

## 学位論文題名

## 新規経口トリアゾール系抗真菌薬の開発

## 学位論文内容の要旨

近年、医療の高度化に伴い、抗癌剤や免疫抑制剤をはじめとする化学療法薬の投与により、日和見感染症の発生例が増加している。殊にカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等による内臓真菌感染症が問題となっている。なかでも肺アスペルギルス症は既存の薬物による治療効果が上がらないことから、新たな薬剤を開発する必要性に迫られている。現在、内臓真菌症の治療にはポリエン系抗生剤とアゾール系合成剤が用いられている。ポリエン系抗生剤は強力な抗真菌活性を示すが、副作用が強いため臨床利用に制約がある。一方、アゾール系合成剤は有効性は劣るが毒性が低いので、確定診断が困難な内臓真菌症の治療に広く用いられている。しかしながら、重症感染例やアスペルギルス症には十分に奏効しない。このような現状の下で、本研究は安全で且つ強い抗真菌活性と広いスペクトルを有する新規アゾール系抗真菌剤を開発することを目的とする。

アゾール系抗真菌剤の作用機序は真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロール合成過程におけるラノステロールの C-14 位脱メチル化反応の阻害である。この反応を触媒するにはヘムタンパクであるチトクローム P-450 が必須であり、この酵素のヘム鉄原子にアゾール環の窒素原子が結合することにより、真菌細胞膜の合成が阻害される。動物細胞由来のチトクローム P-450 はアゾール剤との親和性が著しく低いためにアゾール剤の選択毒性が現われる。したがって、アゾール系合成剤の抗真菌活性は真菌のチトクローム P-450 との親和性の強さと相関する。

これまでに確立された抗真菌活性の *in vitro* 評価系は必ずしも生体内における効果を反映していない。そこで著者は抗真菌活性を認めた候補薬剤を直ちに *in vivo* で評価することとした。まず、*in vivo* 第一次スクリーニング系としてカンジダ、アスペルギルスのマウス全身感染モデル系を用いた。次に *in vivo* 第二次スクリーニング系として、マウス肺アスペルギルス症モデル系を開発した。即ち、免疫抑制状態にしたマウスを用いれば、健常マウスには発症しない肺アスペルギルス症を惹起できることが判明した。同様の方法で肺カンジダ症も惹起することができた。次に、近年エイズ患者の増加に伴いその発症が注目されてきた口腔カンジダ症モデル系を確立し、さらに、内臓真菌症と

して重要なクリプトコッカス症の全身感染、呼吸器感染、脳内感染の各モデル系を確立した。

これらの評価系を用いた化合物のスクリーニングの結果、1次スクリーニングで59剤が選択され、2次スクリーニングで24剤が選択された。次にこれらの化合物について、マウスに対する毒性試験を実施した。このようにして選択された12化合物についてラット及びイヌに対する毒性試験を実施した結果、臨床で最も利用頻度の高いフルコナゾール(FLCZ)と同等以上の安全性を示し、カンジダ症に対してはFLCZと同等以上、アスペルギルス症に対してはイトラコナゾール(ITZ)と同等以上の有効性が期待できる新規トリアゾール系化合物、ER-30346が選出された。

ER-30346はカンジダ、トリコスポロン、クリプトコッカス、アスペルギルスに対して幅広い優れた抗真菌活性を示し、特に *Candida albicans*、*Cryptococcus neoformans* 及び *Aspergillus fumigatus* に対しては既存の薬剤より強い抗真菌活性を示した。また、本剤は皮膚糸状菌に対しても、爪白癬の治療に用いられている ITZ よりも優れた活性を示した。アゾール系薬剤のターゲットである真菌チトクローム P-450 に対する親和性を比較検討したところ、ER-30346の親和性の強さはITZと同等で FLCZ より強かった。

ER-30346はマウス全身及び肺アスペルギルス症モデルに対して、臨床で効果が認められている ITZ と同等以上の効果を示した。*C. albicans* による全身、肺及び口腔カンジダ症モデルに対しては FLCZ と同等以上で、ITZ よりも明らかに優れた効果を示した。また、ER-30346はマウス全身、肺クリプトコッカス症及びクリプトコッカス髄膜炎モデルに対しても臨床において高い有効性が確認されている FLCZ と同等で、ITZ よりも明らかに優れた効果を示した。ER-30346はITZと同程度の最高血中濃度 (Cmax) と、良好な体内動態を示す FLCZ と同程度の血中半減期 (T1/2)を示し、薬物代謝酵素阻害による毒性は認められなかった。

以上のように、ER-30346は主要病原性真菌に対して、幅広いスペクトルと優れた抗真菌活性を示し、各種感染症モデル動物で高い治療効果を示したことから、各種真菌感染症に対する治療薬として有効性が期待できるとの結論に達した。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 喜 田 宏  
副 査 教 授 中 里 幸 和  
副 査 教 授 橋 本 晃  
副 査 教 授 高 島 郁 夫

## 学位論文題名

### 新規経口トリアゾール系抗真菌薬の開発

近年、医療の高度化に伴い、抗癌剤や免疫抑制剤をはじめとする化学療法薬剤の投与により、日和見感染症の発生例が増加している。殊にカンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス等による内臓真菌感染症が問題となっているが、既存の抗真菌薬は安全性あるいは有効性に問題を抱えている。本研究は安全で且つ強い抗真菌活性と広いスペクトルを有する新規アゾール系抗真菌剤を開発することを目的に遂行された。

これまで用いられてきた *in vitro* 評価系は必ずしも生体内における効果を反映しない。そこで著者は *in vivo* 評価系を確立することに注力した。まずカンジダおよびアスペルギルスのマウス全身感染モデル系を作出して、これを第一次スクリーニングに用いた。次に肺アスペルギルス症および肺カンジダ症のマウスモデルを開発した。さらに、口腔カンジダ症、クリプトコッカスの全身、呼吸器および脳内感染症のモデル系を確立した。これらの評価系を用いて 800 以上の合成化合物のスクリーニング及び毒性試験を実施した結果、既存薬と同等以上の安全性を示し、カンジダ及びアスペルギルス症に対して高い有効性が期待できる新規経口トリアゾール系化合物 ER-30346 が選出された。

ER-30346 は主要な内臓真菌症原因菌及び皮膚糸状菌に対して、幅広い優れた *in vitro* 抗真菌活性を示した。また、本化合物はアスペルギルス、カンジダ、クリプトコッカスによる全身及び局所感染症に対して、既存薬に比し同等以上の優れた治療効果を示した。さらに ER-30346 は良好な体内動態を示し、アゾール系薬剤で懸念される薬物代謝酵素阻害による毒性は認められなかった。

以上の成果は、新規トリアゾール系抗真菌薬 ER-30346 が主要病原性真菌の内臓及び皮膚感染症に対する治療薬として有効性が期待されることを示すものである。よって審査員一同は畑桂氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格を有するものと認めた。