

受理年月日	受理番号

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

平成 25 年 5 月 31 日

新規	※新規か継続か、該当する方を記載		
研究分野	ゲノム機能学分野	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	鈴木 宏志
研究課題名	マラリア原虫感染症に対する高脂血症治療薬プロブコール等の血中ビタミン E 濃度に影響する薬物の効果に関する研究		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	しちり もとただ 七里 元督	健康工学研究部門 ストレスシグナル研究グループ 研究員	
研究分担者	はぎはら よしひさ 萩原 義久	健康工学研究部門 ストレスシグナル研究グループ グループ長	
	あかざわ ようこ 赤澤 陽子	健康工学研究部門 ストレスシグナル研究グループ 研究員	
	石田 規子 (いしだ のりこ)	健康工学研究部門 ストレスシグナル研究グループ 研究補助員	
	高島 瑞紀 (たかしま みずき)	同上	
	西尾 敬子 (にしお けいこ)	同上	
研究期間	平成 24 年 4 月 1 日 ~ 平成 25 年度 3 月 31 日		
目的・趣旨	<p>マラリア感染症は世界で 100 カ国以上にみられ、世界保健機関 (WHO) の推計によると、年間 3~5 億人の罹患者と 150~270 万人の死亡者があるとされている。マラリア感染に対する治療や予防にはクロロキンを始めとした投薬が行われるが、強い副作用があること、クロロキン耐性のマラリア原虫の存在などのため、現在も治療薬、治療法の開発が行われている。一方、ビタミン E の欠乏がマラリア感染症状を抑制することが知られていたが、ビタミン E は様々な食物に含有されており、治療の目的のためにビタミン E の欠乏を利用することは困難であると考えられていた。しかし、ビタミン E 減少効果を有する薬物を使用すれば、マラリア発生地域への渡航者への予防投与や、感染時のビタミン E 欠乏食との併用、マラリア治療薬との併用によるクロロキンなどの治療薬の減量などの効果が期待できる。</p>		
研究経過の概要	<p>ビタミン E 結合蛋白質 (α-TTP) の欠損したマウスでは血中のビタミン E が枯渇し、マラリア原虫感染症に対して耐性があることを鈴木、Herbas が報告している (Am.J.Clin.Nutr. 2010;91:200-7.)。一方、研究代表者は、高脂血症治療薬であるプロブコールはビタミン E を肝臓から血中に再分布する ABCA1 トランスポーターを阻害することで、肝細胞からのビタミン E 放出を抑えることを明らかにし、実際にプロブコールをマウスに投与すると血中ビタミン E 濃度を減少させる効果があることを報告している (J. Nutr.Biochem 2010;21:451-6.)。以上の研究成果より、プロブコールやその他の血中ビタミン E 濃度に影響を与える薬物の投与によってビタミン E を減少することができれば、マラリア感染症状を抑制することができるのではないかという着想に至り、プロブコールなどの血中ビタミン E 濃度抑制試薬のマラリア感染症に対する効果に関して検証を行うことを本研究の目的としている。</p>		

受理年月日	受理番号

<p>研究成果の概要</p>	<p>まず、プロブコールの前投与と抗マalaria薬の併用によるマalaria原虫に対する効果を検証した。マalaria原虫感染に関して抗マalaria薬とプロブコールの併用療法を試みたところ、感染後のマウスは全例生存し、さらに、抗マalaria剤単剤の場合に比較してプロブコールとの併用療法ではマalaria原虫の感染率が減少していた。</p> <p>さらに、プロブコールを餌で前投与したマウスに対して、マalaria原虫の感染したハマダラカに咬刺させマalaria原虫をマウスに感染させた。プロブコールの前投与はマalaria原虫感染に対しても顕著にマウスの感染後の生存率を改善することができた。</p> <p>一方、現在までの実験で使用していたプロブコールの投与量は、通常ヒト高脂血症の治療で使用されている量より高容量であった。そこで本研究計画では、まず、通常のヒトへの治療量に準じたプロブコールの投与量をマウスに経口投与してその効果を検証した。餌に混ぜて投与していた場合、ビタミン E 濃度を顕著に減少できていたが、ヒトで使用する量に合わせた場合ではビタミン E 濃度の減少効果は弱く、マalaria原虫感染を行っても、餌に混ぜていた場合ほどの効果は得られなかった。</p> <p>そこで、プロブコール以外のビタミン E 減少効果を有する薬物の探索も並行して行い、候補薬物を同定することができた。これらの薬物を併用することにより、プロブコールの投与量を通常の治療量近くまで減じることが期待できる。さらには抗マalaria薬の投与量を有効性を保ったまま減量することができるかに関しては現在検討を進めている。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p><学会発表></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ International Conference on Antimicrobial Research 平成 24 年 11 月 21 - 23 日 Lisbon, Portugal 「Protective effect of Probuco treatment during malaria infection in mice」 M. S. Herbas, M. Shichiri, H. Suzuki ・ 第 82 回日本寄生虫学会 平成 25 年 3 月 29 - 31 日 東京 「Protective effect of Probuco during malaria infection in mice」 M. S. Herbas, M. Shichiri, H. Suzuki ・ 日本ビタミン学会第 65 回大会 平成 25 年 5 月 17 - 18 日 東京 「マalaria感染症に対する高脂血症治療薬プロブコールの血中ビタミン E 低下作用の効果」 七里元督、Herbas Costas Maria Shirley、石田規子、鈴木宏志 <p><知財></p> <p>出願番号 (出願日) PCT/JP2013/051829 (H25.1.29)</p> <p>発明の名称 マalariaの予防または治療薬及びそのスクリーニング方法</p> <p>出願人 50% 産業技術総合研究所 50% 帯広畜産大学</p>