

PRESS RELEASE

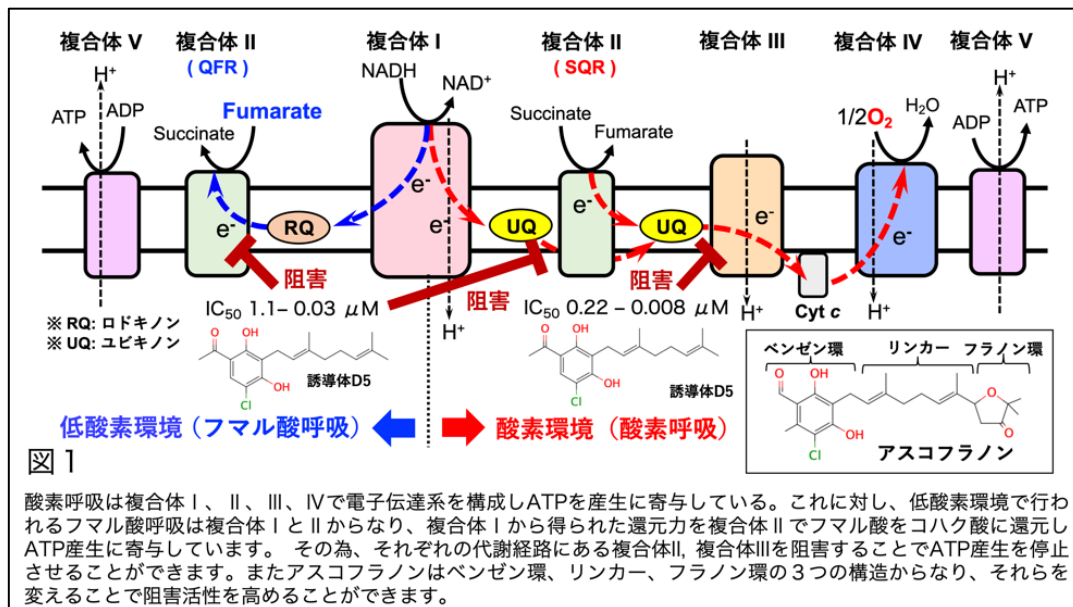


2023年4月17日

報道機関 各位

エキノコックス（多包虫）症に対する新規治療薬として 天然物アスコフラノンが有力なリード化合物（※1）となることを発見

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科客員研究員及び帝京大学医学部小児科学講座の遠海重裕講師、長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科の北潔教授、同大学院 熱帯医学研究所分子感染ダイナミクス解析のダニエル 健 稲岡准教授、北海道立衛生研究所感染症部医動物グループの孝口裕一主幹、京都工芸繊維大学応用生物学系 志波智生教授らの共同研究グループは、顧みられない熱帯病（Neglected Tropical Diseases：NTDs）であるエキノコックス症に対する新規治療薬のリード化合物として、アスコフラノンを見出しました。アスコフラノンはエキノコックス（*E. multilocularis*）がATP（※2）産生に利用している2つの異なる代謝経路、すなわち酸素呼吸（好氣的呼吸鎖）及び嫌氣的呼吸（フマル酸呼吸鎖）の両方を同時に阻害し、さらにその化学構造を改善することにより、一層強力な阻害活性を持つ誘導体の合成が可能であることを報告しました。この研究成果は学術誌「Antimicrobial Agents and Chemotherapy」（2023年2月22日号）に掲載されました。



※1 リード化合物 新薬候補となる化合物のこと

※2 ATP=アデノシン三リン酸 生命活動に必要なエネルギー物質

エキノコックス症は世界的には北半球を中心に、そして本邦では主に北海道で患者発生が見られますが、治療の遅れが致死的な状況につながってしまう難治性の寄生虫疾患です。しかし、既存の治療薬であ

るアルベンダゾールではヒトの病巣に寄生する虫体を完全に殺滅できないため、新規治療薬の開発が課題となっています。研究グループは、これまでの研究で寄生虫のミトコンドリア呼吸鎖が薬剤標的になることを報告してきました。本寄生虫の呼吸鎖はヒトと同様にミトコンドリア内膜に存在する4つの複合体（I、II、IIIおよびIV）で電子伝達系を構成し、酸素呼吸でATPを産生しています。興味深いことにエキノкокクスは酸素呼吸に加え、宿主体内の低酸素環境に適応するために嫌氣的呼吸鎖も利用しています。これはフマル酸呼吸と呼ばれ、複合体Iから得られた還元力を複合体IIでフマル酸をコハク酸に還元しATPを産生します。そのため、本寄生虫の殺滅には酸素呼吸鎖と嫌氣性呼吸鎖の“異なる呼吸鎖の阻害”が必須であり、新薬開発のためには2つの経路を同時に阻害する化合物を見出すことが大きな課題でした。

そのような背景の中で、同グループは糸状菌の代謝産物として得られアフリカ睡眠病の病原体であるトリパノソーマの呼吸鎖を低濃度で阻害するアスコフラノンとその誘導体が、エキノкокクスの嫌氣的呼吸鎖を構成する複合体IIをIC₅₀（※3）1.1から0.03 μMで、さらに好氣的呼吸鎖を構成する複合体IIIもIC₅₀0.22から0.008 μMという極めて低い濃度で同時に阻害し、さらに実際に嫌氣及び好氣性培養液中のエキノкокクスの幼虫を完全に殺滅することを見出しました。また、立体構造解析予測モデルによって、アスコフラノンとエキノкокクス の複合体IIのキノン結合ポケットを構成するアミノ酸残基が強力に相互作用していることを確認しました。構造活性相関ではアスコフラノンを構成するフラノン環部位やベンゼン環の残基を変えることでさらに強い阻害力を持つ化合物の合成が可能であることが示され、今後の研究の発展が期待できます。

エキノкокクス症の創薬研究は、他の病原体に比べて立ち遅れています。アスコフラノンが本寄生虫の薬剤標的である酸素呼吸鎖と嫌氣呼吸鎖の2つの代謝経路を同時に阻害できる「dual inhibitor」であることを発見した点は画期的な報告であり、同時に今後の抗寄生虫薬の創薬の研究・開発にとって大きな進展になります。

※IC₅₀（アイシーフィフティ） 化合物の生物学的または生化学的阻害作用の有効度を示す値。その薬物が標的としている活性の半分（50%）の働きを阻害できる濃度を示す。

Antimicrobial Agents and Chemotherapy 誌

URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.01428-22>

published: 22 February 2023, DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.01428-22>

論文タイトル: Killing Two Birds with One Stone: Discovery of Dual Inhibitors of Oxygen and Fumarate Respiration in Zoonotic Parasite, *Echinococcus multilocularis*

著者: Shigehiro Enkai^{1,2,*}, Hirokazu Kouguchi³, Daniel Ken Inaoka^{2,4,5}, Tomoo Shiba⁶,

Masahito Hidaka³, Hiroyuki Matsuyama³, Takaya Sakura^{2,4}, Kinpei Yagi^{3,7}, Kiyoshi Kita^{2,5,8}

所属: 1Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan, 2School of Tropical Medicine and Global Health, Nagasaki University, Nagasaki, Japan, 3Department of Infectious Diseases, Hokkaido Institute of Public Health, Sapporo, Hokkaido, Japan, 4Department of Molecular Infection Dynamics, Shionogi Global Infectious Diseases Division, Institute of Tropical Medicine (NEKKEN), Nagasaki University, Nagasaki, Japan, 5Department of Biomedical Chemistry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan,

6Department of Applied Biology, Graduate School of Science Technology, Kyoto Institute of Technology, Kyoto, Japan, 7Laboratory of Parasitology, Department of Disease Control Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido, Japan, 8Department of Host-Defense Biochemistry, Institute of Tropical Medicine (NEKKEN), Nagasaki University, Nagasaki, Japan *Correspondence

【本リリースに関するお問い合わせ先】

長崎大学大学院 熱帯医学・グローバルヘルス研究科客員研究員

帝京大学 医学部 小児科学講座 講師 遠海 重裕

〒173-8606 東京都板橋区加賀 2-11-1

電話 03-3964-4090 (直) E-mail shigehiro.enkai@med.teikyo-u.ac.jp

長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科長 教授 北 潔

〒852-8523 長崎市坂本 1-12-4

電話 095-819-7575 E-mail kitak@kita-kiyoshi.net