

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 新規抗トリパノソーマ薬アスコフラノンの実用化
プロジェクトリーダー	: アリジェン製薬(株)
所属機関	: アリジェン製薬(株)
研究責任者	: 北潔(東京大学)

## 1. 研究開発の目的

トリパノソーマ症など Neglected Tropical Diseases (NTDs) が流行する国々に、これらに対する薬剤を開発する余力はない。科学・技術先進国として日本はこの様な疾病に対する薬剤を開発し、実際に苦しんでいる人々に一刻も早く届ける義務がある。本研究はアフリカで甚大な被害を与えているアフリカ睡眠病と家畜のナガナ病、さらには先進国で問題となっているクリプトスポリジウムを対象に、大学における基礎研究から見出したシーズ候補であるアスコフラノンの実用化をめざすものである。すなわち標的酵素の解析から見出した誘導体群を用いて実際に抗原虫作用を示す候補化合物を探索し、シーズとしての可能性を確実にする事を目指している。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

シアン耐性酸化酵素を標的とするアスコフラノンの、抗トリパノソーマ及びクリプトスポリジウム薬としての実用化をめざし、「トリパノソーマ及びクリプトスポリジウム感染マウスを完治させるアスコフラノン誘導体の探索」、「併用薬グリセロールに代わるグリセロールキナーゼ(GK)阻害剤の探索」、「アスコフラノンとその誘導体に関する市場性調査」の3点から研究を進めた。

その結果、トリパノソーマの培養系及びクリプトスポリジウムの組換え酵素を用いて、高い効果を示す誘導体をそれぞれ 3、2 個見出した。また培養系で実際にグリセロールより極めて低濃度で併用効果を示す化合物を 3 個見出した。さらにウシのクリプトスポリジウム症に関する動物薬としての高い市場性が明らかになった。当初の目標は、概ね達成しており、達成度は 80%と言える。第一相臨床試験をはじめとする今後の開発研究を進める上で、アスコフラノンのシーズとしての価値を確立できた事は、極めて意義深い成果である。

### ②今後の展開

アスコフラノンに加え、予備実験ではあるがトリパノソーマの感染マウスを完治させる3個の全合成誘導体を得ている現在、実用化に向けて安全性試験をはじめとする非臨床試験等の実施が不可欠である。この点で、臨床系研究機関から第一相臨床試験への協力の申し出が複数出て来ている事は大いに評価できる。今後、JST A-Step 「ハイリスク挑戦」あるいは「創薬開発」の支援を受け、アスコフラノンおよびその誘導体の抗眠り病薬としての薬剤開発をさらに進めて行きたいと考えている。

## 3. 総合所見

一定の成果は得られおり、今後の取り組み次第でイノベーション創出の期待はある。

*in vitro* の評価系で nM オーダーでトリパノソーマ及びクリプトスポリジウムに有効なアスコフラノン誘導体を見出し、併用薬として高活性なグリセロールキナーゼ阻害剤も見出すことができた。しかし、見出され

たアスコフラン誘導体は、その大量合成ができず、in vivo での有効性の確認や、開発候補化合物の絞り込みはできていない。

本薬剤の開発は、グローバルレベルでの意義は大きい。まずは、本課題で見出した化合物の大量合成技術を早期に確立し、動物レベルでの有効性の確認を急ぐ必要がある。