

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

フリガナ 氏名 (姓、名)	タカハシ ミキ 高橋 未来	授与番号 甲 1504 号
学位の種類	博士(薬学)	授与年月日 2021年 3月 31日
学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項該当者 [学位規則第 4 条第 1 項]	
博士論文の題名	シングルリファレンス HPLC 法の開発研究：既存添加物・健康食品の品質分析への応用	
審査委員	(主査) 井之上 浩一 (立命館大学薬学部教授)	菅野 清彦 (立命館大学薬学部教授)
	豊田 英尚 (立命館大学薬学部教授)	
論文内容の要旨	<p>近年、日本薬局方 (Japanese Pharmacopoeia; JP) や食品添加物公定書などの試験法において、絶対定量法が検討されている。そのなかで、定量 NMR (quantitative NMR; qNMR) は、新しい絶対定量法として注目され、既に JP16 第二追補より、生薬や漢方処方エキスの定量試験に使用する試薬の規格に導入されている。一方で、qNMR は、その煩雑性から日常の品質管理に利用することは困難であり、目的化合物に対する夾雑物質の影響がある場合や低濃度 (S/N 比が低い場合) では、より高度な単離精製などが求められ、その品質分析は難しくなる。そこで、医薬品や食品の品質分析に用いられている高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による新たな絶対定量の開発および検証を行った。</p> <p>学位申請者は本論文中において、既存添加物 (製剤、健康食品、飲料食品など) に焦点を絞り、ベニコウジ黄色色素製剤中の Xanthomonasin A および B (第 1 章)、ゴマ関連製品中の Sesamin、Sesamol、Episesamin および Sesamol (第 2 章)、そして、チャ関連製品中のカテキン類 (8 種類) (第 3 章) に関する新たな絶対定量法として、シングルリファレンス HPLC 定量法 (SR-HPLC) を検討した。その流れは、認証標準物質と SR を qNMR で紐づけて純度もしくは絶対量を求める。その後、分析対象化合物と SR の検量線の傾きで相対モル感度係数 (RMS) を算出し、その値と HPLC のピーク強度比から定量する。本分析法の特徴としては、RMS を提示することで、分析対象化合物の標準試料による検量線やバリデーションの必要がなく、1 回の測定で定量値を算出できることにある。また、認証標準物質と紐づけされているため、確実な絶対定量法として定義することができる。つまり、RMS の数値と SR の提供を試薬業界もしくは公的機関が実施することで、品質分析機関はそれを用いて簡便な評価が達成できる。</p>	

<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">論文審査の結果の要旨</p>	<p>本提案に基づき、第1章では、ベニコウジ黄色素製剤からのXanthomonasin A およびBの定量法の検討を実施した。初めに高純度の分析対象化合物を得るため、2相溶媒系 (<i>n</i>-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/0.1%ギ酸水溶液) 高速向流クロマトグラフィーにより2.9 mgおよび1.4 mgを精製した後、qNMRで認証標準(1, 4-BTMSB-<i>d</i>₄)と紐づけた。SRとしてCarbazochromeを用いて、RMSを8.75および14.8と定義した結果、絶対検量線とほぼ変わらない定量値を求めることができた。第2章では、紫外可視吸光光度法による吸収極大波長を合わせるため、Sesamol骨格を用いて、新たなリファレンスデザインを提唱した。本手法をゴマ関連製品に応用し、いずれも良好な定量値を求めることができた。第3章では、カテキン類(8種類)の同時分析を検討した。SRとしては、カテキン骨格を2分割して最適化を行った結果、いずれも良好な定量値を得ることができた。</p> <p>本論文の審査に関しては、2021年1月6日(水)に公聴会を開催し、学位申請者による論文内容の説明の後、審査委員は学位申請者に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、SR-HPLCの装置間差などのバリデーション、SR最適化と安定性、qNMR測定条件、その応用性に関する意見や質問があった。また、さらに研究を進展させるために、SR-HPLC定量値の再現性と定量許容範囲について、複数の分析機関による共同研究を実施する提案があった。いずれの質問や意見に対しても、学位申請者の回答は適切なものであった。</p> <p>以上より、公聴会での口頭試問結果を踏まえ、審査委員会は、本論文は本研究科の博士学位論文基準を満たしており、博士学位を授与するに相応しい水準に達しているとの判断で一致した。</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">試験または学力確認の結果の要旨</p>	<p>本論文の公聴会は2021年1月6日(水) 11時から12時10分まで、コラーニングハウスII CII 講義室で行われた。</p> <p>学位申請者は、本学学位規程第18条第1項該当者であり、主査および副査は、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、学位申請者が十分な学識と、博士学位に相応しい能力を有していることを確認した。</p> <p>以上の点を総合し、学位申請者：高橋 未来氏に対して、本学学位規程第18条第1項に基づいて、博士(薬学 立命館大学)の学位を授与することが適当であると判断する。</p>