

学位記授与番号	博 甲 第 3 号
学位の種類	博 士 (医療薬学)
氏 名	加藤 久登
学位授与の要件	学位規則 (昭和二十八年四月一日文部省令第九号) 第四条第一項該当者
学位授与に至る経過	学位論文受理年月日 平成 27 年 12 月 10 日
	学位論文審査終了年月日 平成 28 年 2 月 22 日
	研究科委員会議決日 平成 28 年 3 月 3 日
授与年月日	平成 28 年 3 月 20 日
学位論文の題名	光増感剤による細菌および赤血球の膜機能の光不活性化機構の解析
論文審査委員	教 授 片岡 洋行 (主査) 教 授 鈴木 利典 (副査)、准 教 授 増田 和文 (副査)

## 学位論文内容の要旨

クロリンやキサントニン系色素などの光増感剤は、光照射を受けることで一重項酸素を生成し、細胞を不活性化させることが知られている。しかし、作用部位および作用機構については未解明な部分が多い。本研究では、クロリンおよびキサントニン系色素による細胞の光不活性化機構の解析を目的として、細胞膜に対する作用を黄色ブドウ球菌およびウシ赤血球を用いて検討した。

クロリンとして、クロリン e4、クロリン e6 およびタラポルフィンナトリウムを用いた。キサントニン系色素として、ローズベンガル、フロキシシン B、エリスロシン B、エオシン B を用いた。黄色ブドウ球菌に対しては、生存率、膜機能損傷の測定を行った。膜機能は、呼吸阻害、K<sup>+</sup>流出、膜電位消失の観点から、電極法を用いて測定した。ウシ赤血球に対しては、溶血およびK<sup>+</sup>流出の測定により、膜損傷の程度を検討した。同時に、赤血球の形態変化から光増感剤の細胞膜への取り込み量を検討した。さらに、光増感剤の一重項酸素生成効率を測定した。

クロリンおよびキサントニン系色素による、黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用および各膜機能損傷の強さは、クロリンではクロリン e4 > クロリン e6 > タラポルフィンナトリウムの順となり、キサントニン系色素では、ローズベンガル > フロキシシン B > エリスロシン B > エオシン B の順であった。また、これらの光増感剤はウシ赤血球に対して K<sup>+</sup>流出および溶血を引き起こし、作用の強さは黄色ブドウ球菌に対する作用の強さと同様の傾向を示した。以上より、クロリンおよびキサントニン系色素は黄色ブドウ球菌およびウシ赤血球に対して、細胞膜に損傷を与え細胞を光不活性化させていることが明らかとなった。

さらに、光増感剤による赤血球の形態変化の観察および、一重項酸素の生成効率の測定により、クロリンおよびキサントニン系色素の光不活性化作用の強さは、光増感剤の細胞膜への取り込み量および一重項酸素の生成効率に依存することが明らかとなった。また、これらの光増感剤は赤血球をエキノサイト型に変形させ、脂質二重層の外層部分に主に取り込まれることが示された。

本研究により、クロリンやキサントニン系色素は、黄色ブドウ球菌やウシ赤血球に対し、細胞膜の脂質二重層の外層に主に取り込まれたのち、光照射により、膜機能を不活性化させることが明らかとなった。さらに、クロリンやキサントニン色素による光不活性化作用の強さは一重項酸素の生成効率および赤血球形態変化を指標とすることにより評価できることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、光増感剤による光不活性化機構として、クロリンおよびキサントゲン系色素が細胞の脂質二重層の外層部分に主に取り込まれ、光増感反応により一重項酸素を生成することで、膜脂質などの酸化により膜透過性が亢進し、細胞を不活性化させると結論づけている。本研究は、基礎的な実験に基づくものであるが、光照射の範囲を限定することで、局所的に作用を発現できるため、感染症治療や癌などに対する光線力学療法用剤の開発など、医療への展開が十分期待できる。

本論文は、細胞膜に着目して光増感剤の光不活性化機構を明らかにした初めての報告であり、学術的な特色・独創的な点で、高く評価できる。

上記の論文審査概要を含め、主査および副査で審議した結果は、以下の通りである。

1. 研究の背景や目的の理解：研究の背景を明らかにして、目的をよく理解している。
2. 研究課題に関する知識：必要な知識を備え、研究の意義や新規性を認識している。
3. 研究の進め方や研究方法に関する吟味：独創的な装置、研究手法を開発している。
4. 実験データ、理論計算、調査などの結果についての解析：実験データに基づいて必要な解析を行っているが、一部、論理を展開する上で根拠が不十分な点が見られる。
5. 得られた結果等に関する独自の考察：得られた結果に対し、独自の考察ができています。
6. 参考論文の適切な引用：国内外の関連文献を幅広く検索し、適切に引用している。
7. 論文及び口述発表の論理性：わかりやすい図表で、論理的にまとめている。
8. 研究成果の社会貢献度：光増感剤の光不活性化機構を解析した初めての報告である。
9. 医療の諸問題への応用：基礎研究であり、医療への適用には至っていない。
10. 将来への発展性：研究手法などに独創的な点があり、医薬品への可能性を秘めている。

以上より、本論文は博士（医療薬学）の学位論文として適合するものと評価される。

審査結果： 合格