

(様式7)

受理年月日	平成24年5月31日
-------	------------

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

平成24年5月28日

帯広畜産大学原虫病研究センター長 殿

研究代表者

所属機関 北里大学北里生命科学研究所
熱帯病評価センター

職名 センター長(部長)

氏名 乙黒 一彦



下記の共同研究について別紙のとおり報告します。

記

1. 採択番号 H23-共同-3
2. 研究課題名 抗生物質など天然由来化合物の抗バベシア活性評価と新規治療・予防薬への応用

研究課題名：抗生物質など天然由来化合物の抗バベシア活性評価と
新規治療・予防薬への応用

北里大学北里生命科学研究所 熱帯病評価センター

1 はじめに

北里大学北里生命科学研究所(以下 北里大)が保有する天然物ライブラリーを用いた抗マラリア、抗トリパノソーマ原虫活性物質の探索で *in vitro*、*in vivo* で抗原虫活性を有する化合物を取得し創薬を目指した研究を行っている。これらの抗原虫活性物質はマラリア、アフリカトリパノソーマ原虫と同じ住血原虫類であるバベシア原虫に対しても効果を示すかに興味を持たれる。そこで本共同研究では天然より取得した抗原虫活性物質についてバベシア原虫に対する作用を調べ、バベシア原虫の化学的なアプローチへの応用や診断、治療薬への可能性を見出すことを目的とした。

2 研究経過

H23年5月に貴センターに訪問し、共同研究者である五十嵐郁男先生と研究の打ち合わせを行った。北里大は保有化合物および活性情報(抗マラリア、抗トリパノソーマ原虫活性、毒性評価(MRC-5、マウス急性毒性))の提供、五十嵐先生は抗バベシア活性評価を行う分担で共同研究を進めることとした。また、北里の化合物については全てMTAを交わした。

今までに得られている北里大の抗原虫活性物質のデータから、抗トリパノソーマ活性物質 BF90673 を先行評価化合物として進める(*in vitro*, *in vivo*)こととし、化合物を提供した。また、抗マラリア活性抗生物質 BF00324 を次候補に選択し、次々候補サンプル(10種の抗マラリア活性または抗トリパノソーマ活性物質)と共に送付した。評価の結果、BF90673 および BF00324 が抗バベシア活性を示すという新たな知見が得られた。特に BF90673 については *in vivo* で標準薬(ganaseg: diminazen aceturate)と同等の効果が得られており、今後も継続して検討を進める予定である(H24年度採択による)。

3 研究結果

抗マラリア及び抗トリパノソーマ原虫活性物質の探索を本研究と並行して進めており、新たに取得した化合物についても抗バベシア活性を評価していく可能性がある。抗バベシア活性評価結果の詳細は共同研究者である五十嵐先生の報告を参照して頂き、本報告ではアウトラインのみを記す。

BF90673 およびBF00324 の *in vitro*抗バベシア活性評価 (*B. bovis*, *B. bigemina*, *B. equi*, *B. caballi*)では、BF90673 がBF00324 よりもそれぞれの原虫種に対しスペクトルが広く、特に *B. equi* に関してはganasegより低いIC₅₀値であった。MRC5(ヒト胎児肺由来細胞)に対する細胞毒性はBF90673の方がganasegより選択性も優れていた。BF90673の抗 *P. falciparum* (K1:chloroquine耐性株)活性はIC₅₀で> 26.4μMであった。*P. falciparum* K1株の評価で用いている標準薬はartemisininであり、IC₅₀は0.024 μMである。BF90673の *in vivo*実験(マウス:*B. microti*)では、ganasegと同等の治療効果が経口投与で得られた。

4 まとめ

BF90673およびBF00324の抗バベシア活性は初の知見であった。特にBF90673に関しては*in vivo*で標準薬と同等の効果を示すことから用途特許を視野に入れた共同研究を継続したい。再現性を確認する実験に加え、BF90673の類縁化合物を*in vitro* (*B. equi*)で評価し構造活性相関から創薬への知見を得る必要がある。また、BF90673が*P. falciparum* K1に対し活性を示さない点からもそのターゲットに興味を持たれる。

本共同研究につきまして五十嵐先生をはじめ研究にご協力頂いた方々、貴センター事務局、帯広畜産大学研究協力支援系の皆様に感謝申し上げます。