

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 4月 4日

採択番号	27-共同-6		
研究部門	生体防御学分野	原虫病研究センター 内共同研究担当教員	西川 義文
研究課題名	抗原虫薬開発に適した化合物ライブラリーと評価システムの構築		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	にへい こういち 二瓶 浩一	公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所・分子構造解析部上級研究員	
研究分担者	たかはし よしかず 高橋 良和	公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所・知的財産情報部室長	
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>マラリアは、世界三大感染症の一つであり、世界で年間3~5億人が罹患し、その内約200万人の命を奪っている医学分野で重要な疾患の一つである。その病原体であるマラリア原虫と同じアピコンプレクサ類のトキソプラズマは、世界人口の約1/3が感染していることが推定されている。その感染により、流産や新生児の先天性トキソプラズマ症を引き起こし、少子化が進む現代社会において無視できない大きな問題となっている。さらに畜産業界において、家畜原虫感染症による家畜の生産性の低下が問題視され、トキソプラズマと同じアピコンプレクサ類であるネオスポラの感染による牛の流産例が全国的に見つかっており、被害の拡大が懸念される。ネオスポラ症による経済的損失は極めて大きく、地球規模での被害額は年間約数千億円にのぼるとの試算もある(Reichel et al., 2012. Int. J. Parasitol.)。我々は、有効な抗原虫薬を開発するために、これまでに当研究所で採取された放線菌由来の天然物を中心に抗菌(細菌, 真菌), 抗マラリア, 抗ガンおよび免疫抑制活性を指標とする生物活性と化合物の立体構造を基に整備し、ライブラリー化を進めてきた。</p> <p>本研究において、妊娠期の原虫感染による繁殖障害問題を解決するために、トキソプラズマまたはネオスポラに対する抗原虫活性を示す化合物のスクリーニングおよび作用機序解析等を行い、妊娠期原虫感染症に対する有効な治療法および予防法の開発をする。本研究から原虫薬剤開発に適した有用性の高い化合物ライブラリーを構築することを目的とする。</p>		

受理年月日	受理番号

<p>研究経過の 概要</p>	<p>我々は、西川義文准教授が開発してきた薬物候補化合物に対する抗トキソプラズマおよびネオスポラ活性の多検体スクリーニング系(Nishikawa et al. Int J Parasitol, 2003)を用いて微生物化学研究所(微化研)が開発した化合物ライブラリーの評価を行っており、順調に推移している。これまでに、トキソプラズマを用いた解析から細菌類、真菌類またはガン細胞と異なった化合物に対する感受性の傾向を示す観測結果を得ており、原虫類に特徴的なものと考えられる。その標的分子等の作用機序解析、さらに薬剤開発に有効な分子標的を用いた化合物評価を行うことによって、効率的な原虫薬評価システムの開発に発展することが期待できる。</p> <p>本研究において、トキソプラズマやネオスポラ感染を制御できる新しい薬剤を発掘できれば未だに有効な治療法や予防法が存在しない当該感染症の対策に大きく貢献できる。また、本研究で発見した化合物について他の抗原虫スペクトラムを検証することで、広範囲な原虫感染症薬の開発に発展できる可能性を併せ持つ。従って、本研究の成果は様々な感染症の克服に向けた新たな創薬へ大きく寄与する。</p>
<p>研究成果の 概要</p>	<p>化合物ライブラリー約 2000 種類について蛍光タンパク質発現トキソプラズマ原虫を用いた一次スクリーニングを行った結果、15 種類の化合物が既存薬(sulfonamide)より高い抗原虫活性を示した。その 15 種類の内、11 種類が微化研で発見されたオリジナルの天然物、4 種類が市販されている試薬由来であった。市販薬 4 種類の内訳は、呼吸鎖電子伝達系、輸送系、DNA 合成に対する阻害剤および家畜に対する抗原虫剤であった。これらの化合物は、ネオスポラに対しても同様に抗原虫活性を示した。オリジナル 11 種類の化合物の中から生産性および動物に対する毒性等の知見を踏まえ、薬剤開発に適した化合物 3 種類を選定し、トキソプラズマを感染させたマウスを用いて二次スクリーニングを行った。その結果、2 種類が既存薬より高い抗原虫活性を示し、トキソプラズマ感染マウスに対する治癒効果を示した。この 2 種類の化合物の構造式は全く異なっており、一方は他の原虫に対する抗原虫活性が示されていた化合物(A)であるのに対し(特許継続中)、他方は他の生物活性で発見された化合物(B)であった(特許期限切れ)。化合物 B は、感染マウスに対する毒性が殆ど無い上、トキソプラズマの脳内伝播または脳内における増殖を完全に阻止し、これまでの既存薬には無い作用機序を持つ可能性を示した。その上、経口投与により吸収され、血中において分解されずに安定に保持されていることも明らかにしている。従って、化合物 B は新規の有効な妊娠期原虫感染症に対する薬剤に発展する可能性が高い。この 2 種類の高い抗原虫活性を示した化合物について、各々特許出願および論文投稿に向けた準備を進めている。</p>
<p>研究成果の 発表</p>	<p>該当なし。</p>