

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 27 年 5 月 19 日

採択番号	26 共同-1		
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 主任 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	
	鈴木 宏志	帯広畜産大学原虫病研究センター感染免疫研究部門ゲノ ム機能学分野・教授	
研究期間	平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 27 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	<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ビタミン E が枯渇し、マラリア原虫感染症に対して耐性を獲得するという鈴木、Herbas らの知見 (Am. J. Clin. Nutr. 2010;91:200-7.) と、研究代表者の高脂血症治療薬プロブコールに ABCA1 トランスポーターを不活性化することでビタミン E 血中濃度を低下する効果があるという知見 (J. Nutr. Biochem 2010;21:451-6.) の融合を共同研究で試みた。プロブコールをマウスに前投与するとマラリア感染に対して顕著な抑制効果を示した。本研究計画では、マラリア感染の死亡原因として重要な脳性マラリアに対するプロブコールなどによる血中ビタミン E 減少効果の有効性を検証することを目的とした。</p>		
研究経過の概要	<p>以前の検討で、通常食を与えていた野生型マウス (C57BL6 マウス) では、<i>P.berghei</i> ANKA 感染後 8 日目にマウスの死亡が生じることを確認している。この <i>P.berghei</i> ANKA 感染後のマウス脳組織内で血液脳関門の崩壊所見と微小血管内に塞栓症状が認められる (Herbas et al. Am J Clin Nutr. 2010;91(1):200-7.)。</p> <p>そこで、本研究計画では、通常食を与えていた野生型マウス、1% プロブコール含有食を与えていた野生型マウス、通常食を与えていた α-TTP 欠損マウスに対し、<i>P.berghei</i> ANKA 原虫の感染を行い、感染後 8 日目に脳サンプルを採取した。なお、1% プロブコール含有食は感染 2 週間前から前投与し、感染後も同餌を継続して与えた。</p>		

受理年月日	受理番号

<p>研究成果の概要</p>	<p>採取した脳サンプルをホモジネートし、$20\mu\text{M}$ BHT 含有クロロホルム：メタノール (2:1) にて抽出を行った後、HPLC-ECD にてビタミン E (αトコフェロール) 含有量を測定した。またホモジネートした脳サンプルの一部を用いて BCA 法にて蛋白定量を行い、αトコフェロール量を蛋白量で補正した。</p> <p>結果、脳内の αトコフェロールは通常食を与えていた野生型マウスに対し、1% プロブコール含有食を与えていた野生型マウスでは約 80% にまで減少し、通常食を与えていた α-TTP 欠損マウスではほぼ枯渇していることを確認した。</p> <p>現在までの検討で、野生型マウスにプロブコール含有食を 2 週間与えることで血中 αトコフェロールは約 10% まで減少することを見出している。これに対しプロブコール投与群の脳組織内では αトコフェロール量の減少効果は得られなかった。以前の検討で、ビタミン E 欠乏食を与えた場合において、脳組織中から αトコフェロールを完全に欠乏するには 2 か月を要することを見出していたが、本結果は以前の検討結果に矛盾しないものと考えられた。</p> <p>今後、同じ脳組織サンプルで脂質酸化物の測定も今後実施し、脳組織中での脂質酸化の亢進と脳マラリアの関連に関して検討を進める。また、プロブコール投与後マウスの脳組織中における接着因子に関するリアルタイム PCR で解析を進め、脂質酸化との関連性を検討する予定である。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p>現在までの共同研究の成果を現在、PLOS ONE 誌に投稿中。</p> <p>学会発表</p> <p>1) プロブコールの血中ビタミン E 低下作用を利用したマラリア感染症に対する治療効果 第 67 回日本酸化ストレス学会, 京都, 2014/09/04</p> <p>2) プロブコールの血中ビタミン E 減少誘導作用による抗マラリア効果 — 第 2 報 — 第 26 回ビタミン E 研究会, 東京, 2015/01/09</p>