28P1-am216

天然物由来の抗マラリア剤の探索研究(1)

宇井　英明[1], ○石山　亜紀[2], 関口　ヒトミ[2], 生田目　幸[2], 西原　明希[2], 高橋　洋子[1,3,4], 塩見　和朗[1,3,4], 乙黒　一彦[2], 大村　智[1,3,4] ([1]北里大生命研, [2]北里研熱帯病研セ, [3]北里大院感染, [4]北里研)

[目的]　WHO/TDR 主導による官民協力(JPMW)project において、当センターを拠点とし抗マラリア剤の探索を行ってきた。その過程で当所の微生物代謝産物由来の抗マラリア活性物質を見いだし報告してきた[1)]。今回、post-JPMW として当所の抗生物質ライブラリーのスクリーニングで、Hedamycin, Simaomicin α, Triacsin C, D が抗マラリア活性を持つ新知見が得られたので報告する。

[方法]　それぞれの抗生物質の生産菌の培養、活性物質の精製、単離は定法に従い行った。マラリア活性の評価は培養熱帯熱マラリア原虫の薬剤耐性 K1 株(K1)および薬剤感受性 FCR3 株(FCR3)を用いて評価した[1)]。

[結果及び考察] Hedamycin, Simaomicin α, Triacsin C, D の抗マラリア活性は新知見であった。特に Simaomicin α は IC_{50}(ng/ml) K1/FCR3=0.045/0.0097 であり、既存の治療薬である Artemisinin、Chloroquine よりも 51~1,546 倍強い活性を示した。K1 と FCR3 に対する活性の差は構造中の xanthone 骨格に含まれる isoquinoline 部分によるものと考えられた。Hedamycin は K1 に対し、Chloroquine と同程度の活性を示した(IC_{50}(ng/ml);K1=230)。Hedamycin は MRC5 cell に対する毒性が非常に弱く新しい薬剤開発のリードとして期待される。 Triacsin C の活性(IC_{50}(ng/ml);K1/FCR3=6.0/8.0)は Triacsin D より 70~128 倍高く、Artemisinin と同程度の活性であった。Triacsin C, D の活性の違いより構造中の不飽和結合の位置が重要であると考えられた。 今後は *in vivo* 試験等、検討を深める予定である。

[参考文献]

1)石山ら：日本薬学会第 123 年会講演要旨集-3、29【P2】I-365 、同 124 年会　講演要旨集-3、29【P2】III-432 , 同 125 年会 30-0437