

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26年 5月30日

採択番号 25-共同-17			
研究部門	診断治療研究部門	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	
	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 センター長代理	
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 特任助教	
	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・教授	
	おとぐろ 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 アドバイザー	
研究期間	平成25年 4月 1日 ~ 平成26年 3月 31日		
目的・趣旨	<p>北里大学北里生命科学研究所熱帯病評価センター（以下、北里大学）では微生物代謝産物などの天然物を創薬資源として <i>in vitro</i>、<i>in vivo</i> の抗マラリアおよび抗トリパノソーマ原虫活性物質を探索している。今までに数百余種の化合物について抗マラリアおよび抗トリパノソーマ活性を見出しており、一部の化合物はリード化合物として種々の誘導体を作成し創薬研究を行っている。</p> <p>動物の <b>neglected disease</b> の一つとしてバベシア症が注目されてきている。バベシアもマラリア原虫やトリパノソーマ原虫と同様に住血原虫であり、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明らかになっており、抗マラリア、抗トリパノソーマ原虫活性との比較からバベシアの新たな生物学的知見が得られる可能性も示されている。</p> <p>このような背景のもと、これまで抗マラリアおよび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 <i>in vitro</i> 培養系に加えて <i>in vivo</i> マウス実験系で検証してきた。H25年度も培養原虫での検討を継続する。更に評価が先行している化合物（BF90673）については大型動物での検討を推進し、バベシア症治療薬としての応用、更にはバベシアの生化学的アプローチへのツールとしての可能性を見出す。</p>		
研究経過の概要	<p>H23年度より開始した本共同研究では、北里大学で見出された抗原虫活性物質について、帯広畜産大学（五十嵐教授）において以下に示した評価系で抗バベシア活性評価を行うことで新たな治療薬シードの発見を目指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <i>in vitro</i> 培養牛バベシア (<i>Babesia bovis</i> および <i>B. bigemina</i>)</li> <li>・ <i>in vitro</i> 培養馬バベシア (<i>B. equi</i> および <i>B. caballi</i>)</li> <li>・ <i>in vivo</i> マウスバベシア (<i>B. microti</i>) 感染モデル</li> </ul>		

受理年月日	受理番号

	<p>現在、以下の 3 つのプロジェクトが進行中である。</p> <p><b>(1) <i>in vitro</i>培養原虫での評価の継続</b></p> <p>これまでに主に 3 種類の先行評価化合物の <i>in vitro</i> 評価が為されて来た。H25 年度も新たな候補サンプルと数種類送付しており評価を進めている。また、北里大学では新たに抗原虫活性物質の取得による次候補の探索を継続している。</p> <p><b>(2) BF90673 の検討</b></p> <p>先行評価化合物のうち BF90673 が 20mg/kg (経口) で標準薬 Ganazeg (25mg/kg, 皮下) と同等の <i>in vivo</i> 抗バベシア活性を示すことを見出した。</p> <p style="text-align: right;"><i>In vitro</i>抗バベシア活性 (IC<sub>50</sub>)</p> <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td><i>B. bovis</i> :</td> <td>4.5 μM</td> </tr> <tr> <td><i>B. bigemina</i> :</td> <td>3.0 μM</td> </tr> <tr> <td><i>B. caballi</i> :</td> <td>4.3 μM</td> </tr> <tr> <td><i>B. equi</i> :</td> <td>0.3 μM</td> </tr> </table> <p>H25 年度は本結果を帯広畜産大学および北里大学の共同出願として国内特許を出願した (「研究成果の発表」を参照)。さらに BF90673 の類縁化合物である BF90477 (<i>B. caballi</i> に対する <i>in vitro</i> 抗バベシア活性 : IC<sub>50</sub> = 6.4 μM) についてマウスバベシア (<i>B. microti</i>) 感染モデル系を用いて評価を進めた。</p> <p><b>(3) BF00324 の検討</b></p> <p>先行評価化合物のうち BF00324(北里大で取得した抗マラリア活性物質)が <i>in vitro</i> 抗バベシア活性を示すことを見出した。H25 年度は構造活性相関を明らかにするために BF00324 誘導體ライブラリーの整備 (保有量確認など) を進めた。</p>	<i>B. bovis</i> :	4.5 μM	<i>B. bigemina</i> :	3.0 μM	<i>B. caballi</i> :	4.3 μM	<i>B. equi</i> :	0.3 μM
<i>B. bovis</i> :	4.5 μM								
<i>B. bigemina</i> :	3.0 μM								
<i>B. caballi</i> :	4.3 μM								
<i>B. equi</i> :	0.3 μM								
研究成果の概要	<p>プロジェクト毎に H25 年度の成果を以下に示す。</p> <p><b>(1) <i>in vitro</i>培養原虫での評価の継続</b></p> <p>BF90673 に良好な抗バベシア活性が認められたことから同様の骨格を有する化合物について北里大学で購入もしくは発酵法による調製を行った。現在、帯広畜産大学において、これらの化合物の <i>in vitro</i> 評価を準備中である。</p> <p><b>(2) BF90673 の検討</b></p> <p>BF90673 は経口において標準薬である ganazeg と同等の抗バベシア活性を示すことが明らかとなった。現在、帯広畜産大学において BF90673 の大型動物での安全性および感染モデルでの評価をどのように実施できるかを模索している。また <i>in vivo</i> 抗マラリアおよび抗トリパノソーマ原虫活性について北里大学で検討を行った結果、本物質は 20 mg/kg (経口) でも治療効果を示さなかったことからバベシアに対して高い原虫特異性を有することが明らかになった。</p> <p>更に BF90673 の類縁体である BF90477 についてマウスバベシア (<i>B. microti</i>) 感染モデル系を用いて評価を進めた。</p> <p><b>(3) BF00324 の検討</b></p> <p>構造活性相関を明らかにするために BF00324 誘導體ライブラリーの整備 (保有量確認など) を進めた。</p>								
研究成果の発表	<p>バベシア症の治療剤及び予防剤に関する BF90673 の用途特許を帯広畜産大学と北里大学の共同で出願した (国内特許 13-138824)。更に本特許については JST 支援を受けた上での PCT 出願を行う。</p>								