

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 29 日

採択番号	26共同-16		
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 熱帯病研究センター 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 熱帯病研究センター 特任助教	
	ほかり れい 穂苺 玲	北里大学 北里生命科学研究所 熱帯病研究センター 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・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 熱帯病研究センター 研究員	
	いがらし いくお 五十嵐 郁男	帯広畜産大学原虫病研究センター・診断治療研究部門 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>北里大学 北里生命科学研究所 熱帯病研究センター（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>一方、動物の neglected disease 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。H26 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（イヌ）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>		

受理年月日	受理番号

<p>研究成果の 概要</p>	<p>プロジェクト毎に H26 年度の成果を以下に示す。</p> <p>(1) <i>in vitro</i>培養原虫での評価の継続</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 phenazine 骨格を有する化合物として北里大学で購入もしくは発酵法による調製した 3 化合物について帯広畜産大学において <i>in vitro</i> 評価を進めている。</p> <p>(2) BF90673 の検討</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。H26 年度は論文投稿のための追加実験を実施し、以下の点を明らかにした (五十嵐教授)。</p> <ul style="list-style-type: none"> BF90673 は抗バベシア活性を示す濃度では血球細胞に影響を与えない (間接的に抗バベシア活性を示す訳ではない) <i>In vivo</i> 感染実験において BF90673 はバベシアを完全に排除できない <p>このため実用化に向けて BF90673 と他剤で併用効果が出るかを検証する必要があると考えられる。また論文投稿の追加実験として北里においても ganazeg (試験薬ではなく実際に治療に用いられている塩) の <i>in vitro</i> 抗マラリア原虫活性を評価した。本化合物については帯広畜産大学において BF90673 のイヌ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。</p> <p>また 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ている。</p> <p>(3) BF00324 の検討</p> <p>構造活性相関を明らかにするための BF00324 誘導体ライブラリーの整備 (保有量確認など) を完了した。</p>
<p>研究成果の 発表</p>	<p>前年度までに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)。</p> <p>H26 年度は本特許については JST 支援を受けた上で PCT 出願を行った (2014/7/1 出願)。国際調査報告 (2014/8/27) において指摘された点について反論するために「意見書」を提出した (各国移行の際に JST 支援を受ける為には反論はすべきであるため)。</p> <p>また特許で出願した内容および H26 年度に実施した追加実験の結果を併せて論文に投稿を準備中。</p>