

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 25 年 4 月12 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学大学院保健学研究科  
 職名 教授  
 研究代表者 嶋田 淳子  
 勤務先所在地 〒371-8514 前橋市昭和町 3-39-22

電話番号 027-220-8915  
 ファックス番号 027-220-8915  
 E-メール jshimada@health.gunma-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 12029 )

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	プロジェクト名: (1)「代謝疾患ゲノム研究プロジェクト」、 (○で表示) (2)「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 ③ その他、((1)と(2)のいずれにも関連し区分できない場合等) 共同研究課題名: トリパノソーマ感染症対策に関する包括的研究			
2. 共同研究目的	我々は、トリパノソーマ原虫とヒトへの感染による「シャーガス病」の研究を進めている。本研究では、細胞性粘菌由来の化合物の抗トリパノソーマ原虫作用の検討を行うと同時に、ホスト代謝系への影響を評価しながら、新規な抗トリパノソーマ剤の開発を目指したい。			
3. 共同研究期間	平成 24年 4月 1日 ~ 平成 25年 3月 31日			
4. 共同研究組織				
氏名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 嶋田 淳子	55	保健学研究科	教授	研究の総括 トリパノソーマの研究
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	遺伝子調節	氏名	久保原 禪

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

### ①各種 DIF 誘導体の in vitro 作用検討(嶋田)

in vitro でのトリパノソーマ原虫感染系を用いて、DIF の抗原虫作用やホスト細胞への毒性を検討する。

### ②各種 DIF 誘導体の in vivo での薬効と毒性の検討(嶋田)

トリパノソーマ感染マウスを用いて、DIF の薬効と毒性を検討する。同時に、ホスト代謝・免疫系の状態も解析する。感染ホスト細胞における活性酸素種測定、サイトカイン等の遺伝子発現解析を行う。

### ③DIF の作用機序解析(嶋田、久保原)

主に in vitro アッセイ系を利用して、DIF による抗トリパノソーマ作用のメカニズム解析を行う。

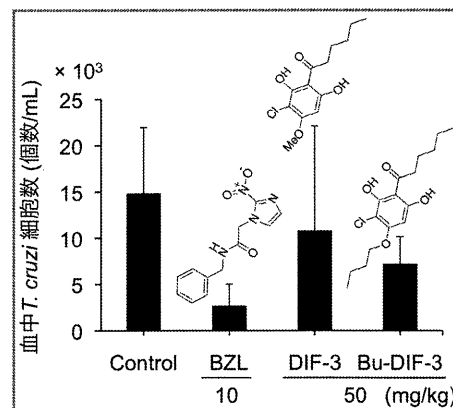
## 7. 共同研究の成果

トリパノソーマ原虫 *T. cruzi* 感染に起因する「シャーガス病」は、主に中南米で 800~1100 万人が感染しているとされ、毎年多くの死者を出しているにもかかわらず、治療薬の開発は遅れている。

今回、我々は、南米シャーガス病の治療薬開発を目的として、粘菌由来の生物活性物質 DIF とその誘導体の薬効を検討した。その結果、in vitro 培養系(*T. cruzi* とホスト細胞の共培養系)において、いくつかの DIF 誘導体(特に、Bu-DIF-3)が、*T. cruzi* のホストへの感染とホスト細胞内での増殖を強力に阻害することが明らかとなった。

次に、*T. cruzi* を感染させたマウスを用いて、DIF-3 と Bu-DIF-3 の薬効を検討した(右図)。その際、既存薬 BZL の効果も確かめた。その結果、腹腔内に投与した BZL と Bu-DIF-3 は、マウス血中 *T. cruzi* 数を有意に減少させた。また、Bu-DIF-3 は際立った毒性を示さなかった。なお、in vitro 培養系の検討結果から、BZL と DIF の作用機序は少なくとも一部異なることも明らかとなっている。

今回の研究結果から、DIF 誘導体がまったく新しいタイプのシャーガス病治療薬に臨床応用できる可能性が示された。



## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

(論文発表)

Junko Nakajima-Shimada, Toshimitsu Hatabu, Yukari Hosoi, Yoko Onizuka, Haruhisa Kikuchi, Yoshiteru Oshima, Yuzuru Kubohara (2013) Derivatives of *Dictyostelium discoideum* differentiation-inducing factor-3 suppress the activities of *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *Biochem. Pharmacol.* in press