

新規抗真菌薬 T-2307

満山 順一（富山化学工業株式会社 臨床開発室）

「カビ」や「酵母」と呼ばれる微生物である真菌は自然界に広く存在し、チーズや酒などの醗酵食品の生産や、ペニシリンをはじめとして、その二次代謝産物が医薬品にも利用されている。真菌の大多数は人間に対して無害であるが、ある種の真菌は人間に感染し真菌症を起こすことが知られている。

真菌症は、その感染部位により表在性真菌症と深在性真菌症に分けられる。前者は主に皮膚、粘膜または爪等に感染し、主要なものとしては、「水虫」等が知られている。後者については、抗ガン剤による治療、エイズ等で免疫力の低下した宿主の血液並びに肺、肝臓、腎臓、脳など、体の深部に真菌が侵入し感染を起こす疾患であり、多くの場合、重篤で急速に症状が悪化する。

深在性真菌症の治療薬としては、これまでにアゾール系、ポリエン系、カンディン系抗真菌薬が上市されている。1990年代に比べれば治療の選択肢は広がったと言えるが、薬剤種はほぼこの3系統に限られており、依然として限定された抗真菌スペクトルやブレイクスルー感染症、耐性菌の出現や再燃などの課題も多いことから、新しい系統の抗真菌薬が必要とされている。

新しい抗真菌薬の開発が抗細菌薬に比べ難しい理由の一つとして、真菌と宿主の細胞が同じ真核生物であることから、選択毒性の期待される真菌特異的な作用部位が限られる点が挙げられる。これまででも、抗真菌活性を示す多くの化合物が国際学会等で報告されているが、実際の臨床試験まで到達するものは少なく、この領域の薬剤開発の困難さを物語っている。

我々は自社化合物ライブラリーの中から、既存の抗真菌薬とは異なる構造並びに作用機序を有する新規抗真菌薬 T-2307 を創製した。本薬の化学構造上の特色は、他の抗真菌薬には無いアリアルアミジン構造である。本薬は、深在性真菌症の主要な原因菌であるカンジダ、クリプトコッカス及びアスペルギルスに関して強い抗真菌活性と幅広い抗真菌スペクトルを示すと共に、これらの菌種他薬剤耐性株や低感受性の株にも同様の活性を示す。これら *in vitro* の強い抗真菌活性を反映し、本薬はマウス感染モデルにおいても良好な治療効果を示すことが^(1,2)、また最近の検討ではマラリア⁽³⁾ やニューモシスティスに対しても薬理作用を示すことが確認されている。

本薬の作用機序は、真菌のミトコンドリア機能の阻害である。これまでの検討で、本薬は真菌より抽出したミトコンドリアの膜電位を阻害するが、哺乳動物（ラット）由来のミトコンドリアの膜電位をほとんど阻害せず、その選択性は1000倍以上であることを、また生細胞を用いて検討でも真菌のミトコンドリアの機能を阻害することを確認している。

さらに、本薬は真菌の膜に存在するポリアミン輸送経路を介して能動的に取り込まれるが、哺乳動物（ラット）由来細胞には取り込まれにくく、その選択性は100倍以上であることが確認されている。興味深い知見としては、本薬と構造類似体であり、ニューモシスティスに

対する治療薬として使用されているペンタミジン¹は、真菌ミトコンドリアに対する膜電位阻害作用が本薬と同程度であったにも関わらず、試験管内での抗真菌活性は 1/100 以下であったことから、両薬物の化学構造の僅かな違いが、真菌のトランスポーターの認識に影響を及ぼしていると考えている。

以上、本薬は真菌の能動輸送系を介して細胞内に選択的に取り込まれ、ミトコンドリアの膜電位を阻害することで真菌の生育を停止させる。本薬の作用機序解析によって、同じ真核細胞でも真菌と哺乳細胞のミトコンドリアに違いがあることが示唆され、化学合成により得た化合物でありながら真菌の能動的なトランスポーターを利用していることも興味深い知見である。

今後、更なる本薬の作用機序等の解析によって、真菌特異的な部位の解明と合わせて本薬の特徴を明らかにしていきたい。

- 1) Mitsuyama *et al.*: *Antimicrob Agents Chemother.* 52: 1318–24 (2008)
- 2) Yamada *et al.*: *Antimicrob Agents Chemother.* 54: 3630–4 (2010)
- 3) Kimura *et al.*: *Antimicrob Agents Chemother.* 56: 2191–3 (2012)
- 4) Shibata *et al.*: *Antimicrob Agents Chemother.* 56: 5892–7 (2012)
- 5) Nishikawa *et al.*: *J Antimicrob Chemother.* 65: 1681–7 (2010)