

受理年月日	受理番号
H25.5.28	6

## 帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書（公開用）

平成 25 年 5 月 31 日

継続		※新規か継続か、該当する方を記載	
研究分野	高度診断学分野	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	五十嵐 郁男
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		
研究代表者	(ふりがな) 氏名	所属部局等・職名	
	おとぐる かずひこ 乙黒 一彦	北里大学北里生命科学研究所 熱帯病評価センター・部長	
研究分担者	いしやま あき 石山 亜紀	北里大学北里生命科学研究所 熱帯病評価センター・研究員	
	いわつき まさと 岩月 正人	北里大学北里生命科学研究所 熱帯病評価センター・上級研究員	
	きよはら ひろあき 清原 寛章	北里大学北里生命科学研究所 大学院感染制御科学府 和漢薬物学研究室・准教授	
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	北里大学生命科学研究所熱帯病評価センターでは自学の微生物代謝産物など天然物を創薬資源として <i>in vitro</i> あるいは <i>in vivo</i> 系でも活性を示す抗マラリア、抗トリパノソーマ原虫活性物質を探索取得し、それらの類縁体や誘導體創製などから構造活性相関的な知見も報告している。一部の抗マラリア剤、抗トリパノソーマ剤は抗バベシア効果を示すことが報告されていることから本共同研究では抗マラリア、抗トリパノソーマ原虫活性物質として取得した化合物のバベシアに対する作用を培養原虫に加えて、マウスバベシア、牛赤血球置換 SCID マウス等の実験系を用いた継続的な研究を推進し、治療薬としての応用への可能性、バベシアの生化学的アプローチへのツールを見出すことが目的である。		
研究経過の概要	H23 年度より開始した本共同研究では北里大学生命科学研究所熱帯病評価センターで見出された抗原虫活性物質(論文発表済)から化合物を選定し、貴学(五十嵐教授)にて抗バベシア活性評価を行って頂いている。抗トリパノソーマ原虫活性物質 BF90673 を先行評価化合物として検討を進め、 <i>in vitro</i> のみならず、 <i>in vivo</i> で標準薬(ganaseg: diminazen aceturate)と同等の抗バベシア効果が得られており現在も継続して検討を進めている。BF90673 についてはバベシア症の治療剤及び予防剤として用途特許申請するとともに BF90673 の類縁化合物についても評価を行っている。その他、BF00324(北里大で取得した天然物。抗マラリア活性物質。In vivo 皮下投与で活性あり。)が <i>in vitro</i> 抗バベシア作用を示す新たな知見が得られている。候補サンプルは数種類送付しており、順次評価を進めている。また、北里大学生命科学研究所熱帯病評価センターでは今まで得られている以外にも新たに抗原虫活性物質の取得を継続している。		

受理年月日	受理番号

<p>研究成果の 概要</p>	<p>北里大学生命科学研究所熱帯病評価センターから送付した天然由来抗原虫(マラリア、トリパノソーマ)活性物質の抗バベシア活性評価は、<i>in vitro</i> 培養牛バベシア (<i>Babesia bovis</i>, <i>B. bigemina</i>) および馬バベシア (<i>B. equi</i>, <i>B. caballi</i>)、およびマウスバベシア (<i>B. microti</i>) マウス実験系を用いて行われた。</p> <p>BF90673 の <i>in vitro</i> 抗バベシア活性評価 (<i>B. bovis</i>, <i>B. bigemina</i>, <i>B. caballi</i>, <i>B. equi</i>) は、<math>IC_{50}</math>: 0.29-4.5 <math>\mu</math>M であった。BF90673 の類縁化合物である BF90477 についても <i>in vitro</i> 抗バベシア活性評価を行ったところ、<math>IC_{50}</math>: 1.73-52.7 <math>\mu</math>M であった。BF90673 と BF90477 は <i>B. equi</i> に対する感受性が大きく異なる知見が得られた。標準薬である ganaseg は <math>IC_{50}</math>: 0.009-0.63 <math>\mu</math>M であり BF90673 は特に <i>B. equi</i> に関しては ganaseg より低い <math>IC_{50}</math> 値であった。</p> <p>マウスバベシア (<i>B. microti</i>) マウス実験系にて評価したところ、BF90673 (20mg/kg p.o.) は標準薬である Ganazeg (25mg/kg s.c.) と同等の効果が得られた。BF90477 について <i>in vivo</i> 評価の準備中である。また、他3種の phenazine 骨格化合物に関する <i>in vitro</i> 評価を準備中である。</p> <p>BF00324 の <i>in vitro</i> 抗バベシア活性評価 (<i>B. bovis</i>, <i>B. bigemina</i>, <i>B. caballi</i>, <i>B. equi</i>) は、<math>IC_{50}</math>: 0.96-22.3 <math>\mu</math>M であった。その他の化合物についても順次評価を行うよう準備中である。</p>
<p>研究成果の 発表</p>	<p>BF90673: バベシア症の治療剤及び予防剤に関する用途特許について帯広畜産大学との共同出願申請書を準備中である。</p>