





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第1305号	氏 名	Amila Pramisandi
論文審査担当者	(主査) 北里大学准教授 岩月 正人  (副査) 北里大学教授 清原 寛章  (副査) 北里大学名誉教授 高橋 洋子  (副査) 北里大学准教授 浅見 行弘 		
<p>[論文題目]</p> <p>「Search for microbial metabolites targeting <i>Plasmodium falciparum</i> mitochondrial electron transport chain dehydrogenases as antimalarial lead compounds (熱帯熱マラリア原虫のミトコンドリア電子伝達鎖デヒドロゲナーゼを標的とする微生物代謝産物からの抗マラリア薬リード化合物の探索)」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>マラリアは薬剤耐性原虫の蔓延から新たな抗マラリア薬の開発が急務な感染症の一つである。一方、ミトコンドリア電子伝達鎖デヒドロゲナーゼは抗マラリア薬の良い標的にも関わらず微生物代謝産物からの阻害剤探索は全く報告がない。そこでミトコンドリア電子伝達鎖デヒドロゲナーゼ <i>PMQO</i> および <i>PDHODH</i> を標的とした評価系を用いて微生物代謝産物から阻害剤を発見し、抗マラリア薬の開発に繋げることを目的として、研究を行った。</p> <p>1. <i>PMQO</i> 阻害剤の探索</p> <p>微生物培養液 4,400 サンプルを用いてスクリーニングを行い、選択した放線菌・糸状菌培養液から精製を行なった結果、脂肪酸類が高頻度に同定されることが明らかとなった。脂肪酸以外の骨格の阻害剤を発見するためにα-CD 添加による脂肪酸除去をスクリーニングに組み込むことで放線菌培養液の生産する高分子量の阻害剤を単離することに成功した。また、微生物由来化合物 480 サンプルのスクリーニングを行い <i>exophillic acid</i> および <i>L-156,602</i> が <i>PMQO</i> 阻害することを見出した。</p> <p>2. <i>PDHODH</i> 阻害剤の探索</p> <p>微生物培養液 613 サンプルを用いてスクリーニングを行い、選択した放線菌・糸状菌培養液から <i>altenusin</i>、<i>mitorubrinol</i>、<i>mitorubrinic acid</i>、<i>gentisyl alcohol</i> 類を阻害剤として単</p>			

離することに成功した。また微生物由来化合物 480 サンプルのスクリーニングを行い mitomycin C が *PDHODH* 阻害することを見出した。これらの阻害剤のうち *altenusin*、および *gentisyl alcohol* は抗マラリア活性を示すことも明らかにした。

このように、学位申請者は熱帯熱マラリア原虫のミトコンドリア電子伝達鎖デヒドロゲナーゼ *PMQO* および *PDHODH* を標的とした評価系を用いて微生物培養液をスクリーニングし、選択した放線菌・糸状菌培養液から複数の標的酵素阻害剤を同定した。また、同定した酵素阻害剤は抗マラリア活性も有することを示した。本研究は創薬科学分野の進展に大きく寄与するものであり、博士（生命科学）の学位を授与するに値するものと判断した。