

平成 29 年度
『医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業』
地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS)
中間評価結果報告書

1. 研究開発課題名

インドネシアの生物資源多様性を利用した抗マラリア・抗アメーバ新規薬剤リード化合物の探索

(平成26年5月～平成32年3月)

2. 研究開発代表者

2. 1 日本側研究代表者：野崎智義（東京大学大学院医学系研究科 教授）
2. 2 相手国側研究代表者：Dr. Eniyan Listiani Dewi
(技術評価応用庁 (BPPT) 次官 (農業技術・バイオテクノロジー))

3. 研究概要

インドネシアは世界有数の生物多様性と生物資源価値を有するが、創薬等への応用に必要な学問・技術分野の基盤が国内に育成されていない。このため国際的に問題となるマラリアを始めとする感染症の制圧に不可欠な新規薬剤の開発力が不十分である。本研究はインドネシアの有する極めて多様な生物資源と、天然生物資源から新規薬剤を創成する日本の知的基盤と最先端技術とを融合し、地球規模で重要な感染症であるマラリアと赤痢アメーバ症に対する新規創薬を目指し、抗原虫活性をもつ新規リード化合物の探索、精製、構造決定を行うものである。具体的には、第一にインドネシア国内の微生物の採取と資源ライブラリーの拡充を行う。第二に、これを利用して、マラリア・赤痢アメーバ特異酵素を阻害する微生物培養抽出液のスクリーニング、有効化合物の精製・構造決定を達成し、両原虫症に対し動物モデルで治療効果を示す創薬リード化合物を2剤以上同定する。第三に、同様のリード探索を標的酵素の阻害活性でなく、原虫培養系の増殖阻害・殺滅効果を指標に行い、両疾患に対し動物モデルで治療効果を示す創薬リード化合物を2剤以上同定する。以上の具体的な目標の達成により、インドネシアにおける微生物資源ライブラリーの整備・応用を可能として、今後の自国の創薬研究に不可欠な評価系の確立、有用化合物の同定と精製の技術の移転、構造解析などの知的・技術的基盤を確立することを目標としている。

4. 評価結果

一部の分野（精製）の進捗に若干の遅れがみられるものの、全体としては、計画通りに研究が進行しており順調と考えられる。探索の結果、熱帯熱マラリア原虫の増殖阻害活性を示す抽出液が得られており、マラリア原虫の特異酵素であるデヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ (DHODH) 阻害剤2種及びリント酸キノン酸化還元酵素 (MQO) 阻害剤3種の精製と構造決定まで完了した。また、アメーバ赤痢に対しては、赤痢アメーバのシステイン合成酵素 (CS) 阻害、原虫増殖阻害活性を示す各抽出液が得られている。

成果は順調に出始めており、今後、最終的な目標が期間内に達成できると期待される。また、マラリアのMQO阻害剤に抗ピロリ菌活性を認めたことは注目に値する。人材の能力強化も戦略的に考えられており、数多くの共同研究機関をまとめ、インドネシアチームとの強固な協力体制ができたことは高く評価できる。

4-1. 国際共同研究の進捗状況について

中間時点における進捗は、ほぼ計画どおりで順調である。熱帯熱マラリア原虫の増殖阻害活性を示す抽出液が得られており、マラリア原虫の特異酵素DHODH対し阻害活性のある化合物を2種、MQOに阻害活性のある化合物を3種見いだした。また、赤痢アメーバのCS阻害、赤痢アメーバ原虫増殖阻害活性を示す各抽出液が得られている。

唯一、候補化合物の精製については進捗が若干遅れていたが、北里大学だけでなく東京大学にも精製グループを新たに設置し、また、インドネシアにおいてアイルランガ大学にも精製ステーションを追加し、遅れを取り戻しつつある。

4-2. 研究開発の成果について

微生物資源ライブラリー拡充として、放線菌・真菌の新規分離株1,899株を含む25,500種の微生物ストックの確立、抽出液ライブラリーとして、13,500種の初期スクリーニング抽出液を調製している。

マラリア原虫の特異酵素DHODH、MQOに対しては、各11,800種、10,923種の初期スクリーニングを終え、各160種、364種のヒット抽出液（50%以上活性阻害）を得ている。また、熱帯熱マラリア原虫の増殖阻害に対しては、5,720種の抽出液の初期スクリーニングを終え、697種のヒット（50%以上活性阻害）を得た。さらに、マラリアのDHODH阻害剤として2種及びMQO阻害剤として3種の精製と構造決定を完了している。

赤痢アメーバに対しては、特異酵素パントテン酸キナーゼ（PanK）に対し、2,400種の抽出液をスクリーニングし9種のヒットを得た。赤痢アメーバの増殖阻害に対しても、6,880種の微生物の培養抽出液から185種のヒットを得ている。

また、マラリアのMQO阻害剤が、ピロリ菌のMQO活性も阻害することも明らかにした。中間時点において計画どおりに着実に成果を上げており、終了時までには、マラリア・赤痢アメーバ特異酵素を阻害する微生物培養抽出液のスクリーニング、有効化合物の精製・構造決定を達成し、両原虫症に対し動物モデルで治療効果を示す創薬リード化合物を2剤以上、マラリア原虫・赤痢アメーバの増殖阻害・殺滅効果を指標にリード探索を行ない、両疾患に動物モデルで治療効果を示す化合物を2剤以上同定するという目標が掲げられているが、達成できるものと期待される。

4-3. 国際共同研究の実施体制について

日本側代表研究者は、強力なリーダーシップを発揮し、創薬で高い実績のある研究者を含む各分野の共同研究者のグループと協力しながら、相手国側のBPPTバイオテクノロジーセンター、アイルランガ大学、インドネシア科学研究所バイオテクノロジー研究所（LIPI-IIS）の研究グループをよくまとめており、強固な共同研究実施体制を確立している。

中・長期的な能力強化及び期待される成果を期限内に出すことを念頭に活動しているためか、日本に主要なインドネシア側研究者が数多く研修に来ており、インドネシア側の研究実施体制がやや弱くなっていることが少し懸念される。

4-4. 科学技術の発展と今後の研究について

インドネシア側と日本側研究者との共著論文が3報発表されており、成果がでてきているといえる。

現地では、カウンターパート研究者へ必要な研修を行うほか、菌学、試料採取、バイオアッセイ、スクリーニング、精製等の各分野で高い知識と十分な経験を持つ数多くの短期派遣日本人研究者が指導を行っている。

若手研究者としてのキャリアパスを考慮した中・長期的な視点での人材育成を行っており、時間はかかるものの、今後一層の技術の向上が見込まれる。

4-5. 持続的研究活動等への貢献の見込みについて

インドネシアでの技術の定着と継続を考え、将来的にインドネシアでも独自に創薬できる能力を付与することを念頭においた丁寧な指導や日本での短期研修、SATREPS枠を含む日本への長期国費留学などの人材育成を行っている。微生物資源の採取・分離・同定、抽出液の調整、酵素・細胞ベーススクリーニング等の技術移転は進んでいるが、精製と構造決定の過程までインドネシア側が自力で進められるようになるには相当時間がかかるであろう。引き続きインドネシア側との協力体制が強化され、技術移転が完了されることを期待する。

5. 今後の課題

以下の項目について検討を期待する。

- 1) 微生物を日本に持ち込み探索をする方がより早く作業ができるが、本来インドネシア側が実施すべき研究活動を日本側で実施することには十分注意していただき、インドネシアの研究者が将来自国において自力で創薬を行うための能力強化に努めていただきたい。
- 2) インドネシア側の研究者の多くが研修や学位取得のため日本に派遣されているため、インドネシア側の研究実施体制がやや脆弱になっている。今後改善を行うとのことであるが、早急に進めていただきたい。

以上