



令和元年10月7日

報道関係者各位

公益財団法人微生物化学研究会
国立大学法人帯広畜産大学

微化研天然化合物ライブラリーからトキソプラズマ症を治療する 新規の薬剤候補化合物を発見

【要点】

- 世界で最も感染者数の多い原虫症であるトキソプラズマ症の既存薬に対する副作用が懸念され、新たな治療薬の開発が急務。
- 公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所（微化研）で保有する天然化合物ライブラリーを用い、抗原虫活性を有する化合物の探索を実施。
- トキソプラズマ感染モデル動物を治癒し、既存のトキソプラズマ症治療薬とは全く異なる化学構造を有するリード化合物を発見した。当該感染症の創薬開発の加速の期待。

【概要】

帯広畜産大学の西川義文教授らと共同で、微化研の二瓶浩一上級研究員、飯島正富上級研究員らの研究グループは、微化研の化合物資源および帯広畜産大学の薬剤化合物評価システムを用いて新たなトキソプラズマ症治療薬の新規候補化合物を発見しました。

研究成果は、米国の科学雑誌『The Journal of Infectious Diseases』のオンライン版（10月1日付け：日本時間10月2日）で公開されました。

【研究の背景と経緯】

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) は世界人口の3分の1に感染していると試算されており、世界で最も感染者数が多い原虫です。日本においても約20%の国民に絶えず感染し、年間数百人の先天性疾患を引き起こしていると推測されています。ヒトでは妊婦が初感染した場合、流・死産や先天性トキソプラズマ症を引き起こすほか、エイズ患者や免疫抑制剤の投与を受けている患者にトキソプラズマ性脳炎を起こすことが知られています。pyrimethamine や sulfadiazine

はパラアミノ安息香酸および葉酸の代謝を阻害する代表的なトキソプラズマ治療薬ですが、これらは一定量を超えると人体にも負に作用し、長期連用すると白血球減少や嘔吐等の副作用が出現してしまいます。少子化を打開するために出生率の上昇が叫ばれ、さらにエイズ患者が年々増加している現代の日本社会において、トキソプラズマ症は国民に大きな脅威を与える原虫症であり、トキソプラズマ感染症に対する新たな治療薬の開発が急務とされております。

【本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）】

マラリア原虫はアフリカを中心に年間約 2 億人が罹患し（年間死亡者数約 43 万人）、赤痢アメーバは年間 4,000–5,000 万人の感染者（年間死亡者数約 7–10 万人）、リーシュマニア症は中近東、西～南アジアに分布し年間 70–100 万人の感染者（年間死亡者数約 2–3 万人）、シャーガス病は中南米に分布しており毎年 12,000 人が死亡していると推定されています。トキソプラズマは、先進国にも感染が確認され世界人口の 30～60%が感染しています。エイズ（感染者数約 3,670 万人）や結核（感染者数約 1,040 万）と比較しても、これらの原虫による感染症は人類の健康に甚大な被害を与えていると言えます。原虫の持つ複雑な生活環、病態の慢性化、動物細胞との類似性、巧妙な免疫回避機構により、原虫病対策は困難を極めています。しかしながら、原虫病のワクチンや薬剤の開発については、その市場規模が開発費を下回る為、大手製薬企業の関心は低く、特に日本国内での開発研究には限界があるのが実情です。従って、このような疾患治療薬開発に対して支援を行う機関と、大学等の研究機関とが連携をおこなうことで開発研究を実施していくことが重要です。

西川らは、トキソプラズマ症の病態発症メカニズムを解明するために様々な病態を再現できる実験マウスモデル及び薬剤評価用の原虫培養系を確立してきました。一方、微化研は、これまでに優れた感染症、がんに対する治癒効果を示す化合物や免疫を調節する化合物を発見し、上市してきました。その蓄積された情報を基に独自の化合物を含む資源のライブラリー化を進めるとともに、新たな薬剤化合物の評価システムの開発も行っております。今回、双方の機関の特徴的な実験システムを用いて薬剤スクリーニングを行い、トキソプラズマ症に対する新たな治療薬の候補化合物 Metacytofilin (MCF) を発見しました。本研究成果から、トキソプラズマ症のみならず他の原虫感染症に対する創薬開発が加速することが期待されます。

【特記事項】

本研究は日本学術振興会・科学研究費助成事業（科学研究費補助金）および帯広畜産大学原虫病研究センター共同研究費による支援のもと、微化研および帯広畜産大学において実施されました。

【発表雑誌】

雑誌名：The Journal of Infectious Diseases

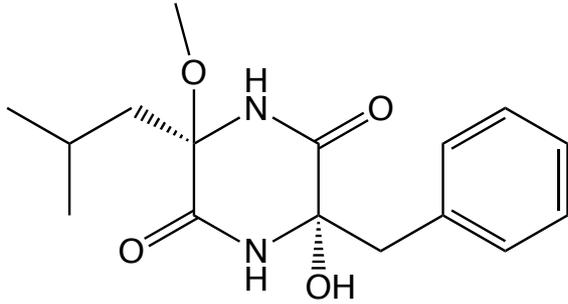
論文タイトル：Metacytofilin is a potent therapeutic drug candidate for toxoplasmosis.

【研究の詳細な説明】

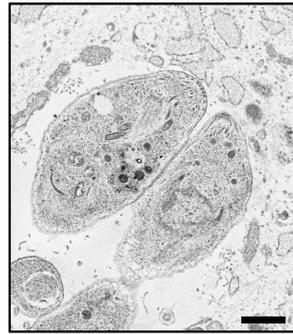
今回発見した化合物 MCF は昆虫病原糸状菌メタリジウム種の代謝産物から分離精製同定されました (Iijima et al., J. Antibiotics, 2018, 71, 908–909)。MCF は動物細胞内に寄生しているトキソプラズマだけでなく、細胞外で生存するトキソプラズマに対しても殺滅効果を有していました。薬物動態試験の結果、腹腔内投与および経口投与後速やかに MCF が血中に移行することが確認されました。マウスを用いた感染実験では、MCF の経口投与でトキソプラズマ感染に対する治療効果を確認できました。さらに、MCF は妊娠期感染でも治療効果があり、トキソプラズマ感染により引き起こされる流産を予防することもできました。MCF 処置によるトキソプラズマの遺伝子発現変動を網羅的に解析したところ、RNA 分解に関与する遺伝子群の発現増加と DNA 複製に関与する遺伝子群の発現減少が認められ、MCF が直接原虫の代謝に作用していることが示唆されました。また、新たに合成した MCF 関連化合物を用いた構造活性相関解析から MCF の立体構造が活性の発現に重要であることが明らかになりました。

以上の結果より、MCF がトキソプラズマ症さらには類縁原虫症の創薬におけるリード化合物となることが期待されます。

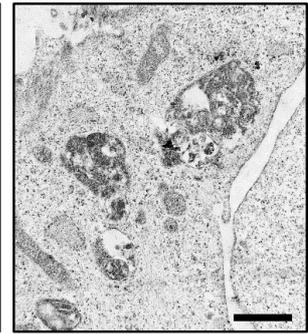
トキソプラズマの電子顕微鏡像



Metacytofilin (MCF)

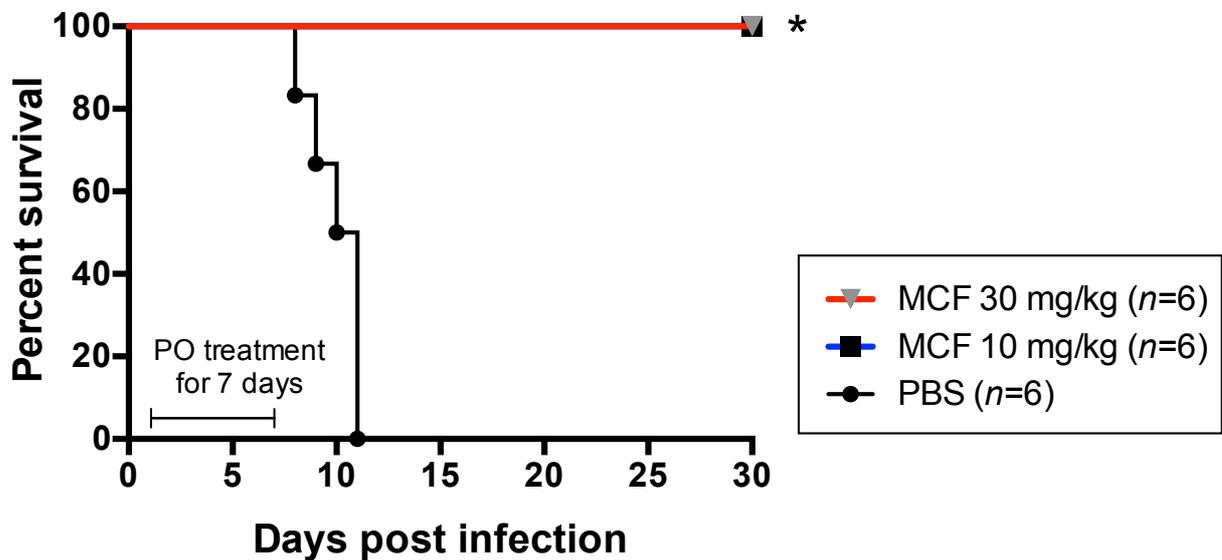


処置無し



MCF処置

感染マウスの生存率 (MCFの経口投与)



【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

西川 義文

国立大学法人帯広畜産大学原虫病研究センター・教授

電話：0155-49-5886 (直通)

0155-49-5642 (不在時)

FAX：0155-49-5643

Eメール：nishikawa@obihiro.ac.jp

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・上級研究員

電話：03-3441-4173

FAX：03-6455-7142

Eメール：conihei@bikaken.or.jp

<報道に関すること>

国立大学法人帯広畜産大学 総務課 基金・広報戦略室

〒080-8555 北海道帯広市稲田町西2線13番地

電話：0155-49-5995

FAX：0155-49-5229

Eメール：kouhou@obihiro.ac.jp

公益財団法人微生物化学研究会 微生物化学研究所・知的財産情報室

〒141-0021 東京都品川区上大崎3-14-23

電話：03-3441-4173

Fax：03-3441-7589

Eメール：office@bikaken.or.jp