

講演番号：3C15a08

講演日時：3月19日 11:15～ C校舎 15会場

糸状菌代謝産物 ovalicin は赤痢アメーバ症肝膿瘍モデルハムスターに対して治療効果を示す
Ovalicin, a fungal metabolite, is effective against a hamster amoebic liver abscess model.

○森 美穂子^{1,2}、中野 由美子³、柘植 聡志^{1,2}、大村 智²、塩見 和朗^{1,2}、野崎 智義^{3,4} (1北里大院感染制御、²北里生命研、³感染研、⁴筑波大院生命環境)

○Mihoko MORI^{1,2}, Yumiko NAKANO³, Satoshi TSUGE^{1,2}, Satoshi OMURA², Kazuro SHIOMI^{1,2}, Tomoyoshi NOZAKI^{3,4} (1Kitasato Univ., ²Kitasato Institute for Life Sciences, ³NIID, ⁴Tsukuba Univ.)

【背景・目的】赤痢アメーバ症は単細胞の寄生虫（原虫）である赤痢アメーバ (*Entamoeba histolytica*) が腸管に寄生して起こる下痢症である。赤痢アメーバが肝臓、肺、脳へ移行して膿瘍を形成し、重症化するケースもある。発展途上国を中心に罹患者は 5,000 万人、死者は原虫症の中ではマラリアに次いで多く、年 10 万人と推定されている。日本でも感染症法により届出が必要な寄生虫症であり、近年報告数が増加している。赤痢アメーバ症の治療には抗菌・抗原虫薬であるメトロニダゾールが用いられているが、耐性を持つ赤痢アメーバの出現、催奇形性などの副作用があること、感染に関与するシスト状態の赤痢アメーバには効果がないこと等のため、新しい治療薬が求められている。

我々は新たな赤痢アメーバ症治療薬のシーズ化合物を微生物二次代謝産物より探索している。約 7,000 種の放線菌培養液および糸状菌培養液から、赤痢アメーバ原虫に対し殺原虫活性を示した *Penicillium* 属糸状菌培養液と *Metarhizium* 属糸状菌培養液を選択し、前者から血管新生阻害活性を持つことで知られる fumagillin、後者からその類縁化合物 ovalicin を殺原虫化合物として単離した（2016 年度大会で報告）。Fumagillin は抗微孢子虫症治療薬として使用されており、抗赤痢アメーバ活性も既に報告されているが、ovalicin の抗赤痢アメーバ活性は初の知見であった。

我々の測定結果では、*in vitro* において ovalicin の方がより低濃度で抗赤痢アメーバ活性を示し、ヒト正常細胞に対する細胞毒性との選択性が見られたため、ovalicin は創薬シーズとして大きな可能性を持つ化合物だと考えられた。そのため肝膿瘍モデルハムスターを用い、ovalicin の *in vivo* での活性を調べた。

【方法】Fumagillin は市販のものを購入し使用した。Ovalicin は *Metarhizium* 属糸状菌 FKI-6809 株を培養し、培養液を酢酸エチル抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取 HPLC で精製して得た。それぞれ DMSO で溶解し、ハムスターに皮下または経口により投与した。ハムスターは赤痢アメーバの栄養型を注射して感染させ、感染 24 時間後から化合物を投与し、感染 6 日後に肝膿瘍の状態を確認した。

【結果】Fumagillin は 5 mg/kg で皮下投与、経口投与のいずれでも治療効果は見られなかった。Ovalicin は経口投与では治療効果は全く見られなかったが、皮下投与では既存薬メトロニダゾール 10 mg/kg（経口投与）に匹敵する治療効果を 1 mg/kg で示した。この結果から ovalicin は赤痢アメーバ症治療薬シーズとして展開する価値のある化合物であると考えられた。

Entamoeba histolytica, ovalicin, amoebic liver abscess