

プレスリリース

平成25年6月6日
群馬大学大学院保健学研究科
群馬大学生体調節研究所

南米シャーガス病の治療薬候補物質を発見 ～抗トリパノソーマ原虫剤の開発～

趣旨・目的

2013年6月1日付け米国薬学系専門誌「バイオケミカル ファーマコロジー (Biochemical Pharmacology)」に掲載された論文「Derivatives of *Dictyostelium discoideum* differentiation-inducing factor-3 suppress the activities of *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo (嶋田ら, Biochem. Pharmacol. 85巻, 1603-1610, 2013)」の広報および内容紹介。

概要

<今回の研究の背景1>

南米型トリパノソーマ (*Trypanosoma cruzi*) [末尾の[参考図1](#)参照]は、「シャーガス病」とよばれる疾患を引き起こす寄生性の原虫(単細胞生物)で、中南米で1600万人以上が感染し、毎年数万人が命を落としている。

本疾患に対する既存薬は、急性期のみで使用されるが、有効性が低く副作用が強い。また、慢性期に有効な薬剤は存在しない。したがって、より有効でヒトへの毒性が少なく、かつ安価な新しい治療薬の開発が求められている。

嶋田らの研究グループ(群馬大学大学院保健学研究科:渡辺秀臣 研究科長)は、長年、シャーガス病の研究に取り組んで来た。

<今回の研究の背景2>

周知のように、植物類や真菌類(カビ・キノコ)は、古くより「創薬資源」として人類に多大な貢献をしてきた(例:各種生薬・漢方薬、ペニシリンなど)。しかしながら、未だ治療困難な疾病は多数存在しており(シャーガス病も含まれる)、創薬に対する社会的ニーズは大きい。そこで、創薬の礎となる「新しい化合物の探索」

や「新たな創薬資源の開発」が重要となってくる。

細胞性粘菌類（以後「粘菌」）は、カビによく似た子実体を形成する土壌微生物だが、真菌類とは異なる「界」に属するユニークな生物群とされている [参考図 2]。近年、大島、菊地（東北大学大学院薬学研究科：大島吉輝 学科長）、久保原（群馬大学生体調節研究所：岡島史和 所長）らの研究グループは、「粘菌類=未開拓創薬資源」と位置づけ、粘菌由来の薬剤候補物質の探索を進めてきた。

< 今回の研究成果 >

今回、嶋田、大島、菊地、久保原らは、南米シャーガス病の治療薬開発を目的として、同病の原因虫であるクルーズトリパノソーマ（*T. cruzi*）に対する粘菌由来の因子 DIF-1 とその誘導体（類似化合物）の薬効を検討した。

まず、簡便な方法で DIF 誘導体の薬効を調べてみた [参考図 3]。その結果、いくつかの DIF 誘導体が、原虫の宿主への感染と宿主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 [参考図 4 は解析結果の一部]。

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。また、並行してベンズニダゾール（BZL）という既存薬の薬効も確認した [参考図 5]。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。

嶋田らは、BZL と Bu-DIF-3 では作用の仕組みが異なることも明らかにしており、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。

社会的意義

前述のように、南米シャーガス病は、毎年何万人もの命を奪っているにもかかわらず、有効な治療法が確立されていない。今回の研究成果は、新たなシャーガス病治療薬の候補物質（タネ）を提示するものであり、臨床応用への第一歩を踏み出したものといえる。

トリパノソーマ症の流行地の多くが中南米の開発途上国であるため、我が国ではあまり注目されていないが、社会のグローバル化に伴い、件の寄生虫が我が国にも侵入・流行する可能性は否定できない。

したがって、我が国における抗トリパノソーマ原虫剤・トリパノソーマ症治療薬の開発は、大きな国際貢献になるばかりでなく、我が国の将来の医療への投資・社会貢献となることが予想され、極めて重要な意義をもっている。

本件に関するお問い合わせ先：

(研究について)

群馬大学大学院保健学研究科生体情報検査科学分野

教授 嶋田 淳子

〒371-8514 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel: 027-220-8915, Fax: 027-220-8915

E-mail: jshimada@health.gunma-u.ac.jp

群馬大学生体調節研究所遺伝子情報分野

准教授 久保原 禅

〒371-8512 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel: 027-220-8831, Fax: 027-220-8834

E-mail: kubohara@showa.gunma-u.ac.jp

(取材対応窓口)

群馬大学昭和地区事務部

総務課広報係長 秋山 和慶

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22

Tel: 027-220-7895, Fax: 027-220-7720

E-mail: kaz4857@jimu.gunma-u.ac.jp

群馬大学生体調節研究所

庶務係長 中島 光恵

〒371-8512 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel: 027-220-8822, Fax: 027-220-8899

E-mail: mitsue@jimu.gunma-u.ac.jp

研究の詳細

< 研究の背景 1 : シャーガス病について >

前述のように、中南米では 1600 万人以上が *T. cruzi* に感染し、シャーガス病によって毎年数万人が命を落としている。

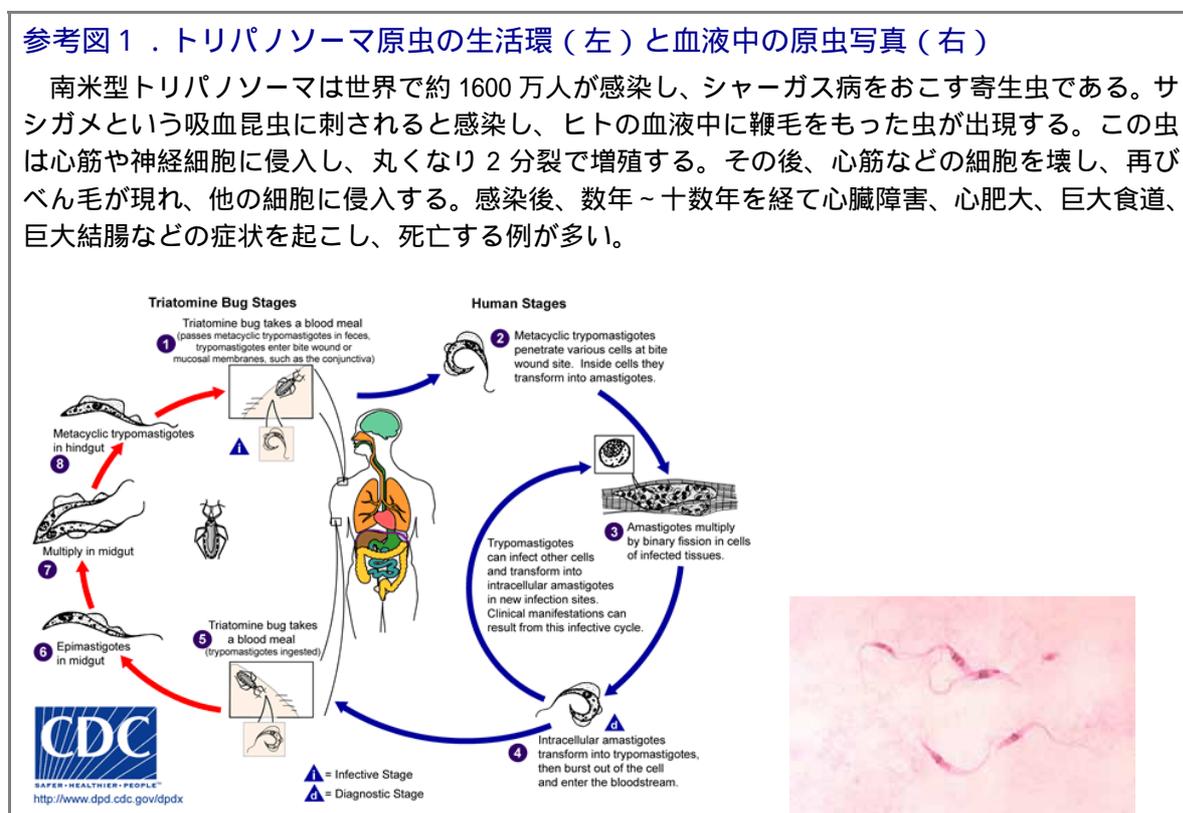
参考図 1 に示すように、*T. cruzi* は複雑な生活環を有する原虫である。*T. cruzi* は、サシガメとよばれる媒介昆虫体内で増殖し（「昆虫型」と呼ばれる形態を示す）、サシガメに咬まれることでヒトに感染すると、ヒト体内では「血流型（血液中に存在し体内を巡る）」、「細胞内型（細胞内部に侵入し、増殖する）」の 2 つの発育ステージを示す。

感染初期には、刺咬部の硬結（組織の硬化）、眼瞼浮腫（まぶたのむくみ）、発熱、肝脾腫（肝臓と脾臓の肥大）などの急性期症状を呈するが、成人はほとんどが慢性期へと移行する。慢性期の症状としては、心筋炎（心筋の炎症）、巨大食道、巨大結腸などであり、十数年という長い経過を経て、ある日突然、心臓発作で死亡する。

本疾患に対する既存薬は存在するものの、急性期のみで使用されるもので、有効性が低く副作用も強い。また、耐性虫（薬剤が効かない原虫）の出現や、慢性期に有効な薬剤が存在しないため、新たなシャーガス病治療薬の開発が強く求められている。さらに、当該疾病罹患者は、開発途上国に多いことから、安価で、経口投与可能な薬剤であることが望ましい。

参考図 1 . トリパノソーマ原虫の生活環（左）と血液中の原虫写真（右）

南米型トリパノソーマは世界で約 1600 万人が感染し、シャーガス病をおこす寄生虫である。サシガメという吸血昆虫に刺されると感染し、ヒトの血液中に鞭毛をもった虫が出現する。この虫は心筋や神経細胞に侵入し、丸くなり 2 分裂で増殖する。その後、心筋などの細胞を壊し、再び鞭毛が現れ、他の細胞に侵入する。感染後、数年～十数年を経て心臓障害、心肥大、巨大食道、巨大結腸などの症状を起こし、死亡する例が多い。



< 研究の背景 2 : 細胞性粘菌について >

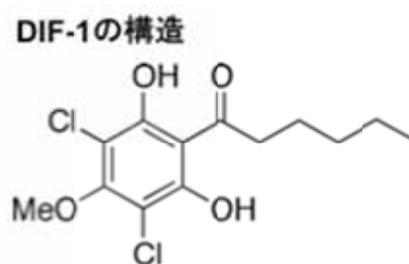
細胞性粘菌（以後、「粘菌」）は、世界中の森の落ち葉の下などに生息する土壤微生物で、カビ（真菌）によく似た子実体を形成する [参考図 2 の写真は粘菌の一種『キイロタマホコリカビ（和名）』の子実体] しかし、粘菌類と真菌類（カビ・キノコ類）は、進化的にかけ離れた生物群である。真菌類が創薬資源として人類に貢献している（ペニシリン等、多くの薬剤が発見されている）一方で、創薬資源としての粘菌類の研究は遅れている。近年、我々は、「粘菌類=未開拓薬剤資源（新たな薬剤の宝庫）」と位置づけ、研究を進めており、実際に、いくつかの薬剤候補物質を報告してきた。

これまでに報告された粘菌由来の薬剤候補物質の中でも「DIF-1」という物質 [参考図 2] は、我々がもっとも注目している化合物の1つである。DIF-1 は、1987年英国の研究グループによって発見された粘菌の分化誘導因子であり、もっぱら粘菌の発生学の研究に利用されていた。しかし、近年、久保原ら研究グループは、DIF-1 とその誘導體（類似化合物）が複数の薬理活性を有することを見出し、薬剤開発のタネ・ヒントになる化合物として期待し、研究を進めてきた。

参考図 2 . キイロタマホコリカビの子実体（写真）と DIF-1 の構造

粘菌の一種『キイロタマホコリカビ（和名）=ディクチオステリウム ディスコイディウム *Dictyostelium discoideum*（学名）』は、カビによく似た 1.2 mm 程の淡黄色の子実体（丸い孢子塊と細長い柄から成る）を形成する。粘菌の和名には「カビ」が付くが、実際には粘菌はカビではない。

DIF-1 は、粘菌の柄細胞分化誘導因子として発見された化合物だが、薬理活性も有している。

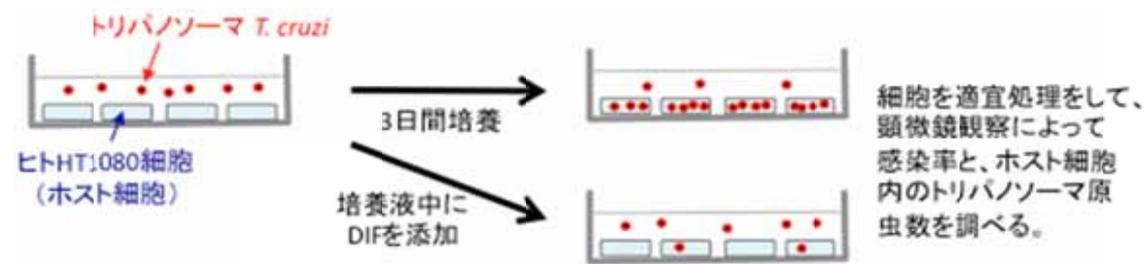


< 今回の研究成果 >

今回、我々は、いくつかの DIF 誘導體を化学合成し、それらがどの程度トリパノソーマ原虫の活動を阻止することができるかどうかを、簡便な方法を用いて調べることにした [参考図 3] この「原虫と宿主細胞の共培養系」に様々な DIF 誘導體を添加し、原虫の感染率と宿主細胞内での増殖に対する DIF 誘導體の効果を調べた。

参考図3．トリパノソーマ原虫の活動を阻害する薬剤を見つけるための簡便な方法

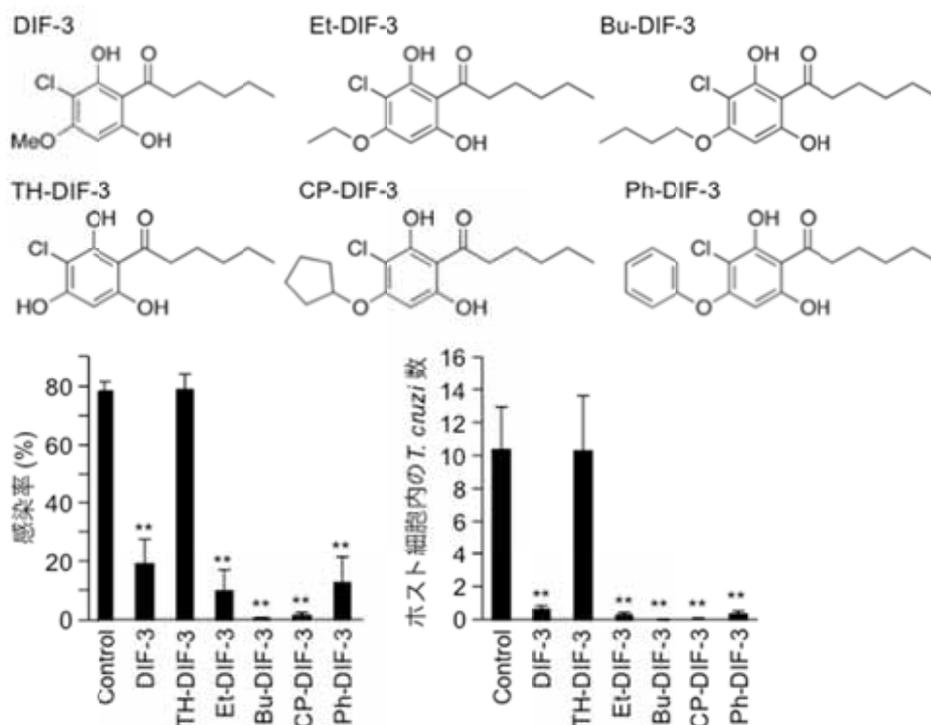
T. cruzi (原虫) と宿主細胞を適当な培養液の中で3日間培養すると、原虫は宿主細胞に感染(侵入)し、宿主細胞内で増殖している。細胞を適当な条件で処理後、顕微鏡観察によって感染率と宿主細胞内の原虫数を調べる。



その結果、DIF-3 (DIF-1 よりも塩素が1つ少ない誘導体) と、いくつかの DIF-3 誘導体が *T. cruzi* の宿主への感染と、宿主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。さらに、これら DIF-3 誘導体の宿主細胞への毒性は少ないこともわかった。つまり、DIF-3 誘導体は、*T. cruzi* の活動を強力に阻止する一方で、ヒト(細胞)への副作用が少ないことが期待される。

参考図4．トリパノソーマの宿主への感染と増殖に対する DIF の効果

参考図3の方法で、様々な DIF 誘導体 (10 μ M) の効果を調べた(以下のデータはそれらの一部)。グラフ中の「Control」とは、「薬剤が入っていない条件」を意味する。



次に、我々は、*T. cruzi* を感染させたマウスを用いて、DIF-3 と Bu-DIF-3 という

2つの化合物の薬効を調べた [参考図 5]。その際、既存のシャーガス病治療薬である BZL という薬剤 (急性期にのみ有効な薬剤) の効果も調べた。

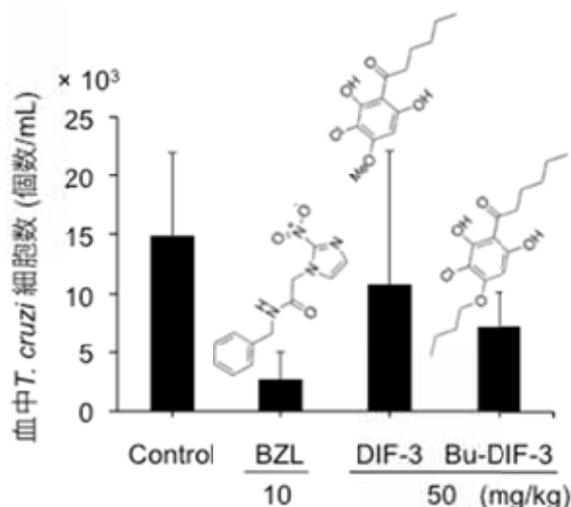
その結果、BZL の薬効を確認すると同時に、Bu-DIF-3 もマウス血液中の *T. cruzi* の数を減少させていること (薬効があること) が明らかとなった [参考図 5]。また、Bu-DIF-3 にはマウスに対する顕著な毒性・副作用は認められなかった。

さらに、我々は、参考図 3 の方法を利用して、BZL と Bu-DIF-3 が薬効を発揮する仕組みが少なくとも一部異なることも突き止めた。

これらの結果は、Bu-DIF-3 などの DIF-3 誘導体が、まったく新しいタイプのシャーガス病治療薬として臨床応用できる可能性を示唆している。

参考図 5 . トリパノソーマ原虫の増殖に対する DIF の効果

マウスにトリパノソーマ *T. cruzi* を感染させ、既存薬ベンズニダゾール (BZL) (10 mg/kg)、DIF-3 あるいは Bu-DIF-3 (50 mg/kg) をそれぞれ腹腔内投与し (一群 4 匹づつ)、2 週間後の血液中の *T. cruzi* 数を測定した。その結果、Bu-DIF-3 はマウス血液中の *T. cruzi* 数をコントロール (薬剤を投与しない条件) と比して有意に減少させた。



< 研究のまとめと今後の展望 >

今回我々は、シャーガス病治療薬の開発のための資源として、細胞性粘菌由来の化合物 DIF-1 に着目した。そして、ある種の DIF 誘導体が *T. cruzi* の宿主への感染や増殖を強力に阻害することを発見した。今回の研究成果は、新たなシャーガス病治療薬の候補物質 (タネ) を提示するものであり、臨床応用への第一歩を踏み出したといえる。DIF 誘導体は、比較的安価で合成できるうえ、その構造から推測して、経口投与が可能と思われる (つまり、腸で吸収される)。一般に、経口投与可能な薬剤は、(静脈/皮下注射等に比較して) 服用が簡単で患者への負担も少ない。

今後はより綿密な動物実験を繰り返しながら、DIF 誘導体に改良を加えることで、

より有効で安全性が高く、安価かつ経口投与可能な薬剤の開発を目指すことになる。さらに、今後は既存薬との併用による相乗効果についても調べて行く予定である。

今回スポットをあてたシャーガス病は、トリパノソーマ原虫の一種 *T. cruzi* によって引き起こされる疾病だが、トリパノソーマ原虫は他にも存在し、たとえば、*T. ganbiense* は「アフリカ睡眠病」の原因原虫である（トリパノソーマ原虫に起因する疾病を総じて「トリパノソーマ症」という）。DIF 誘導体は、すべてのトリパノソーマ症の治療薬として利用できる可能性もあり、今後、*T. cruzi* 以外のトリパノソーマ原虫に対する薬効も調べてみたい。

ところで、トリパノソーマ症の流行地の多くが中南米やアフリカ諸国等の開発途上国であるため、我が国ではあまり注目されていないのが現状である。しかしながら、社会のグローバル化や地球気候の変動に伴い、トリパノソーマ症に限らず様々な寄生虫性疾患が我が国に入り込む可能性は高まっていると言える。

以上のような状況から、我が国における抗トリパノソーマ原虫剤・トリパノソーマ症治療薬の開発は、国際貢献になるばかりでなく、我が国の将来の医療への投資・社会貢献となることが予想され、極めて重要な意義をもっている。

以上