

# 天然物化学から熱帯感染症治療の未来への挑戦 ～リーシュマニア症治療薬シーズ獲得を目指して～

東京理科大学 薬学部 薬学科 講師 やすもと 安元 かなみ 加奈未

## 1. はじめに

くすりの始まりは、古来より私たちの身近にあった薬用植物だと考えられています。実際に、私たちは現在も数多くの天然由来成分そのもの、またはそれを基に創製された医薬品を利用しています。代表的なものでは、非ステロイド性抗炎症薬に代表されるアセチルサリチル酸（セイヨウシロヤナギ由来）や、抗腫瘍薬のタキソール（イチイ）や抗がん剤ビンクリスチン（ニチニチソウ）、抗悪性腫瘍剤エリブリン（クロイソカイメン）などがあります。また、がんの疼痛治療に用いるモルヒネ（アヘン由来）や気管支拡張薬のエフェドリン（マオウ由来）は麻薬やその原料としての顔を持ち、まさに薬と毒は紙一重であると言えるでしょう。大村智先生が放線菌が創り出す抗寄生虫薬のイベルメクチンを発見し、2015年にノーベル医学・生理学賞を受賞されたことは記憶に新しいと思います。

これまで数多くの生理活性物質が天然資源から見出发見されてきましたが、上記のような医薬品になったものはほんの一握りです。しかし、天然資源から未だに見つかっていない成分も多く存在しますし、見つかっている化合物についても全ての生理活性が調べられているわけではありません。当研究室では、植物や海洋生物が創り出す二次代謝産物\*を数百～数千の化合物から取り出し、その顔ともいえる化学構造を明らかにし、生物活性を見出す「天然物化学」という学問分野を中心に研究を行っています。生物活性のターゲットは熱帯感染症リーシュマニア症を引き起こすリーシュマニア原虫 (*L. major*) です。天然資源から熱帯感染症リーシュマニア症の治療薬の“種”を見出すべく、取り組んでいる研究についてご紹介します。

\*成長や生殖といった根本的な生命活動には必須ではないが、生存競争に影響すると考えられる低分子化合物のこと。

## 2. リーシュマニア症とは

リーシュマニア症という感染症をご存じでしょうか。リーシュマニア症は、吸血性昆虫であるサシチョウバ

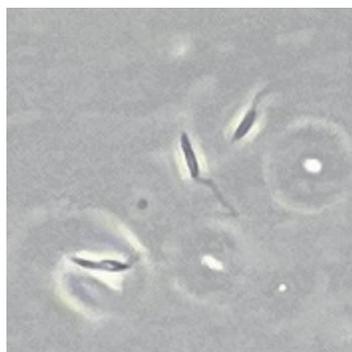
エを介して伝播するトリパノソーマ科リーシュマニア原虫による人畜共通感染症です。世界保健機関 (WHO) が定めた「人類が制圧しなければならない熱帯病」としている 21 の疾患の中のひとつであり、「顧みられない病気 (Neglected Tropical Diseases; NTDs)」と呼ばれて治療薬の開発が遅れています。NTDs は、主に熱帯地域において低所得国の貧しいコミュニティに影響を与える一連の感染症を指しており、リーシュマニア症のほかにシャーガス病、トリパノソーマ症 (アフリカ睡眠病)、フィラリア症、ハンセン病、デング熱などが含まれます<sup>1)</sup>。これらの病気は、予防、診断、治療が十分に行われていないことが多く、感染者は健康問題に長期間苦しんでいます。これらの病気は貧困のサイクルを加速し、教育や就労の機会が制限されることで経済発展にも悪影響を及ぼし、また個々の生活の質を大きく低下させる要因ともなっています。世界保健機関 (WHO) をはじめとする国際的な保健組織は、NTDs の根絶を目指して感染拡大の防止、効果的な治療法の普及、予防策の実施に努めており、持続可能な開発目標 (SDGs) にも掲げられています。これらの病気に対する世界的な認識を高め、必要なリソースを確保するための取り組みも強化されていますが、現実的な解決には未だに至っていません。

マラリアは日本でもよく知られた熱帯感染症ですが、リーシュマニア症は日本には現存しない病気であるため、知っている人は多くないでしょう。しかし、リーシュマニア症は、全世界で 1200 万人以上がこの病気に感染していると推定されていますが、熱帯の多くの地域では、患者に治療薬が行き届いていないのが現状です。日本での認知度が低くとも、大きな問題を抱えている世界規模の疾患であり、国を超えて解決すべき課題です。

## 3. リーシュマニア症の感染サイクルと 3つの病態

リーシュマニア症は人畜共通感染症で、媒介するサシチョウバエが哺乳類を吸血する際、ハエの消化器官

内に存在するリーシュマニア原虫（昆虫寄生型【図1】）が哺乳類の体内（マクロファージ）に侵入し、細胞内寄生型へと形態を変化させた後に増殖し感染します。さらに感染した哺乳類の血液を他のサシチョウバエが吸血し、感染が広がっていきます。リーシュマニア症には、皮膚型【図2】、粘膜皮膚型、内臓型の三つの病態に分類され、それぞれ異なる種類のリーシュマニア原虫によって引き起こされます。媒介昆虫や原虫種の多様さからワクチン開発は困難で、化学療法による治療が期待されています。



【図1】リーシュマニア原虫 (*Leishmania major*) 昆虫寄生体（長さ およそ10~20μm）



【図2】ペルーの皮膚型リーシュマニア症患者（Dr. Rufo Abelardo Tejada Valencia より提供）

#### 4. リーシュマニア症の治療薬

リーシュマニア症の現行治療薬には、五価アンチモン製剤が最も広く使用されていますが、これらは副作用が強く、また、耐性が報告されている地域もあります。アンチモン製剤以外にも、抗真菌薬のアムホテリシンBやミルテホシンなどが使用されており、特にリポソーム型のアムホテリシンBは内臓型リーシュマニア症の治療に効果的で、副作用も比較的少ないため、重症患者に推奨される薬です。ミルテホシンは、内臓型リーシュマニア症に対して効果が認められていますが、妊婦への投与が禁忌など制限もあります。これらの薬剤は、治療の有効性や副作用のリスク、地域による耐性の差異、および医療施設に応じて選択されます。皮膚型や粘膜皮膚型についても同様の治療薬が選択されますが、内臓型に比べて致死性が低いため、患者は治療を放棄する傾向が見られます。しかしながら、社会的スティグマともいえる瘢痕は、患者のQOLを著しく低下させ、免疫系の乱れによりHIVなど他の感染症との重複感染も大きな問題となっています。

#### 5. くすりの“種（シーズ）”を見つけるために

リーシュマニア症は、副作用が少なく手の届く価格帯である治療薬の開発が急務です。当研究室では特に皮膚型リーシュマニア症の治療薬のシーズの探索研究を行っています。発症国の天然資源を中心に探索を進め、特に森林資源が豊富なミャンマー産の熱帯植物を研究の中心に行ってきました。これまでに5回ミャンマーを訪問し、現地政府の許可を得て山岳地帯での植物採取や、伝統薬店で伝統的な薬用植物を入手してきました。パンデミック以降、ミャンマーに入国する

ことは困難になり、発展途上国の遺伝資源を守るための名古屋議定書（ABS指針）の締結によって海外の遺伝資源を利用するにはこれまで以上に多くの手続きが必要となりましたが、今後もルールに則ってサンプリングを行う予定です。

#### 6. リーシュマニア症と紫雲膏

これまで沢山のリーシュマニア原虫に対する活性物質が報告されていますが、その化学構造にはある類似性がありました。その類似性をヒントに生薬紫根（シコン）に含まれる薬用成分シコニンに着目しました。このシコニンについて調べたところ、リーシュマニア原虫に対して非常に有効であることを見出しました。そこでシコンを主薬とする軟膏剤漢方薬・紫雲膏を用いて、ペルーの共同研究者とともにパイロット的な臨床試験を行いました。約50名の皮膚型リーシュマニア症患者に対し、治療開始後1ヵ月で明確に修復された傷痕が約9割の患者で確認され、治療後の生検でも原虫は確認されませんでした。通常、自然治癒するまでに6ヵ月~1年ほど必要なところ、紫雲膏の使用により約1ヵ月に短縮できることが明らかになりました<sup>2,3)</sup>。また、長崎大学熱帯医学研究所が実施したエチオピアにおける紫雲膏を用いた臨床試験においても基礎データの提供による研究協力を行いました。

紫雲膏は大変優れた医薬品ですが、使用している生薬が東アジア産であるため、価格が高くなってしまいます。私たちは、シーズを見出したのちに紫雲膏のような効果的で簡便に使用できる軟膏の開発につなげていきたいと考えています。

#### 7. くすりの種の見つけ方

有効成分の探索研究の流れは、まず植物などのサンプルを粉碎後、メタノールなどの有機溶媒で温浸抽出

を繰り返し行い、有機溶媒を除去して抽出エキスを作製します。抽出エキスを濃度調整し、リーシュマニア原虫に作用させることで増殖抑制効果があるかを検討します。増殖抑制活性を示したサンプルについて大量抽出し (kg スケール)、そこから成分分離を行います。化学成分は、類似構造をもっている極性やどのような有機溶媒に溶けやすいか、微粉末に引き寄せられる性質など、物理的な性質が少しずつ異なります。これらの違いを利用して分離するのがクロマトグラフィーです。オープンカラムクロマトグラフィー、中圧分離装置、HPLC など充填剤の粒子径や圧力の異なるクロマトグラフィーを繰り返し行う事で、数千~数万種の化合物が含まれるエキスから化合物を単一にします。単離された化合物は、核磁気共鳴装置 (NMR) や質量分析装置 (MS) などの機器分析を駆使して化学構造を明らかにします。天然物の構造決定は、もちろん文献調査は行うのですが、予め化学構造がわかっているわけではないので、全く未知の状態から構造を組み立てる必要があります。これが、天然物化学研究の難しいところですが、パズルを解くような楽しさがあります。化学構造が決定した単離化合物については、リーシュマニア原虫に与える影響をより詳細に検討し、半致死濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出します。

## 8. 植物由来抗リーシュマニア活性物質

これまでビルマコクタン *Diospyros burmanica* やツルサイカチの一種である *Dalbergia cultrata* を始め、様々なミャンマー産森林資源から抗リーシュマニア活性物質を見出してきました。ミャンマー産サンプルは、ミャンマー連邦共和国環境保全及び森林省により提供または許可され収集されたものです。ビルマコクタンの材 (幹の部分) のメタノールエキスは、リーシュマニア原虫昆虫寄生体に対して非常に強い活性を示したため、各種クロマトグラフィーにより、活性成分の単離精製に着手しました。その結果、顕著な抗リーシュマニア活性を有する3種の新規化合物と9種の既知化合物を見出し、化学構造決定に至りました。得られた化合物について、再度リーシュマニア原虫を用いた抗リーシュマニア活性試験を行ったところ、3つの新規化合物は、既存の治療薬よりも非常に強い活性を有していることが分かりました。さらに細胞に対する選択性を検証するために宿主細胞モデルとしてマウスマクロファージ様細胞 RAW264.7 細胞に対する細胞毒性を調べた結果、大きな影響を与えないことが明らか

になりました<sup>4)</sup>。つまり、リーシュマニア原虫にのみ選択的に効果を示すということです。また、新規活性化合物が植物のどの部分に多く局在しているのかを明らかにしました。同様に、*Dalbergia cultrata* から1新規化合物を含む8種の活性化合物を報告しました<sup>5)</sup>。現在、原虫のどこに作用しているのかを明らかにするため、マクロファージの膜やトリパノソーマ科に特有の抗酸化物質に与える影響を検討しています。その他にも、現在までにマメ科、アオイ科、シソ科、ショウガ科、コショウ科などから活性物質を見出しており、順次学術論文にて報告する予定です。

## 9. 新たなフィールドを広げて

2022年度から琉球大学、宮崎大学、(一社) トロピカルテクノプラス、沖縄県工業技術センターと共に沖縄県のプロジェクトに参画しています。日本列島の中でも、亜熱帯海洋性気候を有する沖縄県は、植物、海洋資源共に豊富であり新たなシーズを期待できます。現在、植物だけでなく海洋生物からも、抗リーシュマニア活性物質の探索に取り組んでおり、非常に有望な化合物が多く見つかってきています。

## 10. おわりに

2020年、まさにパンデミックの最中に東京理科大学薬学部に着任し、研究室の立ち上げには苦労しましたが、幸いなことに優秀で元気な学生さんに恵まれ、体制を整えて現在まで引き続きシーズ探索を続けることができています。今後もWHOの提唱するThe Conservation of Medicinal Plants (薬用植物の持続可能な利用と保全に関する取り組み) を実証し、国際貢献に使命感を持ちながら、研究室一丸となって研究を行っていききたいと思います。

### 【参考文献】

- 1) [https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_1)
- 2) PCT/JP2005/13268 国際公開番号 WO2006/011394 A1
- 3) 淵野裕之ら、第52回天然有機化合物討論会 (静岡)、2010.9.
- 4) Mori-Yasumoto, K. *et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **20**, 5215-5219 (2012).
- 5) Mori-Yasumoto, K., *et al. Natural Product Research*, **35** (23), 4907-4915 (2021).

