

崇城大学大学院
薬学研究科委員会
研究科長 原武 衛 殿

論文審査委員

主査 井本 修平



論文審査結果の報告 (甲)

論文提出者	鬼塚 健吾 (1631D01)		
論文題名	抗HBV薬を目指した新規4'位修飾ヌクレオシド誘導体の設計と合成		
審査委員	主査 准教授	井本 修平	
	副査 教授	吉満 斉	
	副査 教授	國安 明彦	
	副査 教授	杉浦 正晴	

論文審査結果の要旨

本研究では、B型肝炎治療薬への展開を目指して糖の4'位を修飾した新規ヌクレオシドを設計および合成するとともに、抗HBV活性と細胞毒性について評価を行った。得られた知見を以下に記す。

- 4'位にアジド基を導入した4'位アジドプリンヌクレオシドは極めて強力な抗HBV活性を有しているが、強い細胞毒性も併せ持つことが問題点である。4'位にアジド基を導入したヌクレオシドの塩基部位構造の最適化を目指し、4'-アジド-5-メチルピリミジンヌクレオシドを合成した。その中で、4'-アジドチミジンと4'-アジド-5-メチル-2'-デオキシシチジンは抗HBV活性を示しつつ細胞毒性が認められなかった。つまり、5-メチルピリミジン骨格は、抗HBV薬を目指した4'位修飾ヌクレオシドの塩基部として細胞毒性消失に適した構造であることが示された。
- 酸性条件や酵素への安定性が向上した核酸誘導体であるイソヌクレオシドの4'位を修飾した新規イソヌクレオシドの合成経路を確立した。本合成経路は、様々な4'位修飾イソヌクレオシドを網羅的に合成可能な経路である。いずれの化合物も抗ウイルス活性、細胞毒性共に認められなかったが、リン酸プロドラッグ化したシアノイソジデオキシアデニンに弱い抗HIV活性が確認された。抗HIV活性を持つ4'位修飾ヌクレオシドは、同時に抗HBV活性も併せ持つ傾向があるため、今後様々な塩基部および置換基の導入を進め、構

造最適化を行うことで新規抗 HBV 薬の開発に繋がることが期待される。

以上、本研究では新規 4'位修飾ヌクレオシド誘導体の合成経路を確立するとともに、抗 HBV 活性と細胞毒性に関する知見が得られた。これらの知見は毒性が軽微で強力な抗 HBV 活性を有する新規ヌクレオシドを設計する上で、有用な基盤情報になるものと考えられる。

最終試験結果の要旨

本論文は、研究の目的・背景が明確で、得られた結果も新規性があり、博士の学位論文としての内容を満たし、加えて審査委員会および公聴会における質問に対しても適切に答え、実りある討論がなされた。以上の結果に基づき、本論文提出者は、博士（薬学）の学位を得る資格があると判定した。