

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—6			
研究部門	感染免疫研究部門	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	
	あかさわ 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	
研究期間	平成 25 年 4 月 1 日 (採択日) ~ 平成 26 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	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。		
研究経過の概要	ビタミン E 結合蛋白質 (α -TTP) 欠損マウスでは血中ビタミン E が枯渇し、マラリア原虫感染に対して耐性があることを鈴木、Herbas らが報告している (Am.J.Clin.Nutr. 2010;91:200-7.)。一方、研究代表者は、高脂血症治療薬プロブコールは ABCA1 トランスポーターを阻害し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、マウスでもプロブコールが血中ビタミン E 濃度を減少できることを報告している (J. Nutr.Biochem 2010;21:451-6.)。そこで、プロブコールをマウスに投与すると、マラリア感染に対して抑制効果を示した。本研究では、血中ビタミン E 濃度抑制によるマラリア感染症に対する耐性獲得の機序を解明すること、他のビタミン E 血中濃度抑制薬についてもマラリア感染に対する効果を検証することを目的とした。		

受理年月日	受理番号

<p>研究成果の概要</p>	<p>プロブコールを 1% 含有し餌を 2 週間前投与し <i>P.yoelii</i> XL-17 の感染を行ったところ、寄生虫感染率およびマウスの生存率を顕著に改善することができた。同条件で脳性マラリアをきたす <i>P.berghei</i> ANKA の感染を行ったところ、マウスの延命効果を確認することができた。次に、2 週間の前投与ではなく、感染直後からのプロブコールの投与によって感染抑制効果があるかを確認したとこと、2 週間前投与程の効果ではないが、マウスの生存率を改善することができた。また、クロロキンやアルテミシンといった既存の抗マラリア薬とプロブコールの併用効果を検討したところ、相乗的な効果があることを認めた。プロブコールによる抗マラリア原虫感染症効果のメカニズムを解明することを目的に、プロブコール投与後、<i>P.yoelii</i> XL-17 感染後の血漿および赤血球中のビタミン E と脂質酸化生成物を産総研で測定した。プロブコール投与後、血漿中ではビタミン E が 1 日後には 1/4 以下に減少し、以後 2 週間までかけて 1/10 まで減少することを認めた。ビタミン E の減少とは逆に、血漿中でリノール酸中のヒドロキシリノール酸 (HODE) の割合、コレステロール中のヒドロキシコレステロール (7β-OHCh) の割合が増加した。しかし、赤血球中ではこれら脂質酸化物の比率の増加は認められなかった。マラリア原虫がビタミン E の減少によって酸化ストレスを受けているかを確認するために、マラリア原虫の抗酸化酵素 (1-Cys Prx、Tpx-1) と酸化ストレス応答タンパク (Hsp-70) の mRNA レベルの発現をみたところ、これらの発現は感染後に増加しており、マラリア原虫自身に酸化ストレスが生じている事を確認することができた。以上の結果より、プロブコールの投与によってマウス (宿主) のビタミン E が減少し、その結果、血漿中で酸化ストレスの亢進した環境ができる。酸化ストレスの亢進した外部環境によって赤血球中に寄生するマラリア原虫は酸化傷害をこうむり、その結果、増殖が抑制されるというメカニズムが介在している可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果を元に、論文の投稿を進めている。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p>学会発表</p> <p>「マラリア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、ハーバス マリア シェルリー (帯畜大)、石田規子、鈴木宏志 (帯畜大), 日本ビタミン学会第 65 回大会, 東京, 2013. 5. 18</p> <p>「プロブコールの血中ビタミン E 低下作用によるマラリア感染症に対する効果」, 七里元督、ハーバス マリア シェルリー (帯畜大)、石田規子、鈴木宏志 (帯畜大), 第 25 回ビタミン E 研究会, 鳥取, 2014. 1. 25-26</p> <p>現在、上記研究成果を元に論文投稿を進めている。</p>