

審査の結果の要旨

氏名 浜 本 洋

申請者の浜本洋による、「カイコ幼虫を用いた抗生物質の定量的な治療効果の評価に関する研究」と題する本論文では、カイコ幼虫を感染モデルとして、血液内投与または経口投与における抗生物質の治療効果の評価、及びカイコ幼虫腸管における抗生物質等の物質透過に与える因子について解析した結果が述べられている。従来の抗生物質の開発においては、試験管内での抗菌活性を指標として探索が行われてきた。しかしながら、抗菌活性を有する殆どの化合物は、体内動態の問題のため、感染症治療においては効果を示さない。この問題を解決するため、従来はマウスなどの哺乳動物による実験動物の感染モデルにおける治療効果の評価がなされてきた。しかしながら、哺乳動物を用いる場合には、コストの問題や倫理的問題が生じる。本研究では、抗生物質の治療効果を評価するモデル動物として、マウスに比べて、はるかに飼育コストが小さいカイコ幼虫に着目した。カイコ幼虫は、すでに無脊椎動物の感染モデルとして用いられているショウジョウバエや線虫に比べ大型であるので、病原体や薬物の注射が容易である。さらに腸などの薬物動態に関わる臓器を取り出して、薬物動態実験を実施することが可能である。しかしながら、カイコ幼虫を実験動物として用いて薬物の治療効果を評価しようとする試みはこれまで全くなかった。むしろ、昆虫で得られた結果は、ヒトでの結果と大きく乖離すると考えられてきた。本研究ではカイコ幼虫の細菌感染モデルを用いて、ヒトの臨床で使用されている様々な抗生物質の治療効果について検討した。本論文は序章及び三つの章から構成されている。序章では、この研究を着想した背景と、カイコ幼虫の薬物の治療評価をおこなうための実験動物としての利点が述べられている。第1章は「カイコ幼虫を用いた抗生物質の治療効果の定量的な評価」、第2章は「カイコ幼虫を用いた経口投与における抗生物質の治療効果の評価」、第3章は「カイコ幼虫の腸管の物質透過に与える化合物の分子量及び油水分配係数の影響」である。

第1章では、黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* やステノトロフォモナス マルトフィリア *Stenotrophomonas maltophilia* のような感染症の原因細菌、及び

カンジダなどの病原性真菌の血液内注射によりカイコ幼虫が殺傷されること、並びに、ヒト臨床で治療薬として用いられている抗生物質が治療効果を示すことが述べられている。それぞれの抗生物質について50%治療有効量 (ED_{50} 値) を求めることが可能であった。さらに、その値は、マウス感染モデルにおける値とよく一致していた。これらの結果から申請者は、カイコ幼虫の細菌・真菌感染モデルが、抗生物質の血液内注射による治療効果を評価する上に有用であると主張している。無脊椎動物を用いてヒト臨床で用いられる抗生物質の治療効果を評価する方法を確立したのは、本研究が初めてである。また、ヒトの臨床で使用されている抗生物質について、例外なく、カイコ幼虫での治療に必要な量 (ED_{50} 値) の、菌増殖阻害に必要な量 (MIC 値) に対する比が10以下になることが分かった。この比の値は、抗生物質の体内動態を判定する上で有用な指標となると考えられる。

第2章では、カイコ幼虫の感染モデルにおける抗生物質の経口投与による治療効果について、検討がなされている。カナマイシン及びバンコマイシンは、ヒトにおいて、経口投与では治療効果を示さない。これらの抗生物質は、カイコ幼虫においても経口投与では治療無効であった。一方、ヒトで経口投与が有効であるテトラサイクリン及びクロラムフェニコールについて、カイコ幼虫においても経口投与により効果が示された。さらに申請者は、これら抗生物質のカイコ幼虫での経口投与の治療効果の有無は、腸管透過性が支配していることを見いだした。この点は、ヒトの場合と共通している。

さらに第3章では、カイコ幼虫腸管における化合物の透過性は、哺乳動物の腸管の場合と同様に、その化合物の分子量及び疎水性が大きく影響していることが述べられている。カイコ幼虫から摘出した腸管を用いて種々の化合物の透過アッセイを行った結果、分子量が400を超える親水性の物質は、腸管膜を透過しないことが明らかとなった。また、疎水性が高い化合物は透過性が高くなる傾向にあった。腸管吸収性が低く、経口投与では治療効果を示さない抗生物質の中には、疎水性基を付加しプロドラッグとして経口投与される場合がある。本論文において申請者は、このような臨床で用いられるプロドラッグの経口投与での治療効果が、カイコ幼虫においても現れることを示している。さらに、このプロドラッグのカイコ幼虫の腸管吸収性は、元の抗生物質よりも高かった。これらの結果から申請者は、カイコ幼虫の経口投与モデルは、経口投与が可能な化合物の探索にも利用できる、と提案している。

本研究は、カイコ幼虫を感染モデルとして利用し、治療薬の薬効評価が可能であることを初めて示した。本研究によって得られた成果は、治療有効な新規抗生物質の発見に寄与し、化学療法学の発展に寄与するところが大きいと評価される。従って、申請者の浜本洋は博士（薬学）の学位を受けるにふさわしいと判断した。