

氏名（本籍）	山崎 敏和 （ 神奈川県 ）		
学位の種類	博 士 （ 学術 ）		
学位記番号	博 甲 第 6914 号		
学位授与年月日	平成26年 3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Development of the Novel Triazole Antifungal, Isavuconazole (新規トリアゾール系抗真菌剤イサブコナゾールの開発)		
主査	筑波大学教授	学術博士	橋本 哲男
副査	筑波大学教授	博士（理学）	石田 健一郎
副査	筑波大学教授	博士（医学）	千葉 智樹
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	稲垣 祐司

## 論 文 の 要 旨

固形癌、白血病患者における抗癌剤・放射線治療や骨髄・臓器移植患者における免疫抑制療法は患者を易感染状態にするため、このような患者においては細菌や真菌の感染がおりやすくそれらを予防する行為は必須と考えられる。また、感染が成立してしまった場合には早期に治療を開始する必要がある。細菌感染症に対しては一部の菌を除き効果が期待できる抗菌剤は比較的多く上市されており臨床使用が可能であるが、それと比較して真菌に対する有効な抗真菌剤は非常に限定されている。そこで本研究では、まず日本における病理剖検例にて報告された内臓真菌症の疫学調査を行い、広い抗真菌スペクトラムを持つ抗真菌剤の開発が求められていることを明らかにした。次にIsavuconazole（イサブコナゾール）という新規抗真菌剤の開発を行い、抗真菌スペクトラムの解析からその有効性を示した。さらに、イサブコナゾールを含むアゾール系薬剤に低感受性（耐性）を示す真菌の系統的位を解析し、そのメカニズムに関する考察を行った。

日本における病理剖検例として「日本病理剖検輯報」に1969年から2009年の40年間にわたって報告されたデータに基づき、内臓真菌症の疫学調査を行った。その結果、内臓真菌症が病理解剖症例の約5%を占めており、カンジダ感染症の減少の一方でアスペルギルスによる感染症が増加していることが明らかとなった。基礎疾患別の集計によると、白血病人に最も多くみられ、次いで白血病人以外の血液・造血管器疾患、固形癌の順となっており、アスペルギルス症、クリプトコッカス症、接合菌症による重篤感染の割合が顕著に増加していることも明らかとなった。これらの分析結果からカンジダ感染症に対して効果が強いことはもとより、アスペルギルス症、クリプトコッカス症、接合菌症に対しても効果を示す広い抗真菌スペクトラムを持つ抗真菌剤の開発が求められていると考えられた。そこで、抗真菌活性が高く、医療コンプライアンスの高い新規抗真菌剤の開発を目指して研究を行った。目標とした化合物のプロファイルは、1. 真菌の細胞膜の構成要素であるエルゴステロール合成に必要なC-14  $\alpha$  demethylase を特異的に阻害すること、2. 抗真菌スペクトラムが広いこと、医療ニーズを満たしていること、3. 高い水溶性で経口投与と静脈注射が可能であること、4. 半減期が長く1日1回の投与が可能であり 経口投与での血中移行性が高いこと、5. ヒトの薬物代謝酵素への影響が少なく、多剤との併用が可能であること、6. ホルモン代謝に影響が少ないことなどの点である。

これらの条件を可能な限りクリアできた化合物を見出すために、抗真菌活性、薬物動態をモニタしながら化合物の構造を改変した。その結果、R00094815という新規トリアゾール系抗真菌剤を得ることができ、後にイサブコナゾールと命名された。また、経口と注射の両方で投与可能な形態にするため水溶性

を向上させる官能基を結合したIsavuconazolium、R00098557(イサブコナゾリウム)を得、投与後体内で加水分解され活性本体のイサブコナゾールに変換されるという組織移行性に優れた新規抗真菌剤を得た。この活性本体の抗真菌スペクトラムを調べたところ、ガンジダ属、クリプトコッカス属、*Trichosporon*属、アスペルギルス属 *Trichophyton* 属(白癬菌)、*Histoplasma*属、*Blastomyces*属に対しては極めて強い抗真菌活性を示したが、Ascomycota(子囊菌類)に属す*Fusarium*属、*Sedosporium*属、*Sporothrix*属とZygomycota(接合菌類)に対しての抗真菌活性はあまり強くないことが明らかとなった。

さらに、低感受性菌(耐性菌)が高感受性菌と系統的にどのような位置関係にあるかを探るために、18S ribosomal RNAに基づく分子系統解析を行った結果、イサブコナゾールに低感受性を示した接合菌門の菌種と子囊菌門の一部の菌種はそれぞれ系統樹上で近縁のグループとして単系統群を形成した。接合菌に属する菌種の一部では細胞膜を構成する主要ステロールとしてエルゴステロール以外のものも報告されているため、主要ステロールの相違が低感受性をもたらしている可能性が示唆された。低感受性の子囊菌における主要ステロールについても、これらの菌種の共通祖先の段階で主要ステロールがエルゴステロール以外のものへと変化したという可能性が示唆された。今後、これら低感受性の菌種におけるイサブコナゾールの標的分子である Lanosterol 14  $\alpha$ -demethylaseの発現有無や細胞膜成分として終末産物であるエルゴステロールの有無についても検討していく必要がある。

## 審 査 の 要 旨

医療技術の進歩に伴い高齢者が増加するとともに、固形癌・白血病の抗癌剤・放射線治療や、骨髄・臓器移植などに付随する免疫抑制療法の普及と高度化により易感染患者は増加しており、真菌感染症の対策は重要である。本研究では、日本の真菌感染症の動向を疫学調査により定量的に把握した初めてのものであり、真菌感染症対策における意義は大きい。また、従来のアゾール系薬剤よりも広い抗真菌活性をもつイサブコナゾールの開発に成功し、真菌感染症の制圧に大きく貢献する成果を得ている。さらに、進化系統樹解析や代謝経路の比較解析などの生物科学的アプローチにより、イサブコナゾールを含むアゾール系薬剤に低感受性を示す真菌に共通すると考えられるメカニズムについての示唆を与えることもできている。以上のことから、生物科学の応用分野において有用な学術的成果を得た研究であるとみなすことができ高く評価できる。

平成26年2月3日、学位論文審査委員会において、審査委員全員の出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士(学術)の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。