

帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究報告書

2026 年 4 月 17 日

採択番号	2025 共同・20		
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物質の動物生体内動態解析・安全性評価に向けた 分析方法の応用		
研究代表者	(ふりがな) 氏 名	所属部局等・職名	
	むらた としひろ 村田 敏拓	東北医科薬科大学薬学部・准教授	
研究分担者	あぼし たかこ 網干 貴子	山形大学農学研究科・准教授	
	なりた こういち 成田 紘一	東北医科薬科大学薬学部・講師	
	こんの たいすけ 金野 太亮	東北医科薬科大学薬学部・助教	
	くろさわ ななみ 黒澤 七海	東北医科薬科大学薬学部・博士課程大学院生	
	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・准教授	
研究期間	2025 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日		
目的・趣旨	現在展開中の諸外国との国際共同研究で、多様な天然・合成抗トリパノソーマ活性物質を見出し、構造活性相関を検討した実績を基盤に当課題を進める。従来の共同研究で有力視している抗トリパノソーマ活性物質の 2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole をはじめ、原虫病対策に資するアルカロイドやテルペノイド類の動物生体内動態解析と安全性評価の方法の確立を目標とする。対象物質の溶解性など物理・化学的性質の検討から、LC や GC/MS 等での、対象物質や代謝物質の分析方法(前処理法や検出法など)について 2024 年度から継続的に研究を進める。分析効率化と技術継承を期して博士課程大学院生も従事する。		
研究経過の 概要	当課題を進めるにあたり、対象化合物に適した動物実験計画、液体・ガスクロマトグラフィー (LC・GC) 分析用前処理方法や分析条件の再検討をチーム内で行った。特に経皮吸収を評価するにあたり、実験マウスへの基剤を用いた塗布方法について検討が重ねられた。次に各担当者の専門に応じて次の手順で各種実験を行った。 ① 東北医薬大で対象化合物(オキサゾールアルカロイド: 2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole 並びに細胞毒性を減弱させたメチル化体の 2 種類の化合物が合成され提供された。 ② 上記 2 種類の化合物について、緩衝液や実験動物への負荷が少ない有機溶媒への溶解性が検討された。結果、メチル化体の方は今回の実験で選択し得る有機溶媒で		

	は十分に溶解させることができず、代謝実験には 2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole を使用することとなった。またテルペノイド含有エキスを(特定の精油混合物)を調整した。 ③ 調整した試験用サンプルのオキサゾール (2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole) 及びテルペノイド(特定の精油混合物)について、マウスに経皮投与、経口投与、腹腔内投与でそれぞれ与え、経時的に採血しサンプルを得た。 (「動物実験等に関する規程」に従い、帯畜大「動物実験委員会」の承認済) ④ 血液サンプル中の対象化合物と代謝化合物をターゲットに東北医薬大で HPLC/PDA を、また山形大で GC/MS を使用して検出条件や分析方法を検討した。
研究成果の概要	<実験用化合物の合成> 今回の一連の実験に供するためのオキサゾールアルカロイド 2 種類を化学合成により確保しており、投与用に準備した。 <投与・採血・試料化> マウスに各化合物群別【オキサゾール (2-(2',3'-dihydroxyphenyl)-5-(2''-hydroxyphenyl) oxazole) 及びテルペノイド(特定の精油混合物)】に経皮・経口・腹腔内で投与し、投与前・30 分・60 分・2 時間・4 時間・1 日・2 日・3 日後に Dry Blood Spot (DBS) 法により採血。試料保存した。 <HPLC 分析・GC/MS 分析> ・オキサゾールアルカロイド: HPLC/PDA 分析を行った。 今回の群では、腹腔内・経口・経皮いずれもマウス血中成分と考えられる全てに共通する成分ピークはやや良好に認められたものの、投与後に特徴的で固有なピークは認められなかった。すなわち、投与試料(オキサゾールアルカロイド)由来のピークは認められなかったことになり、昨年の結果と合わせて考えるに、対象物質は極めて吸収されにくい、代謝が速やかに行われることが示唆された。なおいずれの投与群でもマウスの生存に影響を及ぼさなかった。 ・テルペノイド: GC/MS により分析を行った。 経皮投与→4 時間後血清サンプルから成分 A を検出、他サンプルは検出無し。 腹腔内投与→試料のテルペノイド(特定の精油混合物)由来成分は検出無し。 経口投与→投与数時間後の血清からのみ、成分 A 検出。なお、分析したサンプルによっては、成分 A 以外のテルペンは検出されず。 なお、いずれの投与群でもマウスの生存に影響を及ぼさなかった。 <考察> 今回、血清サンプル中の存在が検出されたテルペノイド(特定の精油混合物)類に議論を絞る。 ・経皮投与は、誤ってマウスが舐めてしまった可能性を検討する余地がある。腹腔内投与では関連物質が検出できなかったため動態不明である。経口投与では数時間で血清に移動し、代謝(分解?)または排泄されることが示唆された。 今回、テルペノイド(特定の精油混合物)がどの程度体内に移行し、毒性など安全性に影響するかを調べるのが、課題の一つであった。経口投与では血中に移行しているが、実験マウスの状態に問題は感じられなかった。また経皮では移行性が少ないことが確認でき、局所的な影響はあるかもしれないが、安全性検討の材料にはなると考えられた。 <今後の展開> 活性化合物のうち溶解性が乏しいものは、分子間相互作用を利用した包摂実験に従事

	する研究者(東北医薬大博士課程修了・学位取得)と行い、オキサゾール類の可溶化を試みる予定である。 HPLC・GC 分析に関しては、各種ピークの化合物同定と、より効果的な分析方法の確立が引き続きの課題である。 テルペノイド(特定の精油混合物)は、その揮発性から媒介者の忌避作用などへの応用性も期待される。経皮・経口での吸収の実際の一端をつかむことができれば、塗布時の安全性についても議論できると考える。
研究成果の 発表	ACS Omega 2025 , 10, 19665–19674