

令和元年度
『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)
事後評価結果報告書

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—令和 2 年 3 月)

2. 研究開発代表者

2. 1. 日本側研究開発代表者：野崎 智義 (東京大学)
2. 2. 相手国側研究開発代表者： エニヤ リスティアニ デヴィ
(インドネシア技術評価応用庁バイオテックセンター 次官)

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現状がある。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薬剤の開発を自ら実現できていない。本研究では、インドネシアの有する多様な生物資源の価値、並びに、天然生物資源から新規薬剤を創生する日本の豊富な実績と最先端技術基盤とを融合し、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、構造決定を行い、それぞれの感染症に対して動物実験で著効を示す化合物を発見した。具体的成果としては、第一にインドネシア国内の微生物の採取・同定とライブラリーの確立が挙げられる。第二に、微生物資源を利用して、マラリア・赤痢アメーバの特異酵素、或いは、細胞増殖を阻害する微生物培養抽出液をスクリーニングし、有効化合物を精製・構造決定し、両原虫症に対し動物モデルで優れた治療効果を示すリード化合物を 2 剤以上同定することに成功した。今後、インドネシア由来の微生物資源ライブラリーを様々な目的に利用することが可能となったとともに、将来の創薬研究に不可欠な様々な技術、スクリーニング評価系・有用化合物の同定・精製・構造解析など、の技術移転と創薬に必要な知的基盤の確立に貢献した。

4. 評価結果

インドネシア国内の微生物資源を利用して、マラリア・赤痢アメーバの特異酵素、或いは、細胞増殖を阻害する微生物培養抽出液をスクリーニングし、有効化合物を精製・構造決定し、両原虫症に対し動物モデルで優れた治療効果を示すリード化合物を 2 剤以上同定したことは高く評価される。しかしながら今回同定された、フマギリンとオバリシンは以前より発見されており、一部はヒトに毒性があることが知られており、またすでにいくつかの誘導体が作られ解析もされている。新規性を見出すためには更なる工夫が必要と考えられる。今回、新規化合物として糸状菌 BioMCC-f. PL. 142 の生産する抗マラリア原虫活性新規環状ペプチドを見出しており、これについては今後が期待される。

この探索事業は継続し、いずれ医薬品として製品化されることを期待する。多くの研究成果を見だし、論文報告を行っている点は評価される。また、6 年間で 125 人の専門

家を現地に派遣し、68人の現地スタッフを日本の研究室で受け入れるなど、精力的に人材交流が行われた事、技術移転が実施されたこと、国内外の創薬コンソーシアムを拡充したことは評価される。微生物資源の維持、今後の応用を可能にする技術基盤の確立、両国間の国際感染症に対する創薬研究プラットフォームを確立したことも高く評価できる。

4-1. 地球規模課題解決への貢献

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、インドネシアにおける微生物資源の維持・発展・応用に重要な知識・技術基盤の確立、病原体(寄生虫)培養、酵素産生、酵素・細胞増殖アッセイ系構築とハイスループットスクリーニング系の確立に関する知識・技術の確立、微生物培養抽出液から有用化合物を抽出・精製・分離・同定する知識・技術の確立において、技術移転が実施された。6年間で非常に多くの人的交流が行われた事により、日本インドネシア間の信頼関係は強固なものとなった。インドネシアの多くの研究機関と共同研究を実施しており、今後の研究ネットワークの拡大が期待できる。社会実装をテーマとしたアジア諸国の保健省や研究者を招いた国際シンポジウムをインドネシアで開催するなどして研究ネットワークの拡大に尽力したことも評価される。本プロジェクトで確立された日本・インドネシア2国間の創薬共同研究開発の枠組みは、今後感染症以外の様々な疾患に対する予防薬・治療薬の開発に対して両国ともに利用することができる極めて貴重なものである。今後この2国間の創薬共同研究開発体制をマラリア・赤痢アメーバ症に対する創薬のみに限定して維持するのではなく、結核・デング・肝炎・AMRなどへの応用展開についても検討しているということなので、それについても期待したい。

4-2. 相手国ニーズの充足

科学技術を監督する RISTEK と大学を管理する高等教育省が統合・分離を繰り返し、科学技術関連研究者の地位と研究費の安定性に影響を与えている。大学間・研究所間コミュニケーション不足による意図しない研究内容のオーバーラップ、個別研究者における研究・開発に対するモチベーションの低さ、科学者に対する省庁・大学からのインセンティブの欠如、基礎的な理科・算数初等～高等教育の不足等の問題があったが、国内の創薬コンソーシアムを立ち上げ、今後も継続的に運用することにより、情報の共有、生物資源、人的資源、知識、技術の共有を図るようにした。特にこれまで共同研究をしていない研究機関・企業(ブラビジャヤ大学・ガジャマダ大学など大学や、RISTEK、保健省、ピオファーマなどワクチン等メーカー)との交流を深めた。同時に、カウンターパートの興味・知識・情熱の向上に継続的に努力することにより高い次元での研究開発を目指した。

4-3. 付随的成果

他の研究機関・研究者に利用してもらえる生物資源であるためには、ライブラリーの多様性が高く、基盤的な情報(属・種、遺伝的情報、形態学的な分類情報、可能なならば主要な代謝物のプロファイルなど)が付随されることが望ましい。更に、培養容量によらず、高い再現性を示せる抽出液を提供できるかどうか、今後のライブラリーの利用価値に影響を与えるであろう。現地の研究者に菌学の深い知識を提供できるまでには長い時間を要するので、今後も継続的に日本の専門家の指導が求められる。他の SATREPS プロジェクトでは医薬品開発等に应用可能な微生物資源をこの規模で整備した前例はないので、今後多くの標的・病原体・疾患に対して、有効な創薬の開発の成功例を示して

いくことが重要である。相手国研究者へ有効化合物の精製の基本的技術はほぼ技術移転されたが、専門性が高いため、経験不足な部分も多い。今後更に日本の専門家派遣を通じて、専門的な知識の導入および維持を図る必要がある。リード化合物の構造最適化には、高いレベルで有機合成が行える専門家の育成とその能力を持つ海外の研究機関との連携が不可欠である。特に、マレーシア・インド・中国はジェネリック医薬品産生など有機合成に高い実績を有するので、今後の国際パートナーとして取り込むなどの工夫が必要である。前臨床試験に不可欠な GLP 基準を満たす大学・研究所等施設の確保も必要と考えられる。

4-4. プロジェクトの運営

プロジェクトでの研究の分担体制が明確で、それぞれが当初の計画に沿った成績を達成したことは評価できる。研究代表者が足繁く現地に通い、プロジェクトを自ら率いていたことも本成果に繋がったと思われる。日本・インドネシア両国に築かれたパートナーシップと共同研究実績は、今後の国際共同研究推進上強みとなる。

主要な研究成果である英文原著論文全 12 編のうちインドネシア人研究者が筆頭著者となっている論文が 5 編に留まり、研究実績の多くが日本人側により主導権が握られてきたことに懸念が残る。他方、日本人研究者の育成の観点では、助教 2 名、博士課程学生 1 名等の若手研究者が筆頭著者となっている英文論文も計 3 編あり、若手研究者の育成の成果の表れと思われる。6 年間でのべ 125 人の微生物・原虫培養・酵素学・スクリーニング・精製・構造解析・動物実験の専門家を現地派遣したこと、6 年間でのべ 68 人(内大学院生としての受け入れ 5 名、各 2-4 年)の上記を専門とする研究室にて研修を行ったことから、人材育成および技術移転に力を注いだことが示唆される。本プロジェクトで育成された人材が今後、世界で活躍することを期待する。2 度の創薬に関する国際シンポジウムの実施により、国内外の創薬コンソーシアムも拡充している。これらのシンポジウムで得られた人脈を活かして、今後の成果の展開に繋げて頂きたい。

5. 今後の研究に向けての要改善点および要望事項（アドバイス）

本プロジェクトで見いだした化合物の IC50 はマイクロモルオーダーと阻害効率が高くはないため、さらに立体構造解析等も進めて、よりよい類似化合物を探索する必要があると考えられる。オバリシンの *in vitro* および *in vivo* のデータが不足しており、抗アメーバ薬のリード化合物となり得る根拠に欠ける。リード化合物を同定したことは評価されるが、今後はこれを創薬に繋げる製薬企業との協働が重要となってくる。更なる検証を続けると共に、実用化に向けたより具体的な計画が必要であると考えられる。

以上