

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26年 4月 9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 - ル jshimada@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. 共同研究課題名	トリパノソーマ感染と代謝機能変化			
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 25年 4月 1日 ~ 平成 26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	56	保健学研究科	教授	研究の総括と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	遺伝子情報	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。

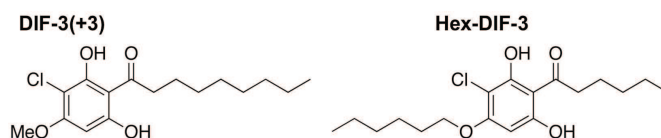
## 7. 共同研究の成果

これまでに、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てきた。その結果、in vitro 培養系 (*T. cruzi* とホスト細胞 HT1080 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* のホスト細胞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。

また、*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。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。これらの研究結果から、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(以上、前年度に報告済み)。

そこで、我々は、BZL と DIF の作用機序について比較検討を行った。先行研究の結果から、BZL はホスト細胞の活性酸素 ROS 産生を誘導することによって *T. cruzi* の活動を阻害することが示されている。そこで、DC-FDA (ROS の indicator) を用いて HT1080 細胞の ROS 産生を検討した結果、BZL が強力に ROS 産生を誘導したのに対して、DIF-3 や Bu-DIF-3 による ROS 産生誘導は今までのところ確認できていない。BZL と DIF-3 誘導体の作用機序は少なくとも一部異なると思われる。

さらに我々は、これまでに強い抗トリパノソーマ作用を発揮した DIF 誘導体の構造を参考に新たな DIF 誘導体 DIF-3(+3) と Hex-DIF-3 を合成した(右図)。現在それらの抗トリパノソーマ活性を検討している。



## 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。)

(学会発表)

- 1) 嶋田淳子、細井友夏里、畑生俊光、菊地晴久、大島吉輝、久保原禪「南米シャーガス病の病原虫トリパノソーマに対する DIF の効果」日本細胞性粘菌学会第3回例会 2013年10月13日 京都

(論文発表)

- 1) Nakajima-Shimada J, Hatabu T, Hosoi Y, Onizuka Y, Kikuchi H, Oshima Y, & Kubohara Y.  
Derivatives of *Dictyostelium discoideum* differentiation-inducing factor-3 suppress the activities of *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo.  
**Biochem. Pharmacol.** 85(11), 1603-1610. (2013).  
プレスリリース：群馬テレビニュースで放送、朝日新聞・読売新聞・毎日新聞・産経新聞・上毛新聞に記事掲載