

| | |
|-------|------|
| 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30年 5月 31日

| | | | |
|-------|--|-------------------------------------|-------|
| 採択番号 | 29-共同-11 | | |
| 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 | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| 研究期間 | 平成29年 4月 1日 ~ 平成30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全く異なったものであり、一方は他の生物活性で発見された化合物メタサイトフィリンであったのに対し、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キジマイシンであった(双方ともに特許期限切れ)。メタサイトフィリンについて、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メタサイトフィリン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。メタサイトフィリン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。メタサイトフィリンのジケトピペラジン基本骨格の立体配座の異な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、基の立体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、天然物そのもののメタサイトフィリン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。メタサイトフィリンとキジマイシン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、メタサイトフィリンはトキソプラズマを含むアピコンプレクサ原虫に対する抗原虫活性を示すのに対し、キジマイシン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。キジマイシンにおける原虫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、さらに、エンドサイトーシス等の小胞輸送系が標的となることが示唆された。キジマイシンは、未だ膜交通システムの解っていない原虫の学術研究を進める上で、非常に強力なツールとなることが期待できる。キジマイシンは抗原虫活性が高いものの、創薬シーズとして発展させるのが現時点では難しいと判断している。しかしながら、生体内の素反応を制御する阻害剤としては非常に優れており、作用機序解析および標的分子探索を進めている。その分子機構が明らかになり次第、学術論文に投稿を行う。</p> <p>一方、メタサイトフィリンはトキソプラズマ他、アピコンプレクサ類に特徴的な代謝系に作用する可能性が示された。感染動物に対する優れた治癒効果を示したメタサイトフィリンは創薬に進展する可能性が十分あると判断し、特許申請を行った。現在、PCT 出願に向けた準備、論文投稿の準備を行っている。</p> |
| <p>研究成果の発表</p> | <p>○知的財産権 「抗アピコンプレクサ類原虫剤、アピコンプレクサ類原虫感染症に対する予防又は治療用医薬組成物、および流産又は死産防止剤」特許 2017-243872 西川</p> |

| 受理年月日 | 受理番号 |
|-------|------|
| | |

| | |
|--|--|
| | <p>義文，二瓶浩一，飯島正富，土井宏育他 7 名 国立大学法人帯広畜産大学，公益財団法人微生物化学研究会共同出願 出願日 2017 年 12 月 20 日</p> <p>○学会発表</p> <p>Effect of metacytofilin against <i>Toxoplasma gondii</i>: A new drug candidate for toxoplasmosis therapy</p> <p>Arpron Leesombun¹, Masatomi Iijima², Kousuke Umeda¹, Daisuke Kondoh³, Kuno Isshiki², Coh-ichi Nihei², Yoshifumi Nishikawa¹ 第 87 回日本寄生虫学会大会 2018 年 3 月 18 日 (国立国際医療研究センター)</p> |
|--|--|