

本研究はアフリカサハラ以南の地域で流行する寄生虫感染症アフリカトリパノソーマ症に対する新規薬剤開発を目的とし、原虫の生存に必須な酵素である **Trypanosome alternative oxidase** を薬剤標的とし、酵素、原虫、感染マウスの系を用いて、化合物による阻害効果、治療効果を検討し、下記の結果を得ている。

1. **Trypanosome alternative oxidase** に対する強力な阻害剤として化合物 **Ascofuranone** が当研究室において見出された。そこで、**Ascofuranone** よりもより実用化に適した化合物を見出すため、200種類以上の **Ascofuranone** 誘導体の培養原虫に対する増殖阻害効果を、アラマーブルーアッセイを用いて検討した。その結果、**Ascofuranone** よりも強力で培養原虫の増殖を阻害する化合物を見出し、さらに、それら化合物に共通する構造を発見した。この構造は培養原虫に対する増殖阻害効果を強めることが示唆された。
2. **Ascofuranone** よりも培養系に対する増殖阻害効果が強力でかつ化学合成が容易な誘導体に対して、感染マウスを用いた感染治療実験を行った。その結果、**Ascofuranone** よりも低容量で治療可能な化合物を見出した。
3. 感染マウスに対する治療効果が強力であった化合物の血中、肝臓中、脳中の濃度を HPLC を用いて測定した結果、これらの血中動態は大きく異なることが示され、また脳内にも到達することが示された。これは、中枢神経系に原虫が到達する症状の後期にも有効な薬剤となる可能性を示している。
4. 抗アフリカトリパノソーマ症薬の新規候補化合物をさらに見出すため、**Trypanosome alternative oxidase** に対する新規阻害剤の探索を行った。その結果、新たに **Trypanosome alternative oxidase** を nM オーダーで阻害する化合物 **Ferulenol** を見出した。
5. **Ferulenol** は抗アフリカトリパノソーマ症薬の有望なリード化合物と考えられ、それら誘導体の酵素、及び培養系に対する阻害効果を検討した。その結果、**Ascofuranone** 誘導体検討時に見出された培養原虫に対する増殖阻害効果を強める構造が、**Ferulenol** 誘導体にも適応できることが示された。
6. 家畜のトリパノソーマ症を引き起こす種類の原虫に対する増殖阻害効果を **CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay** を用いて検討した。その結果、強力な増殖阻害効果を示す **Ascofuranone** 誘導体、**Ferulenol** 誘導体を見出した。

以上、本論文では Ascofuranone と Ferulenol、及びその誘導体がアフリカトリパノソーマ症に対する新規薬剤となる可能性を十分に示し、また有望な新規薬剤候補化合物を見出した。これら新規薬剤が数十年の新薬の不在の後に投入されることで、アフリカサハラ以南の人々の生活や経済の改善に貢献する可能性が考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。