



Title	新規ヌクレオシド誘導体の抗ヘルペスウイルス活性の特徴に関する研究
Author(s)	岩山, 聰
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41145">https://hdl.handle.net/11094/41145</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	岩山 聰
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 14222 号
学位授与年月日	平成 10 年 12 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	新規ヌクレオシド誘導体の抗ヘルペスウイルス活性の特徴に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 杉野 明雄 (副査) 教授 品川日出夫 教授 山西 弘一

### 論文内容の要旨

抗ヘルペスウイルス剤としてこれまでに数多くの化合物が試されたが、それらの中で成功したのは主にヌクレオシド系の DNA 合成阻害剤である。このヌクレオシド系抗ウイルス剤ではウイルスに対する毒性と細胞に対する毒性を分離することが非常に困難であったが、現在臨床で広く使われているアシクロビル (ACV) は、ウイルス選択的毒性・を飛躍的に高めることに成功した。ACV は、グアノシンの誘導体であり、塩基がグアニンであると共に糖部の 5 個環構造が破壊されており、フレキシブルな非環状となっている。このため細胞の TK では磷酸化されず、基質特異性の低いウイルスの TK でのみ磷酸化される。その結果として、それまではなし得なかった非常に強いウイルス選択的毒性を達成し、安全で強力な抗ヘルペスウイルス薬として全世界で用いられるようになった。その後に開発されたペンシクロビル (PCV) も同じく塩基がグアニンで、疑似糖部としてはフレキシブルな非環状構造を持ち、同様なウイルス選択性および治療効果を持つ。しかしながらこれらの薬剤は治癒までの期間の短縮、脳炎等に対する効果などの面でまだ改善の余地を残している。

A-5021は味の素株式会社において発見された新規なヌクレオシド系抗ウイルス剤である。この化合物は ACV, PCV と同様に塩基としてグアニンを有するが、非環状疑似糖部にシクロプロパン環が加えられており、そのフレキシビリティに若干の構造的拘束が取り入れられている。予備的検討から A-5021に強い抗ヘルペスウイルス活性が認められたため、本研究では、A-5021の抗ヘルペスウイルス活性、ウイルス選択性、動物モデルでの治療効果を ACV, PCV および PCV の経口化プロドラッグであるファムシクロビル (FCV) と比較し、その活性の特徴を検討した。

培養細胞系において A-5021の抗ウイルススペクトラムを検討したところ、A-5021は単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) に最も強い活性を示し、次いで、単純ヘルペスウイルス 2 型 (HSV-2), 水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV), ヒトサイトメガロウイルスの順であった。それらの活性は全て ACV, PCV を上回るものであった。A-5021の細胞毒性は ACV, PCV に比較すると強いものであったが、細胞毒性と抗ウイルス活性を示す濃度の比較の結果、A-5021のウイルス選択性は HSV-1 では ACV, PCV よりも 7~18倍高く、HSV-2, VZV ではほぼ同等である事が判明した。また、チミジンキナーゼ (TK) 欠損ウイルスに対しては抗ウイルス活性が大幅に減弱する事から、A-5021の抗ウイル

活性発現はウイルス由来 TK に大きく依存している事が示された。さらに、培地から薬剤を取り除いた後の抗ウイルス効果の持続の程度は PCV に若干劣るものの ACV を大きく上回るものであった。この結果はそれぞれの薬剤の活性本体である 3 磷酸化体の安定性の知見とよく一致した。また、持続性では PCV に劣っていたが、薬剤除去後の A-5021 の抗ウイルス効果の強さそのものは PCV に優っていた。HSV-1 感染マウスモデルにおいても A-5021 は ACV, PCV (FCV) を大きく上回る治療効果を示した。特に脳炎モデルにおいて 25 mg/kg/day で治療した場合、脳内のウイルス増殖を非治療群の約 1/10 に抑え、マウスを全例死亡から救うことが確認された。これに対し、同投与量の ACV では 30% のマウスが生き残ったのみであった。これらの結果から、A-5021 は臨床的に成功している ACV, FCV (PCV) と同等以上に強い抗ウイルス活性と高いウイルス選択性を保持していることが明らかとなった。A-5021 のこれらの性質は、その疑似糖部に存在する 2 つの水酸基 (2'-デオキシグアノシンの反応部位である 3'-および 5'-位の水酸基に相当すると考えられる) の位置がウイルス由来の酵素 (TK, DNA polymerase) により認識されやすい位置により近づけられたためである可能性が考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

これまでのヌクレオシド系抗ヘルペスウイルス剤は、塩基をグアニン疑似糖部をフレキシブルな非環状とすることによりウイルス選択性を高め臨床的に成功してきた。

本研究ではこのフレキシブルな非環状疑似糖構造のみではなくそこに若干の構造上の拘束を加えることにより更にウイルス選択性、抗ウイルス活性を高められる可能性があることを明らかにした。この結果はより強いウイルス治療薬開発への新しい道を開くのみならず、ヌクレオシドリン酸化酵素による基質認識機構を理解するための有益な知見となり、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと認められる。