

マラリア治療薬等の開発を指向した *Morinda morindoides* からの活性成分の探索

SATテクノロジー・ショーケース2023

■ はじめに

マラリア (Malaria) は、蚊によって媒介される原虫性の感染症であり、人類に大きな健康被害をもたらしている。年間約2億人以上が罹患し、40万人以上が犠牲となっており、その対策が強く求められている。これまでにマラリアワクチンの開発が精力的に行われてきたが有効なワクチンはない。また、既存の抗マラリア薬に対する耐性マラリアが報告されており、新規マラリア治療薬のさらなる開発が求められている。

本研究では、コンゴ民主共和国で抗マラリア薬として伝統的に用いられているアカネ科の *Morinda morindoides* (Baker) Milne-Redh. (現地名 Nkongo bololo) に着目した。本植物の葉部はアフリカ諸国において伝統的に感染症 (腸内寄生虫、アメーバ症、マラリア)、発熱などの治療に用いられている。これまでの研究により葉部の抽出物は、抗原虫、止瀉作用、細胞毒性などを示すこと、およびフラボノイド、イリドイドなどの化合物を含むことが報告されている。特にフェニルプロパノイド縮合型イリドイド配糖体には抗マラリア作用が報告されていることから、*M. morindoides* の葉部から、抗マラリア薬として有効でありかつ安全なエキスを開発することができれば、現地のマラリア患者の治療に大きく貢献できるものと考えた。そこで本研究では、将来的に *M. morindoides* のエキスを製剤の品質管理指標の確立を目指して、葉部抽出物からの抗マラリア活性成分を同定することを目的として研究を行った。

■ 活動内容

1. 抗マラリア活性を指標とした成分の探索

抗マラリア活性は熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* のクロロキン/メフロキン感受性 (3D7) および耐性 (Dd2) 株を用いて評価し、あわせてマウス脳由来 AMB細胞に対する細胞毒性を評価した。

2. 抗マラリア活性評価

単離した化合物1-29 (Figure 1) について3D7 株に対する抗マラリア活性を評価した (Table 1)。化合物3、4は強い抗マラリア活性を示し、IC₅₀値はそれぞれ0.96および0.80 μMであった。

3. 抗トリパノソーマ活性評価

化合物3については動物トリパノソーマを引き起こす *Trypanosoma brucei brucei* のGUTat 3.1株に対する抗

トリパノソーマ活性が報告されており、類似する骨格をもつ上記化合物についても同様の活性が期待された。そこで、ヒトリパノソーマ症の一種であるシャーガス病を引き起こす *T. cruzi* Tulahuén 株に対する1-29の抗トリパノソーマ活性を評価した (Table 2)。3と4は、IC₅₀が4.67および5.70 μMで強い抗トリパノソーマ活性を示した。

以上の結果、1-5はマラリアに対して、また3、4はトリパノソーマに対する治療薬開発の有望なリード化合物となりうることを示した。一方で、マラリア治療用のエキスを製剤を開発するためには、*M. morindoides* 葉部中の1-5の含有量に基づいた品質管理が必要なことを示唆した。

Table 1. Anti-malarial activities of the isolated compounds

Compound	IC ₅₀ (μM) ^a CM ⁺ sensitive 3D7	CC ₅₀ (μM) ^b AMB	SI ^c
1	40.9	>50	ND ^d
2	20.6	>50	ND ^d
3	0.96	1.02	1.06
4	0.80	0.88	1.10
5	24.2	>50	ND ^d
6-21	>50	>50	ND ^d
22-29	>10	>10	ND ^d
artesunate	0.0037	1.90	518.01
chloroquine	0.0118	>5	

CM⁺: chloroquine-mefloquine.
^a 50% inhibitory concentration against 3D7 strain.
^b 50% cytotoxic concentration using AMB cells.
^c selectivity index was obtained by dividing CC₅₀ value by IC₅₀ value.
^d not determined.

Table 2. Anti-trypanosomal activities of the isolated compounds

Compound	IC ₅₀ (μM) ^a	CC ₅₀ (μM) ^b	SI ^c
1-2, 5-21	>10	>10	ND ^d
3	4.67	2.76	0.56
4	5.70	3.22	0.57
22-29	>50	>50	ND ^d
benznidazole	2.73	>40	ND ^d

Values are the mean from two independent experiments performed in duplicate.
^a 50% inhibitory concentration against *T. cruzi* (trypomastigote and amastigote) Tulahuén strains.
^b 50% cytotoxic concentration against NBHM cells.
^c selectivity index (SI) = CC₅₀/IC₅₀.
^d not determined.

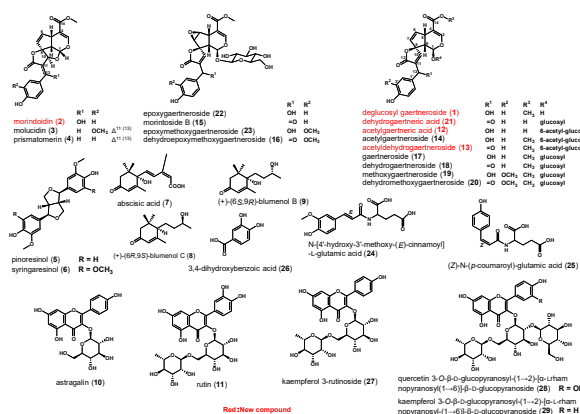


Figure 1. Structures of isolated compounds (1-29) from

代表発表者 YASINJAN HASHIM (ヤシンジャン ハシム)
 所属 生命工学領域 細胞分子工学研究部門
 最先端バイオ技術探求グループ
 問合せ先 〒135-0064 東京都江東区青海 2-4-7
 産業技術総合研究所
 TEL:03-3599-8305 FAX:03-3599-8494

■キーワード: (1) *Morinda morindoides*
 (2) 抗マラリア
 (3) フェニルプロパノイド縮合型イリドイド