

様式 10

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 328 号	氏 名	山本将司
	主査 辻 明彦		
審査委員	副査 松木 均		
	副査 長宗秀明		

学位論文題目

In Vitro Studies on the Biocompatibility of Bis-Quaternary Ammonium Compounds
(ビス型第四アンモニウム化合物の生体適合性に関するインビトロ研究)

審査結果の要旨

本論文は、生体適合性に優れる優秀な抗菌剤の開発を目指し、新規ビス型第四アンモニウム化合物 (bis-QAC) を合成し、現在広く使用されている抗菌剤と比較しながら、そのヒト皮膚細胞や皮膚組織再構築モデルに及ぼす影響を解析したものである。

第一部で著者は、優れた殺菌作用を持つオクテニジンよりも優れた抗菌物質の開発のために 3 系統の bis-QAC (4TOSU-n, 3PHBO-n, 3HHDMP-n) の開発を進め、その合成法の確立に成功するとともに、抗菌活性の解析から、炭素数 12 のアルキル基を持つ新規 bis-QAC が優れた抗菌作用を持つことを明らかにした。また、ヒト新生児正常表皮角化細胞に対する細胞障害性を調べ、4TOSU-12, 3PGBO-12, 3HHDMP-12 は既存の抗菌剤と同等あるいはそれ以上の安全性を持つ事を示した。

第二部で著者は、ヒト成人表皮角化細胞と真皮線維芽細胞において、新規 bis-QAC の皮膚刺激性を検討するため、炎症性サイトカインの mRNA 及びタンパク質レベルでの発現解析を行った結果、塩化ベンザルコニウムやオクテニジンは新規 bis-QAC より炎症性サイトカインの誘導性が強いこと、また特に 3HHDMP-n は炎症性サイトカインの mRNA 誘導を起こさないことを明らかにした。さらに in vivo のヒト皮膚に近い応答性を示すとされるヒト皮膚再構築系の LabCytEPI-MODEL を用いても検討を行った結果、塩化ベンザルコニウムやオクテニジンでは細胞障害性や IL-1 α 等の炎症性サイトカインの誘導が見られたが、新規 bis-QAC ではそれが見られず、3PHBO-12 や 3HHDMP-12 の皮膚刺激性は既存の抗菌剤と同等あるいはそれより低いことを示すのに成功している。

このように本論文では、今回開発された 3PHBO-12 や 3HHDMP-12 は生体適合性に優れ、既存の抗菌剤よりも有望な新規抗菌剤であることが示されている。

以上、本研究はさらなる生体適合性と抗菌力に優れた新規化合物の開発のために重要な情報を与えるものであり、本論文は博士（工学）の学位に値するものと判定する。