

二国間交流事業 共同研究報告書

平成23年4月14日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 大阪大学・薬学研究科

職・氏名 教授・小林 資正
(ふりがな) こばやし もとまさ

1. 事業名 相手国(南アフリカ共和国)との共同研究 振興会対応機関 (NRF)

2. 研究課題名 多剤耐性結核菌に有効な海洋天然物の探索

3. 全採用期間

平成21年4月1日 ~ 平成23年3月31日 (2年 ヶ月)

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 5,000千円

初年度経費 2,500千円、 2年度経費 2,500千円、 3年度経費 0千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 0千円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
こばやし もとまさ 小林 資正	大阪大学薬学研究科・教授	研究総括
あらい まさよし 荒井 雅吉	大阪大学薬学研究科・助教	評価系の構築、活性物質の作用メカニズム 解析
ことく なおゆき 古徳 直之	大阪大学薬学研究科・助教	活性物質の合成研究
いしだ しゅんすけ 石田 俊介	大阪大学薬学研究科・研究生	活性物質の単離と化学構造の解析
やまの よし 山野 喜	大阪大学薬学研究科・大学院生	活性物質の単離と化学構造の解析

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 University of KwaZulu Natal・Professor・Prashini Moodley

(3) 相手国参加者（代表者の氏名の前に○印を付すこと）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
○ Prashini Moodley,	University of KwaZulu Natal・ 教授（南アフリカ）	研究総括
Willem Sturm,	University of KwaZulu Natal・ 教授（南アフリカ）	臨床分離株の分離と性状解析
Stephanus Johannes Botha,	University of KwaZulu Natal・ 教授（南アフリカ）	活性評価系の導入と臨床分離株を利用する 活性評価
Salona Moodley,	University of KwaZulu Natal・ 大学院生（南アフリカ）	臨床分離株を利用する活性評価
Fortunate Lindo Ndladla,	University of KwaZulu Natal・ 大学院生（南アフリカ）	臨床分離株の分離
Karnishree Govender,	University of KwaZulu Natal・ 大学院生（南アフリカ）	臨床分離株の性状解析
Jean-Pierre Joubert,	University of KwaZulu Natal・ 大学院生（南アフリカ）	臨床分離株を利用する活性評価
Yushir Rugnath Maharaj	University of KwaZulu Natal・ 大学院生（南アフリカ）	臨床分離株を利用する活性評価

6. 研究概要（研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

本研究課題は、現在もなお年間約200万人の死者数を有し、多剤耐性菌の出現が大きな社会問題となっている結核症に対する新規医薬シーズの創薬研究を、日本-南アフリカ共和国間で共同研究体制を構築し、実施するものである。

共同研究実施期間、日本側研究グループは独自に保有する海綿等の底生海洋生物の抽出エキスをライブラリーおよび海洋微生物の培養物ライブラリーを探索源として、特に潜在性結核菌に有効な抗菌物質を探索するスクリーニング系を用いて、活性物質の単離精製、化学構造の解析、見出した化合物の作用メカニズム解析を実施した。南アフリカ側研究グループは、日本側研究グループが見出した活性物質の医薬シーズとしての有用性を検証することを目的に、結核を発症した患者からの結核菌の分離、保存を行うと共に、既存の抗結核剤に対する薬剤感受性試験、遺伝子変異解析などの微生物学的観点からの検討を実施後、多剤耐性結核菌（MDR-TB）や超多剤耐性結核菌（XDR-TB）を含む、各種臨床分離株に対する見出した化合物の活性試験を行った。また本交流事業の間、日本側研究グループは、潜在性結核菌に対する抗菌活性試験法の技術指導、天然薬物資源からの活性天然物の単離精製、化学構造の解析や作用メカニズムの解析方法についての指導を行った。一方、南アフリカ研究グループは、南アフリカ国内、特に結核の罹患、発症率が高い KwaZulu Natal 地区での疫学調査、分離した臨床分離株の解析結果を日本側研究グループに供与した。さらに University of KwaZulu Natal 医学部附属病院や周辺地域での HIV や結核感染に対する予防治療体制に関しても説明して頂く機会を設けた。これら研究の遂行および情報、技術や人的交流により、結核症に対する新規医薬シーズ創製のための、両国間の基本的な共同研究体制が構築できた。

また本共同研究を実施することにより、日本側研究グループは、海洋由来真菌が産生する trichoderin 類と命名した3種類の新規化合物を発見した。そしてその作用が、結核菌の ATP 合成酵素を阻害することに起因することを明らかにした。また、すでに見出していた海綿由来の halicyclamine A についても、その標的分子が、結核菌に存在する機能未知のタンパク質 DedA であることを強く示唆する知見を得た。さらに現在、海綿の抽出エキスから新規な化学構造を有する活性物質を見出しており、さらなる検討を進めている。一方、南アフリカ側研究グループは、結核を発症した患者から50検体以上の臨床分離株を分離、保存した。またこれらに対して、既存の抗結核剤に対する感受性試験、遺伝子変異解析などの性状解析を実施した結果、半数以上が MDR-TB または XDR-TB の薬剤耐性結核菌であるという知見を得た。そして、日本側研究グループが見出した化合物の効果を、分離した MDR-TB や XDR-TB を含む各種臨床分離株で測定した。その結果、見出した化合物はいずれも MDR-TB や XDR-TB にも有効であることを明らかにした。現在これら化合物の臨床分離株に対する作用様式について、継続して検討を行っている。

見出した活性物質は、MDR-TB や XDR-TB を含む各種臨床分離株に対しても有効であることから、結核症に対する新規医薬シーズとして期待される。このことから、本交流事業で得られた研究成果の社会的意義と貢献度は非常に大きいと考える。