

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2024年5月23日

採択番号	2023-共同-7		
研究部門	診断治療研究部門	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 研究統括、作用機序解析	
研究分担者	なかむら ふみあき 中村 文彬	早稲田大学大学院先進理工学研究科・招聘研究員 活性化化合物の精製・構造決定	
	かみひら りえ 神平 梨絵	早稲田大学大学院先進理工学研究科・助教 活性化化合物の精製・構造決定	
	あきづき こうた 秋月 孝太	早稲田大学大学院先進理工学研究科・修士2年 活性化化合物の精製・構造決定	
	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	2023年4月1日 ~ 2024年3月31日		
目的・趣旨	<p>トリパノソーマ症に対する現行の治療薬は薬剤耐性株の出現や副作用などの問題が指摘されているため、依然として新たな治療薬開発には高いニーズがある。そこで本研究では新たなトリパノソーマ治療薬のリード化合物を探索し、それらの作用機序解析を行うことを目的とする。</p> <p>具体的には、研究代表者が保有する海洋生物サンプルライブラリーを対象として、抗トリパノソーマ活性スクリーニングを行い、ヒットサンプルから活性本体を探索する。また、植物由来の抗トリパノソーマ活性を有する天然化合物の探索を行う。研究代表者は研究分担者と協力して化合物の単離・同定・作用機序解析を担当し、貴センター菅沼啓輔助教が活性試験を担当する。</p>		
研究経過の概要	<p>大島新曾根産 <i>Theonella</i> 属海綿 (S07140) から得られた <i>T. evansi</i> および <i>T. congolense</i> に対して強い抗原虫活性 (IC<sub>50</sub> = 0.60, 0.61 μg/mL) を示す新規アルカロイドについて、立体化学を含めた構造の詳細な解析を行っている。また、原虫内での薬剤の局在を特定するための傾向プローブ分子および標的タンパク質の同定のためのプローブ分子の合成を行っている。</p> <p>長崎県産の海綿 <i>Siliquariaspongia japonica</i> からは、新規の抗リーシュマニア原虫活性化化合物として、aurantoside L (IC<sub>50</sub> 0.74 μM) を得た。</p> <p>薬用植物としても知られる春ウコン <i>Curcuma aromatica</i> について、活性本体の探索を行った結果、coronararin D のほか複数の抗トリパノソーマ活性を有する新規成分が得られた。これらについて MS スペクトルならびに NMR スペクトルを測定し、得られたスペクトルを解析することで 5 種類の新規抗トリパノソーマ活性化化合物の構造を明らかにした。</p>		

<p>研究成果の概要</p>	<p>大島新曾根産 <i>Theonella</i> 属海綿(S07140)から単離した新規化合物については、これまで報告されている活性化化合物とは異なる構造モチーフを与えるものであったため、米国特許仮出願を行った。</p> <p>現在トリパノソーマ原虫感染マウスを用いて、in vivo 抗原虫活性試験を行っている。ここで有効な in vivo 活性が認められたら、特許の本出願の手続きを進める。また、合成したプローブ分子をビーズに結合させ、トリパノソーマ原虫抽出物から標的分子をつり上げ、プローブ分子に結合したタンパク質について SDS-PAGE および MS/MS 解析を行って、各標的候補タンパク質を同定する。得られた標的タンパク質候補の情報をもとに、パスイ解析を行って作用メカニズム解析を行う。</p> <p>長崎県産の海綿 <i>Siliquariaspongia japonica</i> からは、新規の抗リーシュマニア原虫活性化化合物として、aurantoside L (<i>L. amazonensis</i> IC<sub>50</sub> 0.74 μM)を得た。本化合物はトリパノソーマ <i>T. congolense</i> に対する抗原虫活性は示さなかった。</p> <p>埼玉産春ウコン <i>Curcuma aromatica</i> 抽出物から、<i>T. congolense</i> に対する抗トリパノソーマ活性成分の探索を行った。<i>C. aromatica</i> の抽出物を溶媒分画に付し、得られた活性画分を各種クロマトグラフィーを用いて活性成分を精製した。得られた複数の活性成分について、MS スペクトルおよび NMR スペクトルを測定した。得られたスペクトルをもとに構造解析を行って、活性本体として coronarin D (IC<sub>50</sub>=1.5 μM)ならびにその新規類縁体 (IC<sub>50</sub>=9.0 μM)、4 種類の新規ジアリールヘプタノイドダイマー (IC<sub>50</sub>=6.1~10.4 μM) を同定した。</p>
<p>研究成果の発表</p>	<p>(論文発表)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Oyadomari, Y.; Goto, Y.; Kawazu, S.; Becking, L. E.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Aurantioside L, a New Tetramic Acid Glycoside with Anti-Leishmanial Activity Isolated from the Marine Sponge <i>Siliquariaspongia japonica</i>, <i>Marine Drugs</i>, 22, 171, (2024). <a href="https://doi.org/10.3390/md22040171">https://doi.org/10.3390/md22040171</a></li> </ol> <p>(学会発表)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>秋月孝太, 菅沼啓輔, 伊藤駿, 高橋伶奈, 中村文彬, 河津信一郎, 中尾洋一, 『大島新曾根産海綿に含まれる新規アルカロイドの構造と生物活性』, 第 65 回天然有機化合物討論会, 東京, 2023 年 9 月 15 日.</li> <li>Oeda, K.; Suganuma, K.; Nakamura, F.; Nakao, Y. “Anti-trypanosomal Terpenoids from Wild Turmeric, <i>Curcuma aromatica</i>” 13<sup>th</sup> International Symposium on Bioorganic Chemistry (IsBOC-13), シンガポール, 2023 年 12 月 18 日.</li> <li>Akizuki, K.; Suganuma, K.; Ito, S.; Takahashi, R.; Nakamura, F.; Kawazu, S.; Nakao, Y. “Structure and Biological Activity of a Novel Alkaloid from the Marine Sponge <i>Theonella</i> sp.” 13<sup>th</sup> International Symposium on Bioorganic Chemistry (IsBOC-13), シンガポール, 2023 年 12 月 18 日.</li> <li>Oyadomari, Y.; Goto Y.; Suganuma, K.; Kawazu, S.; Becking, L. E.; Fusetani, N.; Nakao, Y. “A New Tetramic Acid Glycoside with Anti-Leishmanial Activity Isolated from a Japanese Marine Sponge <i>Siliquariaspongia japonica</i>” 13<sup>th</sup> International Symposium on Bioorganic Chemistry (ISBOC-13), シンガポール, 2023 年 12 月 18 日.</li> </ol> <p>(特許)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>発明の名称:A novel alkaloid compound with anti-trypanosomal activity from Oshima-shinsonne sponge、出願日:令和 5 年 8 月 24 日、発明者:中尾洋一、中村文彬、秋月孝太、菅沼啓輔、出願番号:PCT/ US 63/578,496、出願人:学校法人早稲田大学、国立大学法人帯広畜産大学</li> </ol>