

トリパノソーマ症の新規経口治療薬

菅沼 啓輔

(k.suganuma@obihiro.ac.jp)

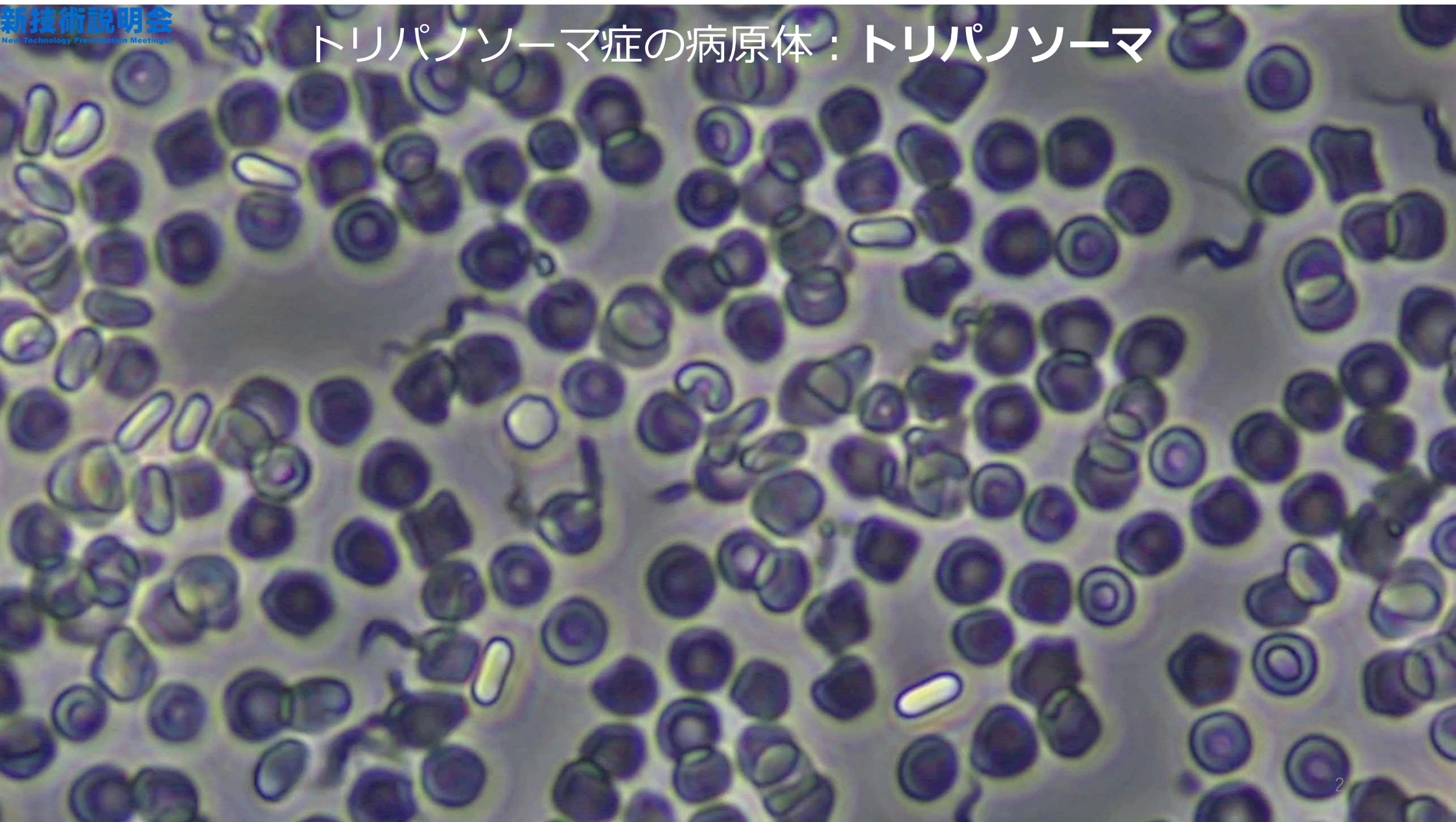
帯広畜産大学

グローバルアグロメディシン研究センター

獣医学研究部門 助教

20231003新技術説明会@Zoom

トリパノソーマ症の病原体：トリパノソーマ



ヒトと動物のアフリカトリパノソーマ症



(WHO/Science Photo Library)



(Photo by Dr. Acosta, PRY, 共同研究者)



(Photo by Dr. Kumar, IND, 共同研究者)



(モンゴルでの症例: JICA-AMED SATREPS)

睡眠病 (ヒトアフリカトリパノソーマ症)

ツェツェバエによって媒介
(生物学的伝播)

サハラ砂漠以南に限局

顧みられない熱帯病 (NTDs)
人獣共通・動物由来感染症

T. b. gambiense (慢性型)
T. b. rhodesiense (急性型)

ナガナ (動物アフリカトリパノソーマ症)

ツェツェバエによって媒介
(生物学的伝播)

サハラ砂漠以南に限局

多種の哺乳類

T. congolense (病原性高い)
T. b. brucei
T. vivax (南米にも分布)

スーラ

吸血昆虫によって媒介
(機械的伝播)

全世界の熱帯・亜熱帯地域

多種の哺乳類

T. b. evansi

媾疫 (こうえき)

交尾感染
(機械的伝播)

全世界に (?)

ウマ属のみ

T. b. equiperdum

トリパノソーマ症感染リスクと経済被害推計

感染リスク (アフリカトリパノソーマ症) :

>6千万人のヒト

>5千万頭のウシ (+無数の中小家畜・野生動物)

被害推計 (アフリカトリパノソーマ症) :

> 5,000件/年の新規症例

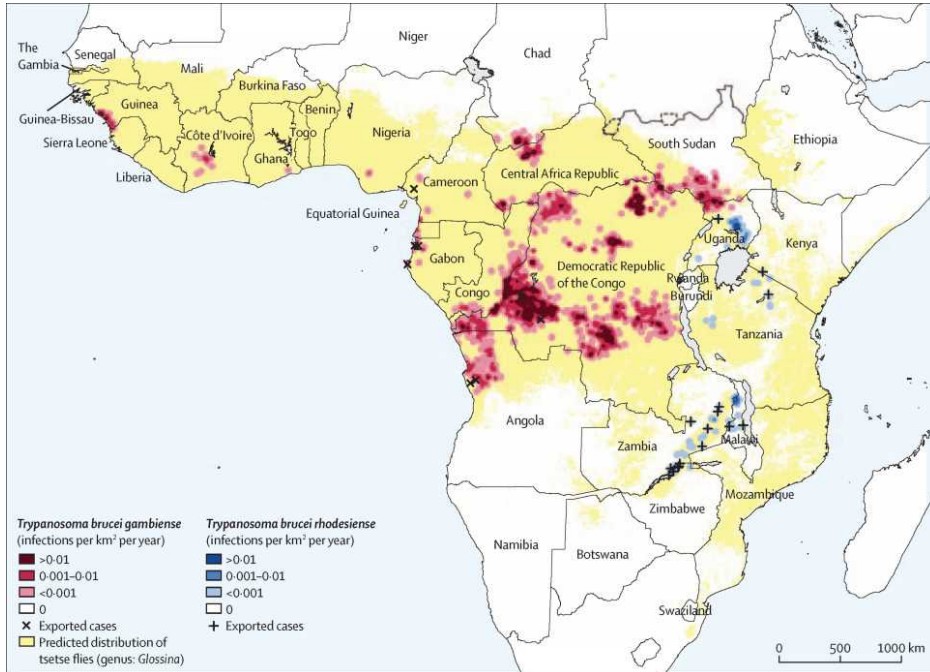
> 300万頭/年の牛の死

> 10億US\$/年の牛の経済被害

> 3,500万ドーズ/年の投薬

> 50億US\$/年の土地利用機会喪失

(by FAO)



(Büscher et al., 2010)

黄色：ツェツェバエ（媒介昆虫）の生息域=感染リスクのある地域
赤・青：ヒトアフリカトリパノソーマ症発生地点

被害推計 (その他の動物トリパノソーマ症の例) :

• *T. evansi* : **最も被害の大きい家畜疾病**@フィリピン

(Manuel, 1998)

• *T. vivax*: **アウトブレイクで1.6億US\$の被害**@ブラジル・ボ
リビアパンタナール地方

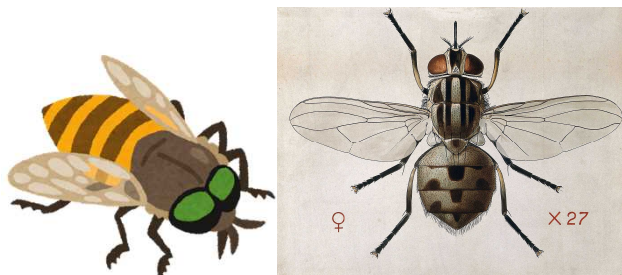
(Sedil et al., 1999)

トリパノソーマ症対策の問題点



ワクチンがない

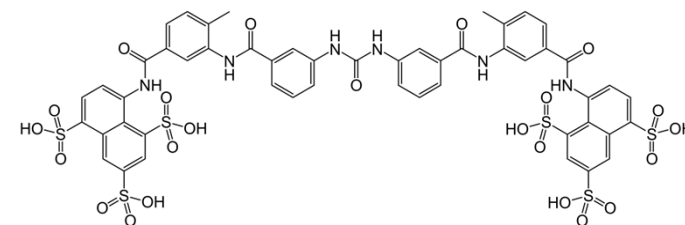
抗原変異



(from Wikipedia)

困難なベクター制御

広大な生息域、多様な種



(from Wikipedia)

問題点の多い既存薬

投薬ルート、副作用、薬剤耐性
製薬会社の低い開発意欲

農村部でも簡便に投薬可能な新規治療薬の開発が求められている！！

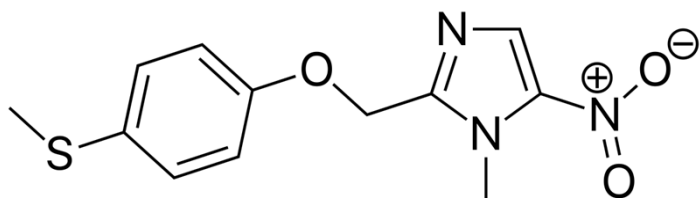
トリパノソーマ症治療薬の開発トレンド：経口治療薬

既存のトリパノソーマ症治療薬

- 入院、注射での治療が必須
- 医療インフラが未整備な地域での治療が困難

フェキシニダゾール

- 初のHAT経口治療薬
- Tbg HATの第1, 2期両方に有効
- 欧州医薬品庁が2018年に認可

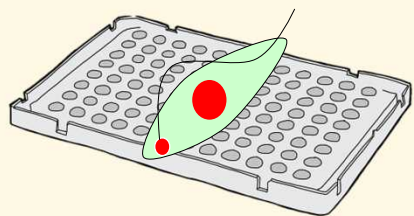


	Stage 1 (n=189)		Early stage 2 (n=41)		Total (n=230)	
	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI
Response to treatment at 12 months	186 (98%)	95.4-99.7	41 (100%)	91.4-100.0	227 (99%)	96.2-99.7
Did not respond to treatment at 12 months	3 (2%)	0.3-4.6	0	0-8.6	3 (1%)	0.3-3.8
Response to treatment at 18 months	185 (98%)	94.7-99.4	40 (98%)	87.1-99.9	225 (98%)	95.0-99.3
Did not respond to treatment at 18 months	4 (2%)	0.6-5.3	1 (2%)	0.1-12.9	5 (2%)	0.7-5.0

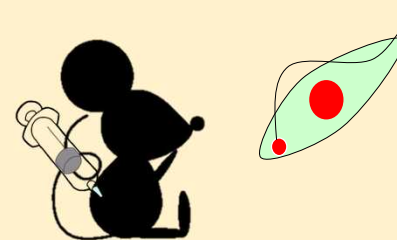
ITT=intention to treat.

Table 2: Success rate at 12 months and 18 months (ITT population)

研究方法

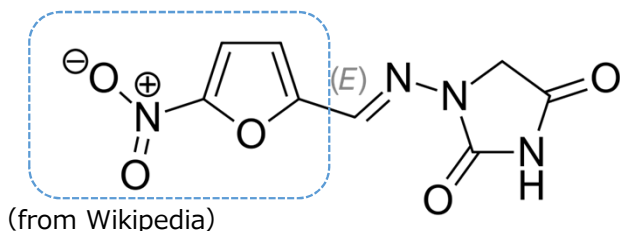


***in vitro*培養系での**
抗トリパノソーマ活性評価
各種トリパノソーマ
スクリーニング
50%発育阻害濃度 (IC₅₀) 算出
構造活性相関解析



マウス感染モデルでの薬効評価
トリパノソーマ
経口投与による治療効果の検証
血中原虫濃度、生存日数、生死
病理学的評価

5'-ニトロフラン誘導体の抗トリパノソーマ構造活性相関

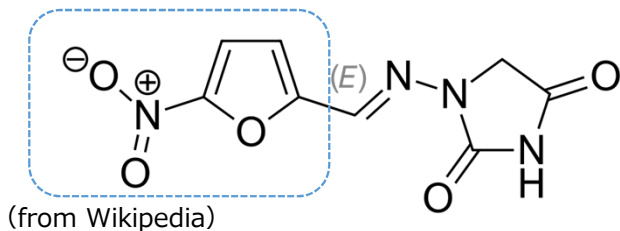


ニトロレダクターゼ代謝 → ラジカルによる抗トリパノソーマ活性
20種類の5'-ニトロフラン誘導体の抗トリパノソーマ活性評価

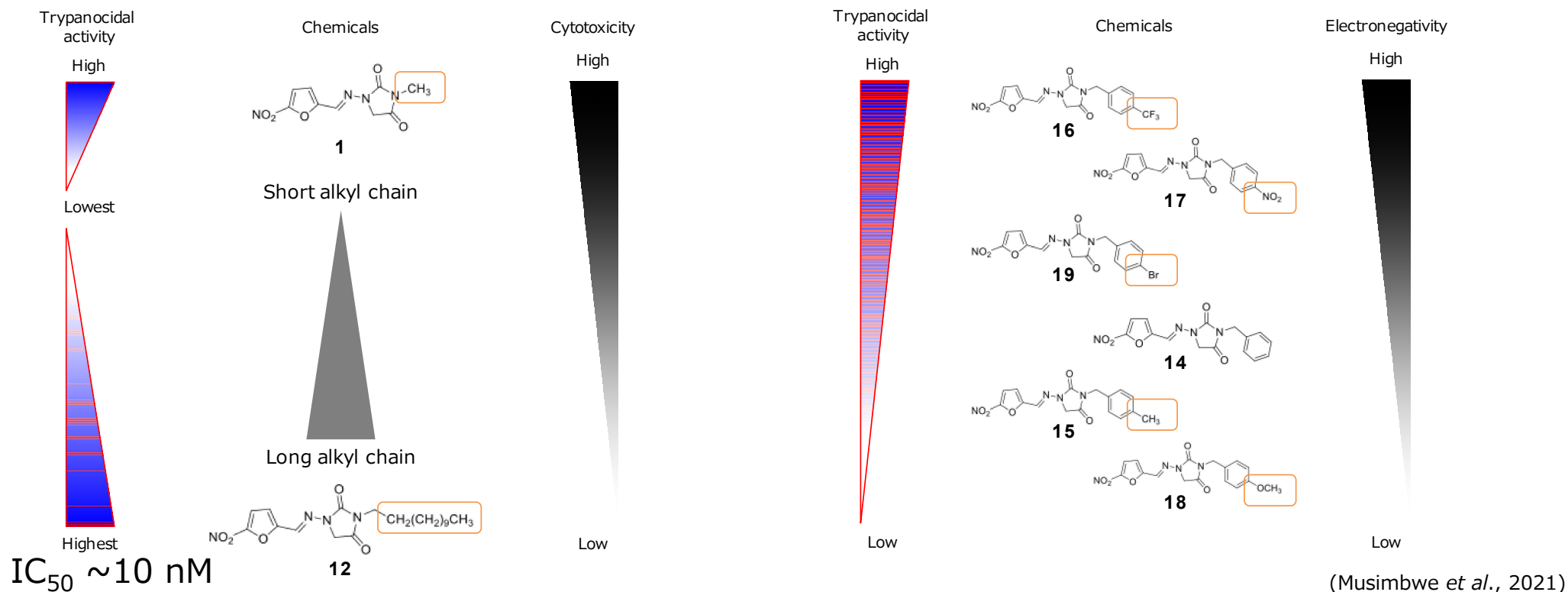
ID	N ^a	clogP ^b	Trypanocidal Activity IC ₅₀ ± SD (μM) ^c						Cytotoxicity IC ₅₀ ± SD (μM) ^c	Selectivity Index (IC ₅₀ of Trypanosomes/IC ₅₀ of MDBK) ^d					
			Tbb GUTat3.1	Tbg IL1922	Tbr IL1501	Tbr Chirundu	Tc IL3000	Tev Tansui		MDBK	Tbb GUTat3.1	Tbg IL1922	Tbr IL1501	Tbr Chirundu	Tc IL3000
1	1	-0.04	3.61 ± 0.40	3.60 ± 0.26	7.02 ± 0.094	0.73 ± 0.17	0.19 ± 0.076	1.61 ± 0.098	65.21 ± 12.78	18	18	9	89	342	41
2	2	0.36	10.81 ± 4.84	11.31 ± 4.80	11.40 ± 5.24	0.51 ± 0.25	0.42 ± 0.16	5.39 ± 0.53	44.79 ± 1.69	4	4	4	87	108	8
3	3	0.88	14.13 ± 0.34	14.73 ± 1.32	14.02 ± 1.42	0.81 ± 0.24	0.33 ± 0.18	6.53 ± 0.61	39.29 ± 1.09	3	3	3	49	120	6
4	4	1.33	33.29 ± 24.29	17.25 ± 2.23	32.74 ± 0.82	1.38 ± 0.34	0.31 ± 0.20	7.89 ± 0.53	35.78 ± 3.49	1	2	1	26	117	5
5	5	1.77	4.24 ± 1.99	3.42 ± 1.47	5.69 ± 1.66	NA	0.35 ± 0.15	5.44 ± 0.17	39.07 ± 5.86	9	11	7	NA	112	7
6	6	2.22	5.76 ± 4.01	2.59 ± 0.28	2.61 ± 0.12	0.17 ± 0.11	0.08 ± 0.047	3.76 ± 0.47	25.18 ± 3.52	4	10	10	146	321	7
7	7	2.66	2.06 ± 0.75	1.99 ± 0.75	1.45 ± 0.86	0.056 ± 0.026	0.040 ± 0.011	1.02 ± 0.10	92.28 ± 6.52	45	46	64	1654	2323	90
8	8	3.10	1.89 ± 0.69	1.40 ± 0.73	1.38 ± 0.82	0.039 ± 0.0084	0.030 ± 0.0050	0.81 ± 0.082	84.74 ± 8.99	45	61	62	2195	2809	105
9	9	3.55	0.57 ± 0.22	0.44 ± 0.17	0.60 ± 0.54	0.017 ± 0.0067	0.010 ± 0.0035	0.27 ± 0.025	251.18 ± 58.27	443	567	420	14,645	25,639	918
10	10	3.99	0.65 ± 0.56	0.62 ± 0.70	0.61 ± 0.06	0.017 ± 0.0044	0.011 ± 0.0044	0.28 ± 0.025	110.45 ± 14.38	170	177	180	6645	10,502	402
11	11	4.44	0.33 ± 0.12	0.33 ± 0.12	0.24 ± 0.13	0.021 ± 0.0094	0.011 ± 0.0035	0.16 ± 0.014	>254.81	764	771	1052	11,933	21,978	1602
12	12	4.88	0.34 ± 0.12	0.23 ± 0.13	0.26 ± 0.11	0.031 ± 0.011	0.012 ± 0.0045	0.20 ± 0.017	>246.02	715	1095	934	7937	21,322	1253
13		2.46	7.29 ± 3.16	4.83 ± 3.22	5.90 ± 3.75	0.14 ± 0.067	0.14 ± 0.030	3.11 ± 0.37	>280.64	39	58	48	2,041	2058	90
14		1.73	2.88 ± 0.26	2.34 ± 0.64	2.83 ± 0.61	0.27 ± 0.12	0.18 ± 0.017	1.26 ± 0.10	>304.62	106	130	108	1142	1702	241
15		2.24	8.24 ± 3.11	2.89 ± 0.51	6.10 ± 0.047	0.15 ± 0.068	0.13 ± 0.044	4.23 ± 0.40	34.28 ± 11.5	4	12	6	231	271	8
16		2.60	0.52 ± 0.081	0.61 ± 0.26	0.96 ± 0.0087	0.02 ± 0.012	0.02 ± 0.073	0.44 ± 0.046	56.62 ± 40.76	108	93	59	3121	3802	128
17		1.67	1.07 ± 0.74	1.05 ± 0.70	0.50 ± 0.012	0.04 ± 0.094	0.04 ± 0.017	0.61 ± 0.050	20.10 ± 1.02	19	19	45	497	469	33
18		1.57	9.91 ± 0.092	9.78 ± 0.31	10.14 ± 0.62	0.33 ± 0.22	0.14 ± 0.030	2.40 ± 0.19	80.09 ± 36.89	8	8	8	244	585	33
19		2.50	2.13 ± 0.23	2.04 ± 0.091	2.47 ± 0.69	0.041 ± 0.025	0.049 ± 0.033	1.15 ± 0.11	28.74 ± 5.69	14	14	12	700	587	25

(Musimbwe *et al.*, 2021)

5'-ニトロフラン誘導体の抗トリパノソーマ構造活性相関

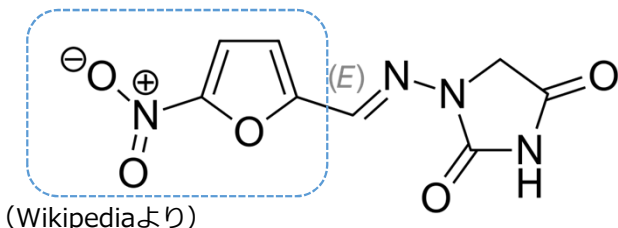


ニトロレダクターゼ代謝 → ラジカルによる抗トリパノソーマ活性
20種類の5'-ニトロフラン誘導体の抗トリパノソーマ活性評価



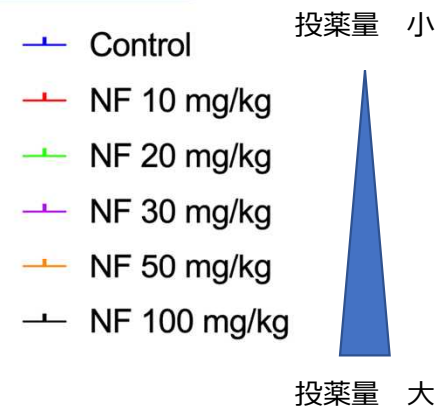
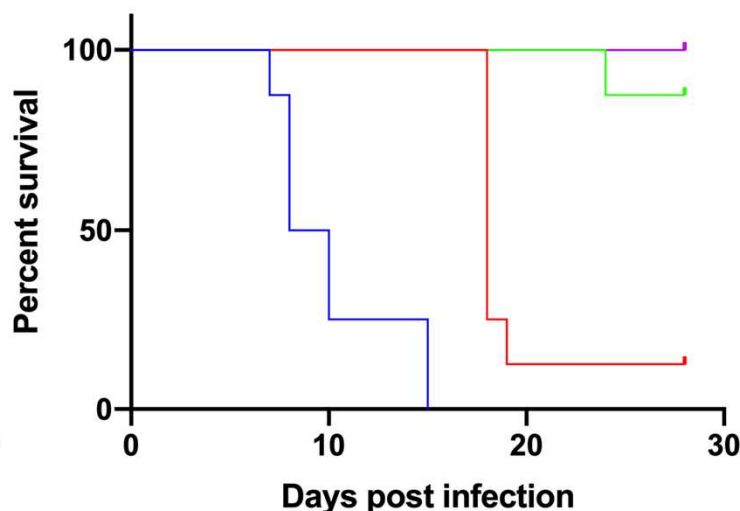
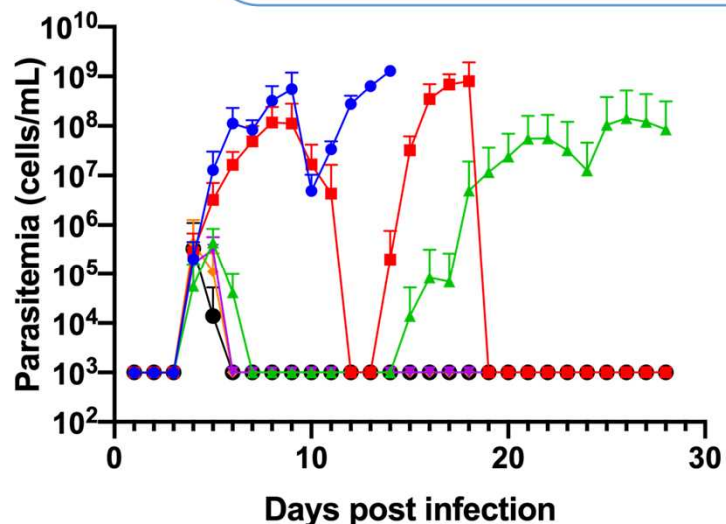
ニトロフラントインをシードとした抗トリパノソーマ化合物のさらなる合成と解析
(東北医科薬科大、NorthWest Univ. (南ア) との共同研究)

ニトロフラントインの経口投与によるトリパノソーマ症治療効果



ニトロフラントイン: 尿路感染症に用いられる抗生物質

ニトロフラントインのトリパノソーマ症経口治療効果の評価

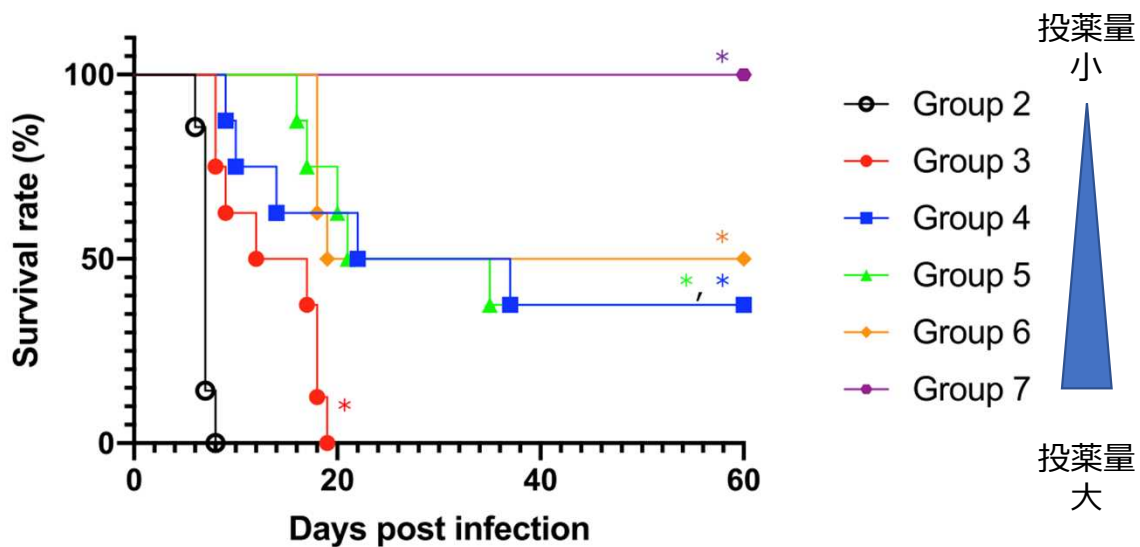


(Suganuma et al., 2022)

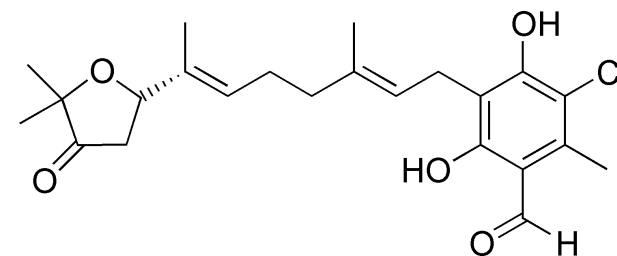
ニトロフラントインのトリパノソーマ症経口治療薬としての可能性

(NorthWest Univ. (南ア) との共同研究)

飼料に添加できるトリパノソーマ症予防薬



(Yamazaki *et al.*, 2023)



アスコフラノン

糸状菌代謝産物

培養により大量調整可能

精製物の経口投与による治療効果

乾燥菌体の経口投与による予防効果

家畜への群投与を見据え、経口投薬・安価な化合物に焦点を絞った薬効評価



動物を対象としたトリパノソーマ症制御による

流行国の家畜生産性向上、経済発展の一助に

今後の展望

構造活性相関をもとに、

より活性と安全性が高い化合物群の合成と評価



*in vitro*試験 & マウス試験から、

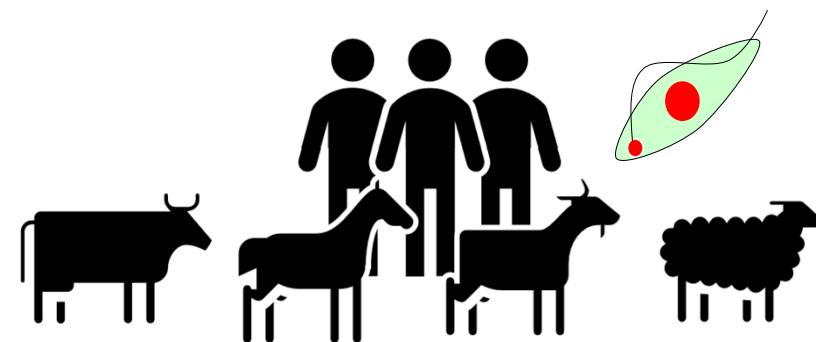
臨床適用対象である大動物（およびヒト）への治験実施



臨床適用により、

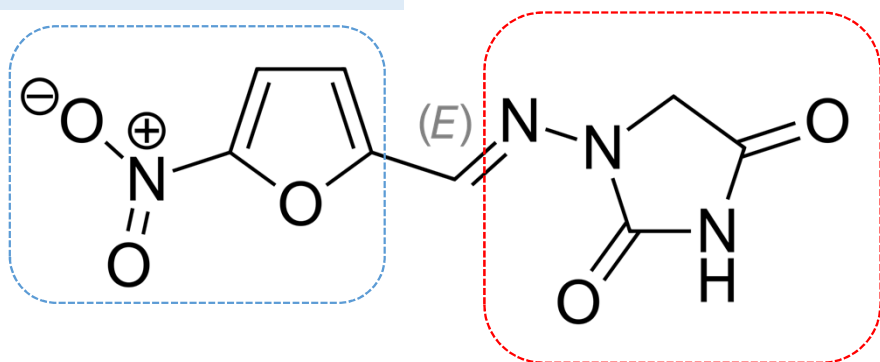
トリパノソーマ症の制圧

→ 流行国の家畜生産性向上、経済発展の一助に



実用化に向けた課題

5'-ニトロフラン
抗トリパノソーマ活性部位



代謝産物による

発癌性のリスク → **家畜への投薬が禁止**

特に家畜への投薬のためには、

構造活性相関を参考に、**より安全性の高い化合物の合成**

有効な治療薬に乏しい、

第二期（中枢神経感染期）での薬効を示すために、**血液脳関門通過性の評価**

企業への期待

抗トリパノソーマ化合物の探索のための、**化合物ライブラリー提供**

特に動物薬開発のために、**より安全性の高い化合物の合成**

家畜群への一斉投薬のため、**家畜飼料添加物としての化合物利用**

候補化合物の臨床適用に向けた、**投薬対象動物（ヒト含む）試験の支援**

本技術に関する知的財産権

発明の名称：**経口投与可能なトリパノソーマ病治療剤**

出願番号：**特願2022-012338**

出願人：**北海道国立大学機構**

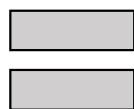
発明者：**菅沼 啓輔**

産学連携の経歴

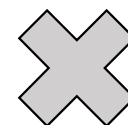
研究テーマ：

吸血節足動物によって媒介される**トリパノソーマ症**などの制御に関する研究

感染・発症のリスク



病原体の数



感染の頻度

トリパノソーマ症の現状把握

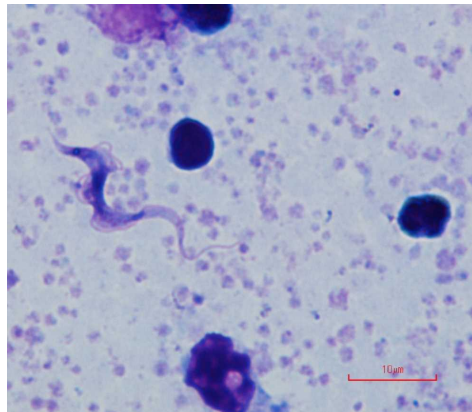
=疫学調査

病原体数の制御

=治療・予防薬の開発研究

媒介者の制御

=生態学・忌避剤開発研究



産学連携の経歴

研究テーマ：

吸血節足動物によって媒介される**トリパノソーマ症**などの制御に関する研究

企業との共同研究実績

トリパノソーマ症治療・予防薬に関する共同研究 2件

媒介吸血節足動物の制御に関する共同研究 1件

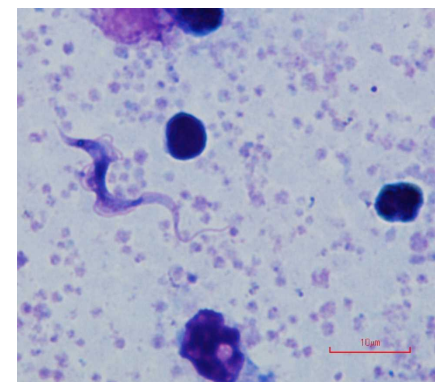
特許出願

本件を含め全4件

共同研究に関する研究助成金の獲得

トリパノソーマ症治療・予防薬に関する研究課題 7件

媒介吸血節足動物の制御に関する課題研究 3件



化合物ライブラリーの活性評価
実験動物、家畜動物での薬物動態、薬効評価

吸血昆虫制御に関する研究

など、共同研究のご提案・ご相談をお待ちしております！

帯広畜産大学 グローバルアグロメディシン研究センター

助教 菅沼啓輔

(k.suganuma@obihiro.ac.jp)

お問合せ先

帯広畜産大学

産学連携センター 嘉屋 元博

TEL 0155-49-5829

FAX 0155-49-5775

e-mail chizai@obihiro.ac.jp