



平成29年 3月 2日

金属ナノ粒子の抗原虫効果

1. 発表者：

Oluyomi Stephen Adeyemi (日本学術振興会 外国人特別研究員 (帯広畜産大学 原虫病研究センター)、ランドマーク大学 (ナイジェリア) 講師)

加藤健太郎 (帯広畜産大学 原虫病研究センター 特任准教授)

2. 発表のポイント：

- ◆金、銀、白金の各々の金属ナノ粒子がトキソプラズマの増殖阻止に働くことを明らかとしました。
- ◆金属ナノ粒子がトキソプラズマの増殖阻止に働く濃度では、宿主細胞への細胞毒性はありませんでした。
- ◆金属ナノ粒子の抗トキソプラズマ作用は原虫の酸化還元シグナルに関与し、ミトコンドリアの膜電位に影響を与えることで、原虫の宿主細胞侵入、増殖、感染性を低下させることがわかりました。

3. 発表概要：

トキソプラズマ症 (注1) は、トキソプラズマ原虫 (*Toxoplasma gondii*) の経口摂取により引き起こされ、妊婦の感染により流産や胎児の脳症などの先天性感染症を、エイズ患者などには重篤な症状をもたらすことがある人獣共通の感染症です。現状のトキソプラズマ治療のための薬剤は限られており、薬価の高騰もあり、代替薬が求められています。

今回、帯広畜産大学原虫病研究センターの加藤健太郎らの研究グループは、金、銀、白金の各々の金属ナノ粒子 (注2) が各々、宿主細胞への細胞毒性が発現する 1/20 以下の濃度でトキソプラズマの増殖阻止に働くことを明らかとしました。また、この作用は原虫の酸化還元シグナルに関与し、ミトコンドリアの膜電位に影響を与えることで、原虫の宿主細胞侵入、増殖、感染性に影響を与えることがわかりました。

本成果は、金属ナノ粒子の抗トキソプラズマ薬のシーズとしての可能性、抗原虫作用の分子メカニズムの解明に向けた新たな知見を提供するものです。

4. 発表内容：

①研究背景

トキソプラズマは、トキソプラズマ症の病原原虫であり、マラリア原虫等と同じくアピコンプレックス門に属する原虫 (注3) です。全世界人口の約 3 割が潜伏感染状態と推定され、世界で広く分布していますが、現状のトキソプラズマ治療のための薬剤は限られていることから、代替薬が求められています。

一方で、ナノテクノロジーの発展により同技術の医療への利用の可能性が期待され、様々な疾患に対する将来的な治療方法の 1 つとして研究が進められています。粒子の大きさ、その他の特性を変化させることで医学応用が図られ、特に活性酸素種の生成を促進することで感染性微生物の殺傷に効果がある可能性があります。さらに、小さいサイズのナノ粒子は細胞膜を通過することが可能であり、より強い反応を起こすことが期待できます。このように金属ナノ粒子の用途の多様性を鑑み、抗原虫

薬としての将来的な利用の可能性も考えられます。今回、研究グループでは原虫感染細胞を用いて、金属ナノ粒子の新規の抗トキソプラズマ作用について解析を行いました。

②研究内容

まず、金属ナノ粒子の抗原虫効果と宿主細胞への毒性を検証するために、様々な濃度の金属ナノ粒子（金ナノ粒子、銀ナノ粒子、白金ナノ粒子）の効果を検査しました。その結果、金ナノ粒子、銀ナノ粒子、白金ナノ粒子の抗原虫効果の EC₅₀（50%有効濃度）は、それぞれ 7, 1, 100 µg/ml 以下でした。一方で、宿主細胞への IC₅₀（50%抑制濃度）は、それぞれ 260, 48, 2000 µg/ml 以上でした。

次に、金ナノ粒子、銀ナノ粒子、白金ナノ粒子について、トキソプラズマの宿主細胞への侵入や増殖への影響を検査しました。その結果、それぞれの金属ナノ粒子の存在下で宿主細胞侵入が抑制されました。また、金属ナノ粒子の存在下、非存在下で1つの寄生体胞の中での原虫細胞の分裂個数を計測した結果、それぞれの金属ナノ粒子の存在下での培養時間に依存して細胞分裂の遅れが観察されました。

そこで、金属ナノ粒子はどのようなメカニズムで原虫の増殖を抑制しているのか解析を行いました。まず、活性酸素種が関与しているか解析を行いました。抗酸化剤である Trolox の存在下で金属ナノ粒子の抗原虫効果が減弱しました。この結果から、ナノ粒子の抗原虫効果には酸化ストレスが関わっていることがわかりました。金属ナノ粒子の存在下で活性酸素種の産生を測定したところ、銀ナノ粒子と白金ナノ粒子の存在下で産生が増加することが明らかになりました。次に、金属ナノ粒子存在下での原虫内ミトコンドリアの膜電位の影響について、解析を行いました。その結果、金属ナノ粒子存在下では原虫内ミトコンドリアの膜電位は低下することが明らかとなりました。

③考察

今回得られたデータから、金属ナノ粒子の抗原虫効果についての解析をさらに進めることで、抗トキソプラズマ薬としてより効果的な薬剤の開発につながります。現在、金属ナノ粒子の特性を変化させたものを用いて、抗トキソプラズマ効果について解析を行っています。また、動物モデルを含めたさらなる解析を進めることで、トキソプラズマの急性感染や潜伏感染への効果的な治療につながることを期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 特別研究員奨励費、新学術領域研究（領域番号 3308、3407）、若手研究（A）、挑戦的萌芽研究、科学技術振興機構 テンユアトラック普及・定着事業、研究成果最適展開支援プログラム A-STEP、伊藤記念財団、ノーステック財団の支援を受けて行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：International Journal of Nanomedicine

論文タイトル：Inorganic nanoparticles kill *Toxoplasma gondii* via changes in redox status and mitochondrial membrane potential.

著者：Oluyomi Stephen Adeyemi, Yuho Murata, Tatsuki Sugi and Kentaro Kato.

DOI 番号：10.2147/IJN.S122178

アブストラクト URL：<https://doi.org/10.2147/IJN.S122178>

6. 問い合わせ先：

帯広畜産大学 原虫病研究センター 地球規模感染症学分野 特任准教授
加藤健太郎

Tel：0155-49-5645

Fax：0155-49-5646

E-mail：kkato@obihiro.ac.jp

研究室 URL：<http://www.obihiro.ac.jp/~globalinfection/index.html>

7. 用語解説：

(注1) トキソプラズマ症

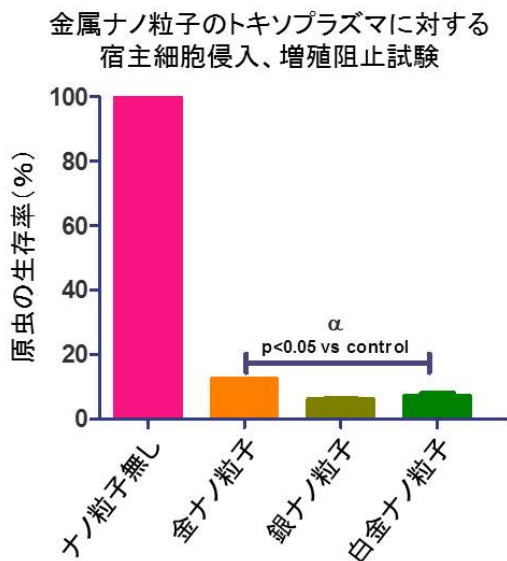
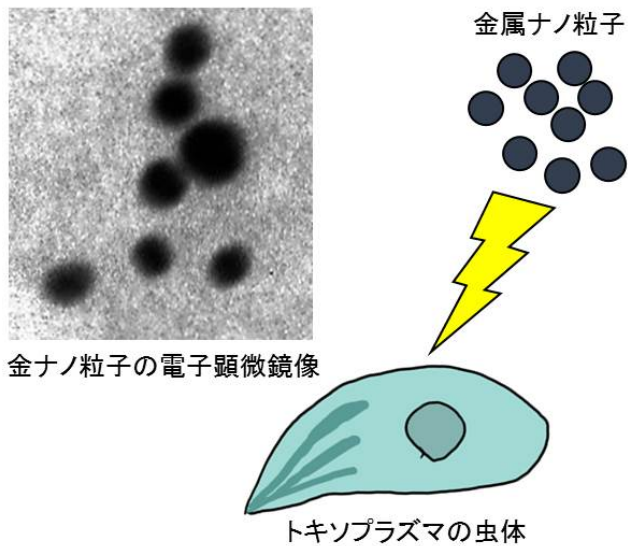
ネコの糞便中や感染動物の食肉に含まれるトキソプラズマ原虫の経口摂取によって引き起こされる人獣共通感染症です。健常者が感染した場合は重篤になることはありませんが、妊娠の数ヶ月前あるいは妊娠中に初感染した場合、流産や胎児の脳症などの先天性感染症を引き起こします。さらに、エイズ患者や免疫抑制剤の投与を受けている患者では重篤あるいは致死的な症状をもたらすことがあります。

(注2) 金属ナノ粒子

一般的な大きさの金属（バルク）とは異なる物理的、化学的特性を持っています。つまり、金属ナノ粒子は溶融温度・焼成温度の大幅な低下、蛍光発光、触媒の高効率化・新規反応などの特性が、バルクとは異なります。また、比表面積が極めて大きいことが知られています。量子サイズによって特有の物性を示します。

(注3) アピコンプレックス門原虫

約 5,000 種 of 原虫が知られています。すべてが寄生種で、人あるいは家畜の原虫病の病原原虫としての重要種の多くが含まれています。少なくとも、発育環の一時期の虫体がアピカルコンプレックスと呼ばれる特殊な構造を虫体の前端（頂端）に有することがこの門の特徴です。



8. 添付資料：

(図左上) 実験に使用した金属ナノ粒子の1つである金ナノ粒子の電子顕微鏡像(帯広畜産大学 近藤大輔 助教 撮影)。

(図右上) 金属ナノ粒子による抗トキソプラズマ効果の模式図。

(図下) 各種の金属ナノ粒子(15 $\mu\text{g/ml}$ の金ナノ粒子、10 $\mu\text{g/ml}$ の銀ナノ粒子、1000 $\mu\text{g/ml}$ の白金ナノ粒子)の存在下で48時間経過後のトキソプラズマの宿主細胞への侵入及び増殖への影響を、原虫の生存率を指標として解析した結果です。各金属ナノ粒子について、原虫の生存を抑制することが明らかとなりました。