

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 春日 寛司

本研究は、ウイルス感染症・菌感染症に対する有効な治療薬候補物質を得るための、新たな探索方法を提示したものである。

感染症治療薬の開発の従来の方法では、病原体に対する抑制効果の有無を検討する検体の数が多いため、試験管内の系を用いて検討を行ってきた。次にほ乳動物の系において治療効果の判定を行い、治療効果を示した検体が有効な候補物質として次の開発段階に進む。しかし、試験管内の系で陽性判定であった検体の大部分が、ほ乳動物の系では治療効果を示さない。このような薬剤開発の問題点に対する、新たな突破口が期待されている。

申請者はこれに対し、治療効果を指標とした探索の、初期段階への挿入を提案した。ほ乳動物を用いてこのような探索を行うことは、コスト・倫理的な問題のために困難であるため、申請者はこれらの問題を被らないモデル動物に着目した。申請者が所属する研究室では、感染モデル動物としてカイコ幼虫が用いられている。申請者はカイコ幼虫感染モデルの、治療効果を指標とした探索系としての有用性を示すために、カイコ幼虫感染モデルを用いて、抗ウイルス性物質や抗菌物質の探索を試みた。

申請者はカイコ幼虫-ウイルス感染モデルを確立し、さらに漢方薬の麻黄湯の構成生薬であるケイヒのカイコ幼虫-ウイルス感染モデルにおける治療効果を見出していた。ケイヒ抽出物中より、この治療効果を指標に化合物の精製を行い、 $^1\text{H-NMR}$ ・ $^{13}\text{C-NMR}$ ・質量分析法・屈折率の結果より、治療効果を示す化合物を Cinnzeylanine と同定した。

次に申請者は、Cinnzeylanine の細胞系におけるウイルス増殖抑制効果について検討を行った。Cinnzeylanine はカイコ由来の細胞系における、カイコ幼虫に感染するバキュロウイルスに対する増殖抑制効果を示し、さらにサル腎臓由来の細胞系における

ヘルペスウイルスの増殖に対する抑制効果も示した。これらの結果より申請者は、Cinnzeylanine がほ乳動物に感染する DNA ウイルスに対する増殖抑制効果を示すと判断した。Cinnzeylanine は構造は既知であったが、抗ウイルス効果についての報告はなかった。Cinnzeylanine は従来の抗ウイルス薬と異なる骨格を有しており、ほ乳動物に感染する DNA ウイルスに対して増殖抑制効果を示したことから、申請者はこの物質が新規抗ウイルス薬開発の足がかりになるものであり、同時にカイコ幼虫-ウイルス感染モデルが探索系として有用であると結論した。

また、申請者はカイコ幼虫-黄色ブドウ球菌感染モデルを用いて、土壤細菌の培養液抽出物中より、治療効果を示す抗菌物質の探索を行った。申請者は探索対象として、申請者が所属する研究室で独自に分離した土壤細菌に着目した。

申請者は、カイコ幼虫-黄色ブドウ球菌感染モデルにおける治療効果と MRSA に対する有効性の双方が認められた、土壤細菌培養サンプル由来の検体 3 つについて、カイコ幼虫-黄色ブドウ球菌感染モデルにおける治療効果を示す化合物の探索を行った。精密質量分析の結果、最終精製画分に含まれる化合物として Fusaricidin 類 2 つと Katanosin B を見出した。

Fusaricidin 類については抗菌効果の報告しか知られておらず、申請者はこれらの MRSA に対する有効性と、黄色ブドウ球菌感染症に対する治療効果を初めて見出した。また、Katanosin B はほ乳動物における治療効果と MRSA に対する有効性が報告されており、近年着目されている抗菌物質である。これらの結果より申請者は、Fusaricidin 類が抗菌薬候補物質として着目できるものであり、同時にカイコ幼虫-黄色ブドウ球菌感染モデルを用いて、ほ乳動物の感染症に対して有効な化合物を得ることができると結論した。

以上、本研究は、感染症に対する治療効果を指標とした、感染症治療薬候補物質の探索例を示した初めての例である。本研究により、薬剤開発の大きな問題点を乗り越える足がかりが得られたと考えられる。申請者の提案は薬学に大きく貢献するものであり、博士(薬学)に値すると判断した。