

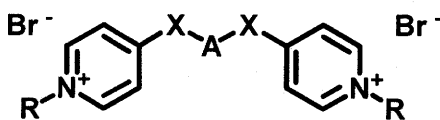
氏 名 藤本 幹治  
 授与した学位 博士  
 専攻分野の名称 薬 学  
 学位授与番号 博甲第3163号  
 学位授与の日付 平成18年 3月24日  
 学位授与の要件 自然科学研究科生体機能科学専攻  
 (学位規則第4条第1項該当)  
 学位論文の題目 M1-アルキル鎖を有するピリジニウム塩ダイマーをリード化合物  
 とする新規抗マラリア薬の創製研究  
 論文審査委員 教授 佐々木健二 教授 原山 尚 教授 綿矢 有佑

#### 学位論文内容の要旨

マラリアはハマダラカによって媒介される寄生虫感染症のひとつであり、年間 100 万人～300 万人が亡くなっている。本感染症は主に熱帯地方を中心に流行しているが、近年の地球温暖化や国際化の発展に伴い、マラリア感染被害地域の拡大が懸念されている。更に、薬剤耐性原虫の出現により chloroquine などの既存薬の有効性が低下しているため、新規な作用機序を有する抗マラリア薬の開発が切望されている。私は抗菌剤として開発された *N,N*-hexamethylenebis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide) (9) が高い抗マラリア活性を有することを見出し、さらに、化合物 9 をリード化合物としてその構造転換を図ると共に合成した化合物群の *in vitro*、*in vivo* における抗マラリア活性評価を行った。*In vitro* の実験では、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* (FCR-3 株) に対する阻害活性を求めると共に細胞毒性の指標としてマウス乳がん由来細胞 FM3A に対する増殖抑制活性を調べた。更に、FCR-3 に対する IC<sub>50</sub> と FM3A に対する IC<sub>50</sub> の比から選択毒性を算出し、その結果、化合物 14 に優れた抗マラリア活性 (IC<sub>50</sub> = 3.7 nM) と高い選択毒性 (4702 倍) が認められた。さらに、その抗マラリア活性の強さは M1-alkyl 鎖長と linker 部位の methylene 鎖長に対して相関性を示した。また、マラリア原虫の同調培養による抗マラリアステージ特異性を検討したところ、赤内型マラリア原虫後期型の schizont 期に対して特異的に抗マラリア活性を示すことが判明した。さらに、*Plasmodium berghei* (NK-65 株) に対する *in vivo* 実験においても高い ED<sub>50</sub> 値 (ED<sub>50</sub> = 1.37 mg/kg) が認められた。

Table In vitro antimalarial activities of each compounds.

Compd	X	A	R	FCR-3		Selectivity
				IC <sub>50</sub> [nM]	IC <sub>50</sub> [nM]	
7	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	52	>17300	>333
8	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>	10	5800	580
9	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	40	450	11
10	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	130	420	3
11	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	1100	2800	3
12	CONH	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>33</sub>	3500	2200	non
14	CONH	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	3.7	17400	4702
34	S	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>	0.668	630	940
43	S	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>	0.988	495	503
Chloroquine				18	32000	1800



## 論文審査結果の要旨

マラリアは世界で最も深刻な寄生虫感染症のひとつであるが、近年、薬剤耐性原虫の出現により chloroquine などの既存薬の有効性が低下しているため、新規な作用機序を有する抗マラリア薬の開発が切望されている。そのような状況下、本申請者は抗菌剤として開発された *N,N*-hexa-methylenebis(4-carbamoyl-1-decylpyridinium bromide) が抗マラリア活性を有することを見出し、更に、この化合物をリードとして種々の誘導体を合成し、これら一連の化合物の多くが *in vitro* で優れた抗マラリア活性を有することを見出した。さらに、その構造活性相関を検討する目的で linker 部位の amide 結合を thioether 結合に変えた化合物を合成し、それらの抗マラリア活性を測定した結果、*N1*-alkyl 基の長さ並びに linker 部位の methylene 鎖の長さが、抗マラリア活性に対して各々相関性が認められること、linker 部位の結合様式を amide 型から thioether 型に変換することで *P. falciparum* に対する活性が増強されるものの、反対に選択毒性が減少すること、カチオン性を無くした 3 級 *N1*-alkylpiperidine dimer 並びに non-*N1*-alkylated pyridine dimer には抗マラリア活性が見られなかったことから、カチオン性が強い抗マラリア活性を発現するために必要であること、dimer 構造を monomer, trimer 及び tetramer に変換すると、抗マラリア活性は急激に減少することから dimer 構造が重要であると考えられることなどを明らかにした。また、これらの化合物群が schizont 期のマラリア原虫に対して特異的に作用することも明らかにした。続いて、*in vivo* における抗マラリア活性実験を行い、これまでに 2 つの化合物に既存薬の chloroquine よりも優れた抗マラリア活性を見出した。以上、著者が見出した新規 *N1*-アルキル鎖を有するピリジニウム塩ダイマーは抗マラリア薬のリード化合物として有用であるばかりでなく、抗マラリア薬の候補としても有望であり、また、著者が得た抗マラリア薬に関する基礎的知見は、今後の抗マラリア薬開発研究において有用な情報となり得るものである。従って、本論文は薬学領域における博士論文として十分に評価出来るものとする。