

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

令和2年6月10日

採択番号	2019-共同-12		
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	菅沼 啓輔
研究課題名	抗トリパノソーマ活性を持つ海洋生物由来リード化合物の探索と作用機序解析		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	なかお よういち 中尾 洋一	早稲田大学理工学術院・教授	
研究分担者	いとう しゅん 伊藤 駿	早稲田大学大学院先進理工学研究科・修士2年	
	たくぐち ありさ 滝口 ありさ	早稲田大学大学院先進理工学研究科・修士1	
	すがぬま けいすけ 菅沼 啓輔	帯広畜産大学原虫病研究センター・助教	
研究期間	2019年4月1日 ~ 2020年3月31日		
目的・趣旨	<p>トリパノソーマ症は病状が進行すると死に至る深刻な感染症だが、既存の治療薬には強い副作用がある。このため、副作用の少ない新たな治療薬の開発が望まれている。申請者は独自に採集した海洋生物抽出物ライブラリーを活用し、貴センター菅沼啓輔特任助教との共同研究で、試験管内トリパノソーマ培養系を用いたスクリーニングをおこなった。この結果をもとに、ヒットサンプルから活性本体の探索を行い、すでに複数の抗トリパノソーマ活性物質の同定に成功している。2019年度は更なる活性化合物の探索を行い、抗トリパノソーマ活性リード化合物を充実させる。さらに、得られたリード化合物の標的タンパク質の同定を行って作用機序を解明し、新たな治療薬開発のための知見を集積させる。</p>		
研究経過の概要	<p>2019年度は、抗原虫スクリーニングで浮かび上がった活性サンプルから、活性本体の単離・同定を行った。この結果、鹿児島県産未同定海綿から7つの化合物を単離同定した。このうち2つに抗トリパノソーマ活性が確認されたため、構造-活性相関を検討している。別の鹿児島県産未同定海綿からは新規化合物を活性本体として単離・構造決定した。一方、鹿児島県産海綿 <i>Theonella</i> sp.からは新規骨格を有するアルカロイド化合物を活性本体として単離・構造決定した。海綿以外の生物種として、高知県産の棘皮動物サメハダテヅルモヅルから、活性本体として脂肪酸誘導体を見出しており、現在構造解析を行っている。</p> <p>以上の研究によって得られた活性本体については、構造-活性相関の解析によって化学修飾可能部位を特定し、本情報を生かしたプローブのデザインを検討中である。早稲田大学で単離・同定された、活性化合物について、作用メカニズム解析のための標的タンパク質の特定に向けた具体的な準備としては、活性化合物のプローブ化の反応条件</p>		

	を検討している。また、標的タンパク質の特定の準備として、培養した抽出用原虫の保存を帯広畜産大学にて行っている。
研究成果の概要	<p>2019年度の研究成果概要</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 鹿児島県大島新曾根産未同定海綿 (S07160) から 5 つの新規化合物を含む 7 つの manoalide 類縁体を単離した。このうち新規化合物の 2 つに抗トリパノソーマ活性 (<i>T. congolense</i> IC<sub>50</sub> 1.17 および 1.61 μg/mL) が確認されたため、構造-活性相関解析により、誘導化可能な部分構造の検討をしている。(未発表、論文作成中)</li> <li>2. 鹿児島県大島新曾根産未同定海綿 (S12158) から、抗トリパノソーマ活性化合物として新規 microsclerodermin を単離・構造決定した。本化合物は <i>T. congolense</i> に対する選択的な強い抗トリパノソーマ活性 (IC<sub>50</sub> 0.079 μg/mL) を示した。他の原虫種に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ、0.13 (<i>T. evansi</i>)、0.25 (<i>T. b. brucei</i>)、0.29 (<i>T. rhodesiense</i>)、0.17 (<i>T. b. gambiense</i>) であった。(未発表、論文作成中)</li> <li>3. 鹿児島県大島新曾根産海綿 <i>Theonella</i> sp. (S07140) から、抗トリパノソーマ活性化合物として新規アルカロイドを単離・構造決定した。本化合物の各原虫種に対する抗トリパノソーマ活性 (IC<sub>50</sub> μg/mL) はそれぞれ、0.61 (<i>T. congolense</i>)、0.60 (<i>T. evansi</i>)、1.6 (<i>T. b. brucei</i>)、1.2 (<i>T. rhodesiense</i>)、1.1 (<i>T. b. gambiense</i>) であった。本化合物は新規骨格からなるユニークな構造をしているため、その作用メカニズムもユニークなものであると期待される。現在、立体化学を含む構造の最終確定のための検討を行うとともに、標的タンパク質を同定するためのプローブ分子の検討を行っている。(未発表、特許申請検討中)</li> <li>4. 高知県産の棘皮動物サメハダテヅルモヅルからは、微量な抗トリパノソーマ活性本体として脂肪酸誘導体を見出しており、構造解析を行っている。(学会発表 2)</li> </ol>
研究成果の発表	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nakamura, F.; Suganuma, K.; Furuya, T.; Nakao Y. "Search for Anti-Protozoan Agents from Deep Sea Organisms" AFPS-ICAPPS 2019, Bali, 2019 年 10 月 24 日.</li> <li>2. 高橋伶奈, 菅沼啓輔, 岡西政典, 中尾洋一, 『サメハダテヅルモヅルからの抗トリパノソーマ活性物質の探索』, 日本化学会第 100 春季年会, 野田, 2020 年 3 月 24 日.</li> </ol>