

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29年 5月 15日

採択番号	28-共同-3		
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28年 4月 1日 ~ 平成29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、内訳は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他の研究グループによって採取された天然物であった。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。11種類の微化研化合物の中から生産性および動物に対する毒性試験等の知見を踏まえ、薬剤開発に適した化合物を3種類選定し、西川義文准教授が開発したトキソプラズマ感染マウスモデルを用いて二次スクリーニングを行った。その結果、2種類の化合物が既存薬よりトキソプラズマ感染マウスに対し高い治癒効果を示した。本研究成果は、妊娠期感染症問題の克服に向けた創薬基盤として大きく寄与するものである。</p>
<p>研究成果の概要</p>	<p>トキソプラズマ感染マウスに対して高い治癒効果を示した2種類の化合物の構造は異なる種類に属するものであり、一方は他の生物活性で発見された化合物(X)であったのに対し、もう一方は抗菌活性に加え、他の原虫に対する抗原虫活性が示された化合物(Y)であった。Xについて、マウスを用いた薬物動態解析において、経口投与で吸収され、血中濃度を保持した上でマウスに対する毒性が殆ど無い結果を昨年度までに得ていた。</p> <p>トキソプラズマ感染マウスを用いてXの薬物動態解析を行った結果、静注よりも経口投与でより効率的に抗トキソプラズマ作用を示すことが明らかになった。Xは感染マウスに対する毒性が殆ど無く、トキソプラズマの脳内伝播または脳内における増殖を抑制した。このXに対する誘導体を化学合成し、抗トキソプラズマ活性における構造活性相関解析を行った。その結果、基の構造よりも高い活性を示す誘導体は存在しなかった。従って、天然物そのもののXの構造が抗トキソプラズマ活性に重要であることが明らかとなった。</p> <p>化合物XとYについて原虫に対するスペクトラム解析を行ったところ、Xは特定の原虫種に対する抗原虫活性を示すのに対し、Yは比較的広い原虫に対する抗原虫活性を示す可能性が示された。Yにおけるトキソプラズマに対する作用機作はミトコンドリアやゴルジ体等のオルガネラが標的となることが示唆された。一方、Xはトキソプラズマに特徴的なオルガネラや代謝系に作用する可能性が示された。Xは創薬に進展する可能性が十分であると判断し、特許申請準備を行っている。学術的に高く進展することが考えられるYについては原虫に対する作用機序解析および標的分子探索を行い、論文化を進めている。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p>該当なし。</p>