

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)
令和 7 年度追跡調査報告書

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年度－令和元年度)

2. 研究開発代表者（所属は研究開発終了時）

- 日本側研究開発代表者：野崎 智義（東京大学大学院医学系研究科 教授）
- 相手国側研究開発代表者：Eniya Listiani Dewi（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. 研究開発の概要

本研究課題では、インドネシアの多様な生物資源と日本の天然物由来新規薬剤創成技術を融合し、マラリアと赤痢アメーバ症に対する治療薬の開発を目指した。研究開発期間中に、(i) インドネシアにおいて微生物資源の採取・同定、ライブラリー化の基盤を確立し、(ii) 抗原虫活性を示す化合物の探索、精製、構造決定を行うことで、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2つ以上同定することに成功した。また、将来の創薬研究に不可欠な、スクリーニング評価技術や有効化合物の同定・精製・構造解析技術を移転し、また創薬に必要な知的基盤の確立に貢献した。

4. 追跡調査結果

本研究開発の上位目標（研究開発期間終了後 5 年程度での実現を想定）は「インドネシアの科学技術力の総合的向上と主要感染症薬の自国供給の確立、日本に対するバイオリソースの供給ルートの確保、二国間協調による医薬品の創成システムの構築」であり、以下の項目について調査を行った。

4-1. 研究開発終了後も上位目標に向けた活動（研究活動のみならず関連する取組みも含む）が継続・発展しているか。

本研究開発の成果を受けて計画された新たなプロジェクトが SATREPS 令和 2 年度公募(感染症領域)に採択され(研究課題名「感染症創薬の実現に向けた薬剤の至適化と前臨床試験の確立」)、本研究開発で得られた有効化合物の構造至適化と安全性試験を継続している。本研究課題では、(i) マラリアと赤痢アメーバ症について、有効化合物の第 I 相臨床試験開始に必要な安全性試験を行い、(ii) 対象疾患として結核、デング熱を追加し、化合物の探索、精製、構造決定を行っている。また、(iii) 共同研究相手国としてマレーシアを追加し、日本・インドネシア・マレーシアの 3 カ国において天然資源から臨床試験候補薬剤を創成できる国際連携を目指している。以上より、研究開発終了後も上位目標に向けた活動が継続・発展している。

4-2. 研究成果は地球規模課題の解決に向けた科学技術の発展にも波及・貢献しているか。また、研究成

果はどのような形で相手国に普及されているか。

本研究開発の終了から現在に至るまで、インドネシア側研究者を筆頭著者とする感染症創薬に関連する論文が 11 報¹報告された。そのうち 9 報が化合物の探索、精製、構造決定プロセスに関連する成果の報告である。本共同研究により、豊富な微生物資源を自ら探索し、精製、構造決定する技術と仕組みがインドネシアに定着し、同国の創薬技術の発展に貢献した。

4-3. 日本への波及効果はあるか、または日本にとっての成果は何か。国際共同研究の実施による成果・波及効果は何か（日本と相手国の人材育成、開発途上国の自立的 研究開発能力の向上、共同研究の増加、相手国からの委託研究、など）。

日本国内で創薬研究を協力して継続する創薬ネットワークを構築した。本ネットワークには、東京大学、北里大学、長崎大学、名古屋工業大学、国立健康危機管理研究機構、帯広畜産大学、微生物化学研究所、広島大学、九州大学、東海大学、東京農工大学、名古屋大学、静岡県立大学、実験動物中央研究所、エーザイ株式会社、ボゾリサーチセンターが参加している。また、インドネシア研究者 6 名が日本の大学で博士号を取得し、帰国後はインドネシア技術評価応用庁、アイルランガ大学等で活躍している。

本共同研究によって多くの研究機関と創薬共同研究ネットワークが形成され、マラリアと赤痢アメーバ症のみならず、他の疾患にも応用・拡大可能な創薬研究体制が構築された。

¹ インドネシア側研究者を筆頭著者とする感染症創薬に関連する論文

- Waluyo D, Siska E, Pramisan A, Bernawati P, Prabandari EE, Chrisnayanti E, Nurlaila, Kristiningrum, Hidayati DN, Dewi D, Dobashi K, Mori M, Nugroho NB, Mahsunah AH, Shiomi K, Nozaki T, Indonesian fungus *Penicillium* sp. BioMCC-F.T.5462 produced linoleic acid inhibited mitochondrial L-malate:Quinone oxidoreductase of *Plasmodium falciparum*, 2024, *AIP Conf. Proc.*, 2867 (1): 050002
- Nurkanto A, Masrukhin, Erdian Tampubolon JC, Ewaldo MF, Putri AL, Ratnakomala S, Setiawan R, Fathoni A, Palupi KD, Rahmawati Y, Waluyo D, Prabandari EE, Pujiyanto S, Sumii Y, Agusta A, Shibata N, Matsumoto S, Nozaki T, Exploring Indonesian actinomycete extracts for anti-tubercular compounds: Integrating inhibition assessment, genomic analysis, and prediction of its target by molecular docking, 2024, *Heliyon*, 10(15):e35648
- Novita R, Suprayogi A, Agusta A, Nugraha AB, Nozaki T, Agustini K, Darusman HS, Antimalarial activity of borrelidin and fumagilin in *Plasmodium berghei*-infected mice, 2024, *Open Vet J*, 14(8):2007-2015
- Saepuloh U, Rosmanah L, Novita R, Ayuningsih ED, Soviana S, Hadi UK, Darusman HS, Molecular detection and identification of *Plasmodium* spp. isolated from captive-bred cynomolgus monkeys in Bogor, Indonesia, 2024, *Vet World*, 17(2):337-343
- Cahyono AW, Fitri LE, Winarsih S, Prabandari EE, Waluyo D, Pramisan A, Chrisnayanti E, Dewi D, Siska E, Nurlaila N, Nugroho NB, Nozaki T, Suciati S, A New Inhibitor of *Plasmodium falciparum* Malate: Quinone Oxidoreductase (*PMQO*) from Indonesian *Aspergillus* sp. BioMCC f.T.8501, 2023, *Pharmaceuticals*, 16(2):268
- Hidayati AR, Melinda, Ilmi H, Sakura T, Sakaguchi M, Ohmori J, Hartuti ED, Tumewu L, Inaoka DK, Tanjung M, Yoshida E, Tokumasu F, Kita K, Mori M, Dobashi K, Nozaki T, Syafruddin D, Hafid AF, Waluyo D, Widyawaruyanti A, Effect of geranylated dihydrochalcone from *Artocarpus altilis* leaves extract on *Plasmodium falciparum* ultrastructural changes and mitochondrial malate: Quinone oxidoreductase, 2023, *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*, 21:40-50
- Waluyo D, Siska E, Chrisnayanti E, Pramisan A, Dewi D, Puspitasari D, Dobashi K, Mori M, Oktaviani A, Hidayati D, Prabandari E, Nugroho N, Shiomi K, Nozaki T, Isolation of antimalarial active compound derived from Indonesian soil actinomycete *Streptomyces* sp. BioMCC-aT 3335, 2023, *AIP Conf. Proc.*, 2606 (1): 020003
- Nurkanto A, Imamura R, Rahmawati Y, Prabandari EE, Waluyo D, Annoura T, Yamamoto K, Sekijima M, Nishimura Y, Okabe T, Shiba T, Shibata N, Kojima H, Duffy J, Nozaki T, Dephospho-Coenzyme A Kinase Is an Exploitable Drug Target against *Plasmodium falciparum*: Identification of Selective Inhibitors by High-Throughput Screening of a Large Chemical Compound Library, 2022, *Antimicrob Agents Chemother*, 66(11):e0042022
- Waluyo D, Prabandari EE, Pramisan A, Hidayati DN, Chrisnayanti E, Puspitasari DJ, Dewi D, Suryani, Kristiningrum, Oktaviani AN, Afrianti KR, Nonaka K, Matsumoto A, Tokiwa T, Adipratiwi N, Ariyani T, Hartuti ED, Putri TZ, Rahmawati Y, Inaoka DK, Miyazaki Y, Sakura T, Nurlaila, Siska E, Kurnia K, Bernawati P, Melinda, Mahsunah AH, Nugroho NB, Mori M, Dobashi K, Yamashita M, Nurkanto A, Watanabe A, Shiomi K, Wibowo AE, Nozaki T, Exploring natural microbial resources for the discovery of anti-malarial compounds, 2021, *Parasitol Int.*, 85:102432

- Hartuti ED, Sakura T, Tagod MSO, Yoshida E, Wang X, Mochizuki K, Acharjee R, Matsuo Y, Tokumasu F, Mori M, Waluyo D, Shiomi K, Nozaki T, Hamano S, Shiba T, Kita K, Inaoka DK, Identification of 3,4-Dihydro-2*H*,6*H*-pyrimido[1,2-*c*][1,3]benzothiazin-6-imine Derivatives as Novel Selective Inhibitors of *Plasmodium falciparum* Dihydroorotate Dehydrogenase, 2021, Int J Mol Sci, 22(13):7236
- Nurkanto A, Imamura R, Rahmawati Y, Prabandari EE, Waluyo D, Annoura T, Yamamoto K, Sekijima M, Nishimura Y, Okabe T, Shiba T, Shibata N, Kojima H, Duffy J, Nozaki T., Dephospho-Coenzyme A Kinase Is an Exploitable Drug Target against Plasmodium falciparum: Identification of Selective Inhibitors by High-Throughput Screening of a Large Chemical Compound Library, 2022, Antimicrob Agents Chemother, 66(11):e0042022

以上