



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

抗ウイルス薬開発を指向するアシクロヌクレオシド類の新規合成法

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 北出, 幸夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/216

第一章 緒論

ウイルス性疾患の有効な対処法として、ワクチン療法が広範囲に検討されまた実施されてきた。例えば、天然痘のようにワクチンの製造、普及により撲滅されたウイルスもある。また、インフルエンザウイルスにおいてもその予防法としてワクチンが一般的に用いられており、一応の成功が得られているがその効果には限界があることは周知の事実である。その原因としては、インフルエンザウイルスの変異によりワクチンによる予防を完全なものとするを不可能にしている。また、最近最も注目を集め恐れられているウイルスにエイズ(AIDS)の原因ウイルス、HIV (human immunodeficiency virus)がありその場合、変異が速く、次々に型を変えるため、ワクチンでは到底対応できない。このようにワクチンは、数多くの型を持つウイルス及び変異するウイルスに対しては有効な対処法となり得ていない。

ワクチンに替わる治療法としては化学療法剤が期待される。これまでに、イドクスウリジン (IDU)、ピダラビン (Ara-A) やアシクロビル (ACV) などの抗ウイルス性化学療法剤が開発され、臨床で使用されてきた (Fig.1-1)。しかしその進歩は遅々たるもので、満足すべきものではない。それはウイルスが細菌と異なり、その遺伝子発現の多くを宿主細胞の代謝系に依存するため、優れた選択毒性を示す薬物を見い出すことが困難だからである。1)

現在使用されている抗ウイルス性化学療法剤は一部を除き、核酸の構成成分であるヌクレオシド類を化学修飾したヌクレオシド系医薬品である (Fig.1-1)。

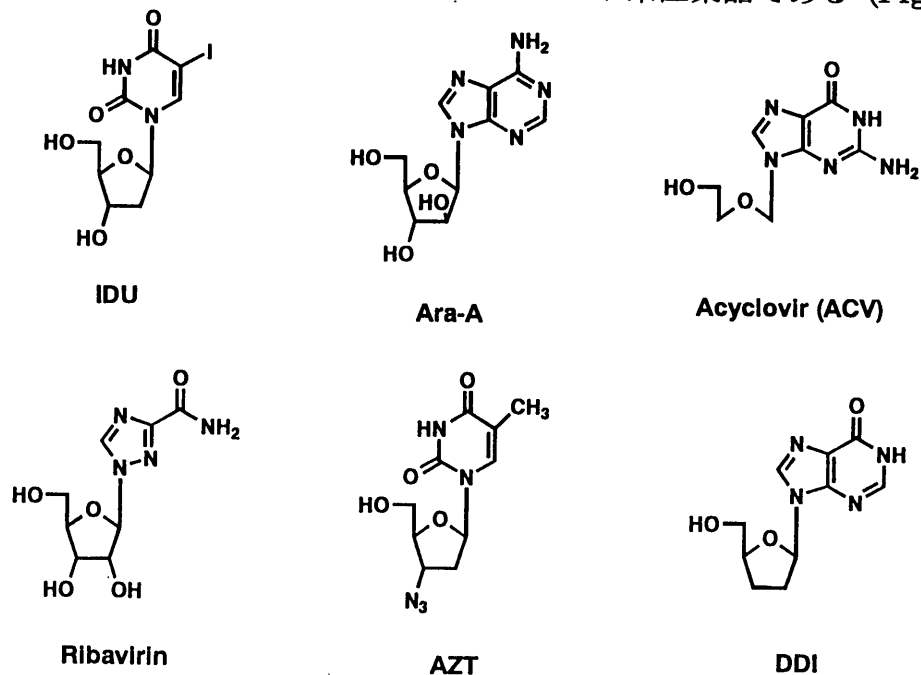
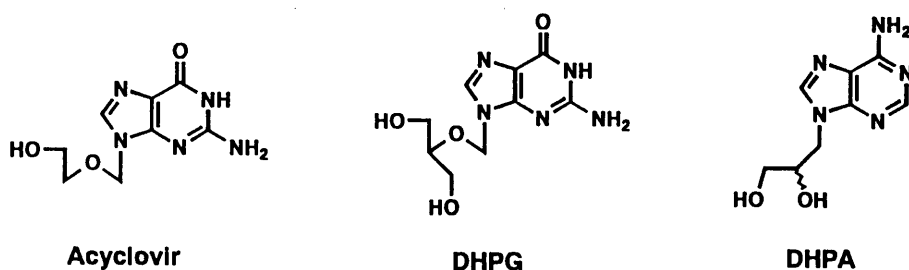


Fig. 1-1

それらの殆どはウイルスと宿主の酵素の基質特異性及び調節機構の僅かな差異を選択毒性の標的としている。その最たるものが、単純ヘルペス (HSV) に優れた選択毒性を示すアシクロビル (ACV) である。この化合物は、「核酸代謝拮抗剤」と呼ばれる概念を打ち出したヒッチングス博士、エリオン博士らにより合成され、両博士はこの ACV を含む幾つかの核酸代謝拮抗剤を開発し、医薬品創製の合理的手法を確立した業績で 1988 年にノーベル医学生理学賞を受賞している。²⁾

ACV はウイルス由来のチミジンキナーゼによりモノリン酸化された後、宿主細胞の酵素で 5'-トリリン酸化される。この 5'-トリリン酸体がウイルスの DNA ポリメラーゼを特異的に阻害することが ACV の作用機作であり、ACV の最初の 5'-モノリン酸化がウイルスに感染していない細胞では殆ど起こらないことが、ACV のウイルスに対する選択毒性を優れたものにしてている。また、ACV のトリリン酸体は、糖部 3'位に水酸基を欠くため、DNA に取り込まれた際に、DNA 合成を停止させる chain terminator として機能することも ACV の作用機作であると考えられている。この chain termination の概念は、後に抗 HIV 薬アジドチミジン (AZT) の開発につながることになる。

Fig. 1-2 Antiviral Active Purine Acyclonucleosides



ACV が開発されて以来、様々な塩基部及び、アルコール残基を有する糖部が非環状であるアシクロヌクレオシド誘導体の合成が検討されてきた (Fig.1-2)。³⁾ 著者は最近天然由来のプリンヌクレオシドが水素化ジイソプロチルアルミニウム (DIBAL-H) 処理により、糖部が還元的に開裂することを見出した。本反応は抗ウイルス活性を有するアシクロヌクレオシド誘導体の合成への利用が期待された。そこで、著者は、この還元反応の置換基効果、反応性などを検討するとともに、本反応を用いて抗ウイルス活性が期待されるアシクロヌクレオシド類への誘導を試みた。以下、研究の背景及び本研究で得られた知見を詳述する