

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27年 4月30日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学保健学研究科
職 名 教授
研究代表者 嶋田 淳子

下記のとおり平成26年度の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 26年 4月 1日 ~ 平成 27年 3月 31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 嶋田 淳子	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

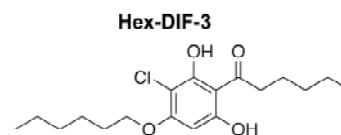
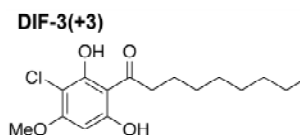
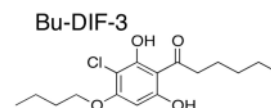
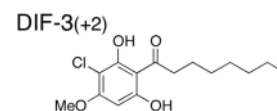
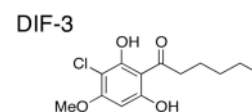
※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

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 の抗原虫作用や宿主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。感染宿主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。既存薬との比較検討、とりわけ、宿主細胞の活性酸素産生への DIF の作用の検討も進める。

7. 共同研究の成果

- ①ヒト由来培養細胞 HT1080 に *Trypanosoma cruzi* を感染させ、DIF 誘導体の効果を検討した。これまでに、DIF-3 および Bu-DIF-3 が、宿主細胞への感染率、宿主細胞内原虫の増殖を抑制することを明らかにした。今回の誘導体の中で新たに DIF-3(+3) が強い抑制作用を示すことが明らかとなり、細胞内型虫体の増殖に対する IC50 値は 1 μ M 以下であった。
- ②DIF 誘導体について in vivo の実験を検討していたが、実験動物施設の改修があり、今年度は実施できなかった。シャーガス病の既存薬であるベンズニダゾールは活性酸素種を産生することにより、トリパノソーマ原虫を殺すことが知られている。そこで、感染宿主細胞における活性酸素種測定を行った。ベンズニダゾールは、定量的に高い活性酸素種産生を示したが、DIF-3 ではほとんど産生が見られなかった。また、顕微鏡下で細胞を観察したところ、ベンズニダゾールのみで活性酸素種による蛍光が観察された。
- ③DIF 誘導体の作用機序については、②の実験結果から活性酸素種産生によるものではないと推定される。蛍光色素標識した DIF 誘導体を細胞内に取り込ませたところ、ミトコンドリアに局在することが示された。ミトコンドリア外膜には電子伝達系ではたらくユビキノンが存在し、DIF 誘導体の化学構造と共通性があるため、DIF 誘導体は呼吸鎖においてはたらくている可能性が示唆された。
以上より、DIF 誘導体は既存薬と異なる作用機序をもつと考えられた。



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。)

(学会発表)