

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 株式会社ニムラ・ジェネティック・ソリューションズ

研究リーダー所属機関名： 北里大学

課題名： ヒトアフリカ睡眠病(トリパノソーマ原虫による疾患)治療薬の開発研究

1. 顕在化ステージの目的

大手製薬会社で開発研究が進んでいない熱帯病の一つであるヒトアフリカ睡眠病(アフリカトリパノソーマ原虫による疾患)の新規治療薬候補の開発を目的に、北里大学の抗トリパノソーマ剤探索研究過程で見出された既知抗生物質 KS-505a (北里大化合物ライブラリー)及び bispolide 類 (NGS 化合物ライブラリー)をシーズ候補として当該化合物群を再取得後、更なる in vivo での治療効果評価及び構造活性相関を含め誘導体創製と最適化等を行い、シーズ顕在化に向けての研究を行う。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

KS-505a 大量取得のための生産菌の培養条件、生産培地、分析条件を決定し、簡便な精製法を確立した。現在、KS-505a 大量取得及び生産菌育種を進行中である。同培養液より、新知見の抗トリパノソーマ活性を示す既知物質 alteramide 類を同定した。KS-505a (経口投与)は、in vivo で効果がないことより、経口吸収の優れた誘導体創製が示唆された。Bispolide B3 (腹腔内投与)は、in vivo で若干の延命効果が認められた。Bispolide 類の抗トリパノソーマ活性から、活性発現に糖鎖部分が必要であることが示唆された。更に、bispolide 類は抗マラリア活性も有していた。

企業の研究成果

本 JST 支援研究では、企業の持つ原資・シード(新規抗生物質 bispolide 類)と大学の持つシード(既知抗生物質 KS-505a)・知識・技術を融合し、トリパノソーマ治療薬開発を目的に産学協同研究を実施した。Bispolide 類の構造活性相関では、細胞障害性に関わる官能基(還元性糖鎖)と抗トリパノソーマ活性に関わる官能基(グリコシド糖鎖)を特定することが出来た。また、このグリコシド糖鎖と還元性糖鎖以外の構造部分が有望な修飾部位であることが示唆された。この時点で KS-505a、bispolide 類のステージアップには至っていないが、この 2 候補物質は抗トリパノソーマ薬創製の出発化合物となることが確認された。

3. 総合所見

当初の目標に対して期待したほどの成果は得られなかった。一部抗トリパノソーマ活性を有する物質が見出されているが、大量取得のための菌株改良、大量培養ができず、有効な誘導体を得るに至らなかった。社会的要請の高い挑戦的な課題であるが、次ステージに進むには更に時間を要すると考えられる。