

氏名	金 惠 淑
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第1779号
学位授与の日付	平成10年3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	ヌクレオシド構造を基本骨格とする新規抗マラリア剤の開発およびその作用機序に関する研究
論文審査委員	教授 綿矢 有佑 教授 篠田 純男 教授 木村聰城郎 教授 近藤 康博 教授 大森 齊

学位論文内容の要旨

薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫株の出現は、新たな有効治療剤の開発を必要とする。私は、マラリア原虫と宿主(ヒト)間の相違点に着目して薬剤耐性株にも有効な阻害剤を目指して研究を行った。

マラリア原虫-宿主間の核酸代謝経路の相違による阻害剤としてオロチン酸の類似体である 5-fluoroorotate とサルファ剤である sulfamonomethoxine を併用する方法を開発し、マウスの実験系で完治する結果を得た。さらに、S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHase) 阻害剤を探索した結果、neplanocin A の類似体である 2-fluoroneplanocin A、および 6'-methylneplanocin A が *in vitro*, *in vivo* 同様に高い抗マラリア作用を示し、原虫の増殖が一番活発な時期を阻害する結果を得た。また、アンチセンスを用いることにより、原虫内にアンチセンスが取り込まれて作用することを確認し、原虫の生活環に依存して阻害効果が異なる結果を得た。医薬分子設計研究所と共同で、ジヒドロ葉酸還元酵素の薬剤耐性化に対応した阻害剤の開発を試み、薬剤耐性株にも効果を示す新規阻害剤群を見付けた。

本研究で見いだされた各々の研究の成果が薬剤耐性問題への解決方法の一つとして発展していくものと考えられる。

論文審査結果の要旨

薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫株の出現は、新たな抗マラリア剤の開発を必要とする。マラリア原虫と宿主（ヒト）間の代謝特性の差異に着目して薬剤耐性を克服できる抗マラリア剤の開発を目指して研究を行った。

マラリア原虫のピリミジンヌクレオチド代謝経路を阻害するオロチン酸の類似体である 5-fluoroorotate とサルファ剤である sulfamonomethoxine を併用する治療法を開発し、マウスの系で優れた治療成績を得た。一方、S-adenosylhomocysteine hydrolase を標的とする阻害剤を探索した結果、neplanocin A の類似体である 2-fluoroneplanocin A、および 6'-methylneplanocin A が *in vitro* 及び *in vivo* で強い抗マラリア作用を示し、原虫の増殖が一番活発なステージ（スカイゾント期）を阻害した。また、アンチセンス分子は抗マラリア剤標的分子の探索ツールとして有用であることを明らかにした。さらに、医薬分子設計研究所と共同で、薬剤耐性ジヒドロ葉酸還元酵素を阻害する代謝拮抗剤の開発を行い、薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫に効果を示す新規阻害剤を見出すことができた。

本論文は、博士（薬学）の学位論文に値する。