

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

研究開発代表者 : 野崎智義 (国立大学法人 筑波大学 教授)

相手国研究代表者 : Tarwadi (Biotech Center, Agency For The Assessment And Application Of Technology)

研究開発の成果

本研究構想の具体的なゴールとしては以下が挙げられる。

1. インドネシア国内の微生物資源ライブラリーを利用して、抗マラリア・抗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。
2. 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、

3. インドネシアにおける微生物資源ライブラリーの整備・応用を可能とする。更に、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、構造解析や薬効の動物モデルでの評価系などの知的・技術的基盤を確立することを目指している。

当該年度における具体的活動は以下の通りである。現地でのスクリーニングが予定通りに進まないことに対応して、Biotech Center (或いはPTFM、まとめてBPPTと略)、Airlangga大(AU)からの研究者を招聘し、本邦での技術研修を行った。BC、AUより、のべ12名の研究者を1-2ヶ月筑波大(感染研)、北里大、東京大に招聘し、スクリーニングに用いる組換え酵素の発現・精製、酵素検出法、細胞培養、酵素ベースおよび細胞ベースのスクリーニング法等の標準化の研修を繰り返し行った他、NMR・質量分析による構造解析の研修を行った。同一研修者の繰り返しのトレーニングが今後高い信頼性をもつ結果の確保に不可欠であり、今後も同一研究者の追加トレーニングが欠かせないことが認識された。

専門家派遣としては、のべ11名の専門家を3-41日間派遣し、現地での研修等を実施した。特に、H28.1からはマラリア生化学の専門家の40日間の派遣により、現地での酵素ベーススクリーニングを移植した。残念ながら機材の設置が間に合わなかったが、十分な技術移転が行われた。また以下詳述するが、特に、スクリーニングの原資となる新規微生物の獲得と生物資源の増強を目的として、真菌・放線菌の専門家を2-3週間現地に派遣し、菌学の研修を行った。また、これにより560種の新規微生物が採集・分離された。更に、BCに冷凍保存されている微生物資源1700の再培養を行い、1300検体に関して生存が確認された。そのうち800検体をインドネシアにて実際のスクリーニングに供した。更に本邦での研修時に、マラリア酵素ベース・細胞ベースでのスクリーニングでそれぞれ6500検体、320検体を検討した。また赤痢アメーバ酵素ベース・細胞ベースでのスクリーニングでそれぞれ5200検体、320検体を検討した。その結果、3種のマラリア酵素阻害活性を有する化合物3剤の精製に成功し、そのうち2剤の構造の決定に成功した。詳細は以下個別の成果報告書に記述されている。

以上、当該年度予定されていたすべての計画は機材の導入の遅延により予定の変更を余儀なくされたが、善後策によりほぼ予定通りに実施された上、すでにマラリア酵素に対する阻害剤の精製と構造決定に成功するなど、当初の目標以上の成果を達成した。