

別紙様式3

学位論文の要旨

フリガナ 氏名	ムラタ ヒロシ 村田 浩志	
専攻 入学年度	宮崎大学大学院農学工学総合研究科博士後期課程 資源環境科学専攻 平成21年度（4月）入学	
学位論文題目	屠畜副産物の持続的利用に資するヘパリン原薬製造における精製工程および分析方法の至適化に関する研究	

【論文の要旨】（和文の場合1,200字程度、英文の場合800語程度）

食肉の製造や加工工程で発生する臍器、骨などの副産物を資源として有効利用することは、資源循環の観点から重要である。天然ケーシングの製造過程で排出される豚等の腸粘膜からは、血液凝固阻止剤として使用されるムコ多糖類（MS）であるヘパリン（HP）や低分子ヘパリン（LMWH）が製造される。近年、海外で HP 製剤投与による死亡例を含む有害事象が発生し、その原因は使用された HP 製品に夾雜していた半合成 MS である過硫酸化コンドロイチン硫酸（OSCS）であると結論された。その後、世界各国で HP の純度／確認試験法が検討され、¹H-NMR、イオン交換クロマトグラフィー等の規格試験の実施が義務付けられたが、これらの試験法は高コストかつ煩雑であり、各製造工程で実施することは困難である。また、HP 原薬からの不純物除去に関して検討された例はほとんどない。そこで本研究では、HP 製品の安全性確保と安定供給を目的として、より簡便な原薬の純度確認法およびエタノール分画による効率的な原薬の精製法について検討した。

まず、HP、LMWH および OSCS 等の夾雜 MS を亜硝酸分解し、分子量分布の変化をゲルろ過 HPLC で確認した。その結果、HP と LMWH は亜硝酸分解されるのに対して、多くの MS 夾雜物は亜硝酸分解抵抗性であることを示した。また、¹H-NMR 分析による原薬中の夾雜物の検出限界は 0.1% であったのに対し、亜硝酸分解／ゲルろ過 HPLC 法では 0.01% 前後でも検出できた。以上から、亜硝酸分解／ゲルろ過 HPLC 法は簡便かつ高感度であり、HP 製品の各製造工程での純度確認法として有用であると考えられた。

エタノール分画法により試験用 HP 原薬の精製を試みたところ、33% エタノール濃度において HP が沈殿物として回収された。この分画処理による HP の回収率は 83.6% であり、夾雜物含有量は約 1.16% から約 0.09% に減少した。次に、LMWH に OSCS およびデルマタン硫酸（DS）を添加した汚染モデル LMWH の精製法について検討した。LMWH の精製には 2 段階のエタノール分画処理が必要であり、第 1 段階の分画処理で OSCS が除去され、第 2 段階で DS が除去されることを示した。このエタノール分画により、汚染モデル LMWH 中の夾雜物含有量は約 1.52% から約 0.04% に減少した。また、このときの LMWH の回収率は 87.2% であった。以上の結果から、エタノール分画処理は高品質な HP および LMWH 原薬の実製造に適用可能な精製法であると考えられた。

本論文では、屠畜副産物である腸粘膜由来 HP 等の安全性向上を目指し、製造工程において実施可能な簡便かつ高感度の純度確認試験法を開発すると共に、実製造に適用可能な精製法を提案した。これらの成果は医療現場に高品質な薬剤を持続的に供給することを可能にし、ひいては食肉製造副産物の円滑な再資源化に資するものである。

(注1) 論文博士の場合は、「専攻、入学年度」の欄には審査を受ける専攻を記入すること。

(注2) フォントは和文の場合、10.5ポイントの明朝系、英文の場合12ポイントのtimes系とする。

(注3) 学位論文題目が外国語の場合は日本語を併記すること。

(注4) 和文又は英文とする。