

研究所員の受賞

- ・学 会 名：平成15年度日本薬学会北陸支部学術奨励賞(2003年11月30日受賞)
- ・受賞題目名：抗 HIV 活性を有する伝統薬物の研究

資源開発部門薬物代謝工学分野 中村 憲夫

・研究内容：

エイズはヒト免疫不全ウイルス (HIV) により引き起こされ、いまだに全世界に深刻な社会問題を引き起こしており、すぐれた特効薬の開発が待ち望まれている疾病の一つである。発展途上国の人々が日頃用いている伝統薬物を基源とするエイズ治療薬の開発を願って、HIV-1 逆転写酵素阻害、プロテアーゼ (PR) 阻害、インテグラーゼ阻害、また、MT-4 細胞に感染させた HIV そのものの増殖を抑制する効果 (抗HIV) 作用を指標としてこれまで当研究所で収集した世界各地の伝統薬物約1000種についてスクリーニング、活性成分の単離同定及びそれらを元にしたリード化合物の探索を行ってきた。

抗 HIV 作用を指標としたスクリーニングでは、エジプト民間薬 *Croton tiglium* の種子に非常に強い効果が見られ、その活性本体はホルボールエステル類であることを明らかとした。ホルボールエステル類はプロテインキナーゼ C (PKC) を活性化し、強い発がんプロモーションを示すことが知られているが、ホルボールエステル類を化学的に種々変化させ、発がんプロモーター作用を示さず、かつ、抗 HIV 作用を示す物質の探索を行ったところ、*C. tiglium* に含まれる12-*O*-acetylphorbol 13-decanoate が非常に強い抗HIV活性を示し、PKCの活性化は見られないことを明らかとした。一方、HIV-1 PR阻害物質として内蒙古産生薬“鎖陽 (*Cynomorium songaricum* の茎)”に含まれる酸性トリテルペン ursolic acid malonyl hemiester を得た。構造の類似した ursolic acid, oleanolic acid, betulinic acid について炭素数5までの一連のジカルボン酸ヘミエステルの合成を行い、構造と活性の相関を調べると炭素数が増えるに従って阻害活性も強くなり、最も強い glutaryl hemiesters の IC₅₀ 値は4μMで、元のトリテルペンの約2倍の強さであった。また、蒙薬“文冠木 (*Xanthoceras sorbifolia* の木部)”の抽出エキスにも中程度の阻害活性が見られ、活性成分としてトリテルペン及びA-タイププロアントシアニジン二量体を得た。これらの結果からトリテルペン類にはPRに対して非常に強い阻害効果を有していると思われるため、更に系統的にトリテルペン類の構造変換を行い、阻害効果の検討を行った。Oleanolic acid について更に炭素鎖の長いジカルボン酸ヘミエステルを合成し、阻害活性を測定すると炭素数が6から8の時最も強く、そのIC₅₀ 値は3μMであった。更に炭素鎖が長い化合物ではこれらより阻害活性は弱くなった。また、3位をエステル結合からアミド結合やトリテルペンを2量化した化合物でも阻害効果が見られることがわかった。更に、これらトリテルペン類のPR阻害メカニズムについても検討を行った。

伝統薬物から実用的に用いられる治療薬が開発されることを願って、今後も更に有効な物質の探索を進めていく予定である。