

氏名	申 逸 湜		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博 乙 第 2874 号		
学位授与の日付	平成7年3月25日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2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抗リーシュマニア剤の開発及びその作用機構に関する研究】		
論文審査委員	教授 早津 彦哉, 教授 山本 啓司,	教授 吉田 隆志, 教授 多田 幹郎	教授 亀井 千晃

学位論文内容の要旨

リーシュマニア (*Leishmania*) は人の皮膚や内臓に病気を引き起こす熱帯病寄生原虫である。WHOの報告によるとリーシュマニアによる患者数は世界 80 ヶ国 1200 万人と推定され、現在も毎年 150 万人の新たな患者が発生している。

そこで私は、宿主と原虫の間のプリンヌクレオチド代謝における違いを利用することによりヌクレオシド構造を基本骨格とする抗リーシュマニア剤の開発のため、284 種類のアナログの抗リーシュマニア活性を検索し、その内、抗リーシュマニア活性が高かった 3'-deoxy-3'-fluorinosine (3'-FI) の *in vitro* と *in vivo* での抗リーシュマニア活性と作用機作の究明及び nucleoside phosphotransferase の単離精製を行なった。

リーシュマニアに選択毒性があったヌクレオシドアナログは 6 種類であり、その全てがイノシンアナログであった。その内、糖部分が修飾された Carbocyclic inosine (C-Ino)、3'-deoxy-3'-fluorinosine (3'-FI) 及び 3'-deoxyinosine (3'-dI) がリーシュマニア原虫に選択毒性が高かった。

*In vitro*での 3'-FI の EC_{50} は *L. tropica* に対して 2.3×10^{-7} M、*L. donovani* に対して 1.0×10^{-6} M であり、FM3A 細胞に対しては 1.9×10^{-4} M であった。また、リーシュマニア原虫を感染させたマウスを用いた *in vivo* 実験でも有効であった。3'-FI はリーシュマニア原虫内では選択毒性の高い 3'-deoxy-3'-fluoro-adenosine 5'-triphosphate (3'-FATP) に変換され、原虫内に多量に蓄積され殺原虫作用を示した。しかし、FM3A 細胞では代謝されなかったため、宿主に 3'-FI による傷害はないと考えられる。

Nucleoside phosphotransferase のプリンヌクレオチドと 3'-dI, 3'-FI 及び C-Ino に対するリン酸化反応の K_m value は 5.7-8.4 μ M で、ほぼ同じであった。即ち、原虫のこの酵素によってリン酸化されることが抗リーシュマニア活性を得るために重要であり、この酵素の基質になるステップがヌクレオシド系抗原虫剤を設計する鍵である。

論文審査結果の要旨

リーシュマニア (*Leishmania*) は人の皮膚や内臓に病気を引き起こす熱帯病寄生原虫である。WHOの報告によるとリーシュマニアによる患者数は世界 80 ヶ国 1200 万人と推定され、現在も毎年 150 万人の新たな患者が発生している。

そこで、宿主と原虫の間のプリンヌクレオチド代謝における違いを利用することによりヌクレオシド構造を基本骨格とする抗リーシュマニア剤の開発のため、284 種類のアナログの抗リーシュマニア活性を試験し、その内で、抗リーシュマニア活性が高かった 3'-deoxy-3'-fluoroinosine (3'-FI) の作用機作の究明及び nucleoside phosphotransferase の精製を行なった。

リーシュマニアに選択毒性があったヌクレオシドアナログは 6 種類であり、その全てがイノシンアナログであった。その中でも Carbocyclic inosine (C-Ino)、3'-deoxy-3'-fluoroinosine (3'-FI) 及び 3'-deoxyinosine (3'-dI) がリーシュマニアに選択毒性が高かった。

In vitro で 3'-FI の EC_{50} は *L. tropica* に対して 2.3×10^{-7} M、*L. donovani* に対して 1.0×10^{-6} M であり、FM3A 細胞に対しては 1.9×10^{-4} M であった。また、リーシュマニアを感染させたマウスを用いた *in vivo* 実験でも有効であった。3'-FI はリーシュマニア原虫内では選択毒性の高い 3'-deoxy-3'-fluoro-adenosine 5'-triphosphate (3'-FATP) に変換され、原虫内に多量に蓄積され殺原虫作用を示した。しかし、FM3A 細胞では代謝されなかったため、宿主に 3'-FI による傷害はないと考えられる。

Nucleoside phosphotransferase のプリンヌクレオシドと 3'-dI, 3'-FI 及び C-Ino に対するリン酸化反応の K_m value は 5.7-8.4 mM で、ほぼ同じであった。即ち、原虫のこの酵素によってリン酸化されることが抗リーシュマニア活性を得るために重要であり、この酵素の基質になるステップがヌクレオシド系抗原虫剤を設計する鍵である。

以上の研究は、博士の学位を授与するのに十分な内容を持つと判定した。