

論文題目 抗 HIV ヘテロ環化合物の構造展開と機能開拓

審査内容

かつてエイズは死の病と言われたが、多くの抗エイズウイルス(HIV)薬が開発され、患者は死を避けられる状況となった。しかし現在の抗 HIV 薬には、慢性毒性や薬剤耐性ウイルス発現など様々な問題があり、新しい作用機序の薬が求められている。本研究では、2つの抗 HIV ヘテロ環化合物 BMMP および MM-1 に着目した。BMMP は HIV コアの異常脱殻を惹起し、MM-1 は抗ウイルス宿主因子 APOBEC3G の HIV Vif 蛋白質による分解を防ぐとされている。どちらも既存の抗 HIV 薬にはない機序である。論文の第一章では BMMP の誘導体を多数合成し、構造活性相関に関する知見を得るとともに抗 HIV 活性を向上させた。これらの化合物の作用機序としては、コアの脱殻以外にも作用点があることを示した。またビオチン化 BMMP を合成し、BMMP の結合蛋白質として hnRNPM を同定した。この蛋白質と抗 HIV 活性との関係は見られなかった。第二章では、hnRNPM が関与することが知られる細胞遊走抑制活性を、BMMP およびその誘導体を持つかどうか調べた。その結果、いくつかの化合物がこの活性を持つことを明らかにした。作用機序は、hnRNPM に結合することで CD44 発現を抑制するものであることが示唆された。第三章では、当研究室で合成した MM-1 誘導体の細胞毒性と抗 HIV 活性を調べた。その結果、MM-1 は APOBEC3G の分解抑制に加えて、APOBEC3G 非依存的な抗 HIV 活性も併せ持つことが示された。この MM-1 は細胞毒性を持つが、誘導体 MM-1d で細胞毒性が大きく改善された。ただし MM-1d は APOBEC3G の分解抑制を持つものの、それとは別の HIV 増殖促進効果も持っていた。

以上のように、本論文ではヘテロ環化合物の多様な機能を持つことを、いくつかの角度から明らかにした。本論文は医薬品化学として価値があり、学位論文として十分に値すると判定した。

審査委員 分子薬化学分野 教授 中島 誠



審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 城野 博史



審査委員 薬物活性学分野 准教授 関 貴弘

