

氏名	KHURSHIDA BEGUM		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	学 術		
学位授与番号	博甲第2521号		
学位授与の日付	平成15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)		
学位論文の題目	Investigations of new and potent antimalarial drugs against malaria parasite, <i>Plasmodium falciparum</i> (新規抗マラリア薬の創製研究)		
論文審査委員	教授 綿矢 有佑	教授 亀井 千晃	教授 木村 聰城郎

学位論文内容の要旨

マラリアは *Plasmodium* 属の寄生原虫によって引き起こされる原虫感染症の一つで、世界中で年間 100 万人以上の人々の命を奪っている。近年、タイ国を中心とした東南アジア諸国で抗マラリア薬に対して耐性を示す熱帯熱マラリア原虫が蔓延し、治療を困難にしている。そこで私は、薬剤耐性マラリアに有効で安全な抗マラリア薬の開発研究を行った。

分子内にペルオキシド基を持つ一連の環状過酸化物、約 300 種類から 1,2,6,7,tetraoxaspiro [7.11] nonadecane (N-89) を見出した。この化合物は、熱帯熱マラリア原虫に対する EC₅₀ 値 2.5x10⁻⁸ M、選択毒性 320 という、既存の抗マラリア剤に匹敵する値を示した。この化合物はクロロキン耐性原虫株に対しても有効であった。さらに、N-89 はネズミマラリア原虫感染マウスを用いた *in vivo* でのアッセイで、腹腔内投与 (ip) では ED₅₀ 値=12 mg/kg、経口投与 (po) では ED₅₀ 値= 20 mg/kg という優れた値を示し、ip 及び po 投与でネズミマラリア原虫に感染したマウスが完治する実験結果を得た。N-89 は、持続的薬効を示し、1600mg/kg の単回腹腔内投与でも毒性を示さない優れた性質を有していた。N-89 の抗マラリア作用機序を解析した結果、マラリア原虫が成長するにつれ、原虫食胞へのヘモグロビンの蓄積が観察された。この結果は免疫電子顕微鏡でも食胞の膨潤とヘモグロビン蓄積が観察されたことから、ヘモグロビンの分解過程を阻害して抗マラリア作用を有すると考えられる。

マラリア原虫の栄養源獲得時に関わるヘム重合化機構を阻害する阻害剤の開発を目的として 10 種類の metalloporphyrins を用いて抗マラリア活性及びヘム重合化抑制能について検討した。その結果、10 種の metalloporphyrins は 15.5~190 μM の濃度で 50% マラリア原虫の増殖を阻害し、silver protoporphyrin IX が一番強い抗マラリア活性を示した (EC₅₀: 15.5 μM)。またヘム重合化抑制能の研究で、tin protoporphyrin IX, gallium protoporphyrin IX, 及び gallium deuteroporphyrin IX がアルテミシニンやクロロキンと同様の阻害活性を示す結果を得た。以上の結果より、今回の実験でえられた環状過酸化物及び metalloporphyrins は新しい抗マラリア薬の候補として有望で、作用機序の解析を行う予定である。

論文審査結果の要旨

近年、東南アジア諸国で流行している薬剤耐性マラリアに有効かつ安全な抗マラリア薬の開発研究を行った。分子内にペルオキシド基を持つ一連の環状過酸化物、約 300 種類から 1,2,6,7,tetraoxaspiro [7.11] nonadecane (N-89) を見出した。この化合物は、熱帯熱マラリア原虫に対する EC_{50} 値 2.5×10^{-8} M、選択毒性 320 という、既存の抗マラリア剤に匹敵する値を示した。この化合物はクロロキン耐性原虫株に対しても有効であった。さらに、N-89 はネズミマラリア原虫感染マウスを用いた *in vivo* でのアッセイで、腹腔内投与 (ip) では ED_{50} 値 = 12 mg/kg、経口投与 (po) では ED_{50} 値 = 20 mg/kg という優れた値を示し、ip 及び po 投与でネズミマラリア原虫に感染したマウスが完治する実験結果を得た。N-89 は、持続的薬効を示し、1600mg/kg の単回腹腔内投与でも毒性を示さない優れた性質を有していた。また、作用機序の解析研究で N-89 はヘモグロビンの分解過程を阻害して抗マラリア作用を有することを見出した。さらに、マラリア原虫のヘム重合化機構を阻害する阻害剤の開発を目的として 10 種類の metalloporphyrins の抗マラリア活性及びヘム重合化抑制能について検討した。その結果、10 種の metalloporphyrins は $15.5 \sim 190 \mu\text{M}$ の濃度で 50% マラリア原虫の増殖を阻害し、silver protoporphyrin IX が一番強い抗マラリア活性を示した (EC_{50} : $15.5 \mu\text{M}$)。また、ヘム重合化抑制能の研究で、tin protoporphyrin IX, gallium protoporphyrin IX, 及び gallium deuteroporphyrin IX がアルテミシニンやクロロキンと同様の阻害活性を示す結果を得た。以上の結果より、今回の実験でえられた環状化酸化物及び metalloporphyrins は新しい抗マラリア薬の候補として有望と考えられる。

本論文は、博士（学術）の学位論文に値する。