されるものと期待できる。

論文審査結果の要旨

本研究では、新規モレキュラーインプリントポリマー (MIP) に注目し、特異的分子認識能、光学認識能を有し、しかも生体試料を直接注入できる HPLC 用充填剤の開発とその薬学への応用を検討することを目的とし、以下の研究成果を得ている。

まず、内分泌かく乱物質であるビスフェノールAを用いて MIP_{BPA} などの調製法などを検討し、多段階膨潤重合法を用いれば、有効な HPLC 用 MIP を調製できることを明らかにしている。また、*p*-tert-ブチルフェノール (BP) に対する MIP_{BP} の認識能を検討し、MIP_{BP} が BPA を選択的に濃縮し、河川中の超微量 BPA の定量にも適用できることを明らかにしている。

ついで、医薬品であるイブプロフェン (IP)、ナプロキセン (NP) およびニルバジピン (NV) の S 体に対する MIP を検討し、優れたクロマトグラフィー的特性を持つ HPLC 用キラル固定相を開発し、それらが、市販のタンパク質固定化充填剤に匹敵するカラム性能を持つことを明らかにしている。さらに、MIP が、血清などの生体試料中の医薬品の直接分析への MIP の適用できることも明らかにしている。

以上のように、MIP が、環境ホルモンに限らず、種々の医薬品の光学分割法として有用であり、薬学分野に応用できること明らかにしている。従って、本研究の成果は、今後薬学の発展に寄与すると考えられるので、博士 (薬学) 学位論文に値すると判断できる。