

## 新規抗マラリア薬・環状過酸化化合物の開発研究

○森田 将之<sup>1</sup>, 平本 晃子<sup>1</sup>, 佐藤 聡<sup>1</sup>, 岡田 和朗<sup>1</sup>, 鎌井 一気<sup>1</sup>, 脇本 達也<sup>1</sup>,  
林 孝輔<sup>1</sup>, 片本 茜<sup>1</sup>, 渡部 裕紀<sup>1</sup>, 高橋 拓真<sup>1</sup>, 今田 智加子<sup>1</sup>, 平岡 修<sup>2</sup>,  
野島 正朋<sup>3</sup>, 檜垣 和孝<sup>1</sup>, 綿矢 有佑<sup>1</sup>, 金 惠淑<sup>1</sup>(岡山大薬,<sup>2</sup>就実大薬,<sup>3</sup>大阪大工)

【序論】マラリアは年間 100 万人以上が死亡する寄生原虫感染症である。近年、既存抗マラリア薬に耐性を示す多剤耐性熱帯熱マラリア原虫が蔓延し、さらに最近では WHO 推奨のアルテミシニンを中心とした ACT 療法 (Artemisinin-based Combination Therapy) に対する耐性原虫の出現が報告され、マラリアの制圧に向けた新規抗マラリア薬の開発は急務となっている。私たちは、*in vitro*, *in vivo* の両実験系で優れた抗マラリア活性を示す環状過酸化化合物 N-89、及びその誘導体 N-251 を見出し、次世代の新規抗マラリア薬として開発研究を進めている。

【方法及び結果】N-89, N-251 は水に難溶性であるため、経口投与時にはオリーブオイルに溶解して抗マラリア活性の評価を行った。その結果、アルテミシニンと同等の抗マラリア活性を示したが、臨床で用いるためにはこの剤形では困難であると考え、自己乳化型製剤(SMEDDS)の開発を目指して研究を行っている。数種類の SMEDDS 製剤を作製して、活性を検討したところ、オリーブオイル溶解時と同等、あるいはそれ以上の活性を示した。

また、作用機構の解析研究から、環状過酸化化合物を 4 時間以上作用させると原虫の増殖は抑制され、不可逆的なダメージを受けていたことが明らかとなった。原虫タンパク質の網羅的解析より選別した標的タンパク質の減少が上記のダメージと連動していること、及びストレス応答タンパク質が増加しているという結果より、N-89, N-251 作用時には標的タンパク質の減少に伴って何らかのストレス応答が惹起されたと考えられる。

本大会ではオリーブオイル溶解剤形及び SMEDDS 製剤投与時の血中濃度推移と抗マラリア活性の評価、及び作用機構について報告する。