

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 28 年 5 月 27 日

採択番号	27 共同-4		
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 ビタミン E 減少作用薬の細胞実験でのスクリーニング	
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 解析データのディスカッション	
	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 脂質酸化生成物、ビタミン E の測定	
	鈴木 宏志	帯広畜産大学原虫病研究センター・教授 スクリーニングで有用性を認めた薬剤の動物実験での検証	
研究期間	平成 27 年 4 月 1 日 ～ 平成 28 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のビタミン E が枯渇し、マラリア原虫感染症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、高脂血症治療薬であるプロブコールは ABCA1 トランスポーターを不活性化することで、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、実際にプロブコールをマウスに投与すると血中ビタミン E 濃度を減少させる効果があることを報告している (J. Nutr.Biochem 2010;21:451-6.)。以上の研究成果を融合し、プロブコールをマウスに投与した場合、マラリア感染に対して顕著な抑制効果を示した。しかしながら、プロブコールの使用量が多いこと、コレステロールなどの脂質も減少することが問題であった。そこで 27 年度は、ビタミン E 減少効果を有し、マラリア感染に対して有用な薬剤の探索を行うこととした。</p>		
研究経過の概要	<p>帯広畜産大学でのビタミン E 欠乏マウス抗マラリア耐性の知見と、プロブコールが血中ビタミン E 減少作用を有するという知見を融合し、プロブコールの抗マラリア効果の検証を実施した。プロブコールの 2 週間の前投与によって <i>P.yoelli</i> 感染によるマウスの生存率を顕著に改善し、寄生虫感染率も改善できた。プロブコールの投与により開始翌日にビタミン E は血漿中で 1/4、2 週間後には 1/10 まで減少し、血漿中のリノール酸由来脂質酸化物とコレステロール由来脂質酸化物は投与開始前の 3-4 倍に増加した。以上の結果を 2015 年度に PLoS One 誌にて報告した (2015;10(8):e0136014.)。また、その他の高脂血症治療薬であるエゼチミブ、コレステラミン、ベルベリンでは血中ビタミン E 減少効果がプロブコールに比べ弱く、抗マラリア効果も弱いことを Parasitology Research 誌 (2015; 115(1): 69-75) にて報告した。さらに、以上の知見をまとめ総説として化学と生物誌 (2015; 54(5): 305-307) にて発表した。</p>		

受理年月日	受理番号

<p>研究成果の概要</p>	<p>マウスでのプロブコールの血中ビタミン E 減少効果が霊長類でも観察できるかを検証するために霊長類を用いたプロブコール投与実験を行った。プロブコールの投与量はマウスで投与していた量と体表面積換算で同量となる 1 日投与量 (400mg/kg/day) とその半量 (200mg/kg/day) を 14 日間与えた。結果、マウスでは 2 週間のプロブコール添加食により血中 α-トコフェロール濃度は約 1/10 に減少したが、霊長類では 200mg/kg/day 投与群で初期値の 84%、400mg/kg/day 投与群で初期値の 92%までにしか減少しなかった。脂質酸化生成物は投与後 3 日目に顕著に増加した後、一旦減少するがその後、投与 14 日まで増加がみられた。また、プロブコールの中止後、ビタミン E は元の血中濃度まで改善し、脂質酸化物の濃度も減少した。以上のように血漿ではビタミン E 減少効果はマウスに比較して弱かったが、その反面、赤血球中ではプロブコール投与後にビタミン E 含有量が顕著に減少し、脂質酸化物が大きく増加する事を確認した。マラリア原虫は赤血球中に寄生するが、赤血球中のレドックス環境がプロブコールによって変化することはマラリア原虫増殖抑制効果が期待できるものと推察される。以上の知見を元に 2016 年度での発表を目標に現在論文作成中である。</p> <p>一方、プロブコールが霊長類の血中ビタミン E 減少効果が弱いことから霊長類での抗マラリア効果を発揮できない可能性も考えられ、霊長類でもビタミン E が顕著に減少しうる化合物の探索を行う。27 年度はビタミン E 減少化合物探索に資する培養肝細胞を用いたスクリーニング系の開発を行った。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p>【誌上発表】</p> <p>1) Probuticol-Induced α-Tocopherol Deficiency Protects Mice against Malaria Infection. Herbas MS, <u>Shichiri M</u>, Ishida N, Kume A, Hagihara Y, Yoshida Y, Suzuki H. PLoS One. 2015; 10(8): e0136014.</p> <p>2) Effect of anti-hyperlipidemia drugs on the alpha-tocopherol concentration and their potential for murine malaria infection. Kume A, Herbas MS, <u>Shichiri M</u>, Ishida N, Suzuki H. Parasitol Res. 2016; 115(1): 69-75.</p> <p>3) マウスにおける血中ビタミン E 減少の抗マラリア効果-マラリア感染症に対する新しい治療戦略- 化学と生物 2015; 54(5): 305-307</p> <p>【学会発表】</p> <p>4) カニクイザルへの高脂血症治療薬プロブコールの投与による血漿中 α-トコフェロールおよび脂質酸化物の変動 第 27 回ビタミン E 研究会 2016 年 01 月 09 日 於香川県</p> <p>5) 霊長類へのプロブコールの投与による血漿中 α-トコフェロールおよび脂質酸化物の変動 日本ビタミン学会第 68 回大会 2016 年 06 月 17 日 於富山県</p>