

氏名	森 重 和 久
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 2895 号
学位授与の日付	平成7年 6月30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	<u>Leishmania donovani</u> : Pilot study for evaluation of therapeutic effects of inosine analogs against amastigotes <u>in vitro</u> and <u>in vivo</u> (<u>Leishmania donovani</u> アマスティゴートに対する新しい抗原虫薬イノシンアナログの開発研究)
論文審査委員	教授 小熊 恵二 教授 五味田 裕 教授 新居 志郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

毒性の少ない抗原虫薬の開発の目的で、核酸合成拮抗剤であるイノシンアナログ即ち、carbocyclic inosine (C-Ino)、3'-deoxyinosine (3'-dl)、3'-deoxy-3'-fluorinosine (3'-FI) を合成し、それらの *Leishmania donovani* アマスティゴートに対する治療効果を *in vitro* および *in vivo* で検討した。*in vitro* では、J774.1 細胞をリボポリサッカライドとヘミンを加えた GIT 培地で培養し、アマスティゴートを感染させた。培地内にそれぞれの薬物を添加し、J774.1 細胞内に感染しているアマスティゴートに対する効果を検討した。この結果、薬物投与後6日目に、C-Ino (3 μ M) は100%、3'-dl (30 μ M) は60%の治癒率を示した。*in vivo* では、*L. donovani* 感染マウスを用いて、イノシンアナログとリボソーム封入イノシンアナログの効果について検討した。感染2日目から、1日おきに5回マウスに静脈内注射し、2週間後にコントロールの LDU 値 (1000肝細胞中のアマスティゴートの数 $\times$ 肝重量 (g)) と比較した。リボソーム非封入 C-Ino (100mg/kg)、3'-dl (100mg/kg)、3'-FI (50mg/kg) はそれぞれ 94%、68%、73%の治療効果を示した。リボソームに封入した場合は、それぞれ 10mg/kg投与で90%、69%、68%の治療効果を示した。3つのアナログのうち C-Ino は *in vitro* でも *in vivo* でも最も強い効果を示した。また重篤な副作用も認めないことから、この薬剤は抗リーシュマニア剤として有効と考えられた。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究者は核酸合成拮抗薬3種の、寄生虫 *Leishmania donovani* のアマスティゴートに対する治療効果を検討し、carbocyclic inosineをリボソームに封入して投与すると良いことを発見した。よって博士 (医学) の学位を得る資格があると認められた。