

研究助成 2021 – 感染症領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	北海道国立大学機構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
氏 名	菅沼 啓輔
研 究 テーマ	アフリカトリパノソーマ症経口治療薬開発にむけた探索と検証

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

医療インフラに乏しいアフリカサブサハラ地域で蔓延しているトリパノソーマ症制御を目的とした経口薬の開発

【研究手法】

1. 共同研究者から提供された合成（特にニトロフラン系化合物群）及び天然物（特に微生物及び薬用植物）由来化合物ライブラリーの化合物を対象に、各種トリパノソーマ *in vitro* アッセイ系を用いて、抗トリパノソーマ活性評価を行なった。強い抗トリパノソーマ活性を認めた化合物については、50%発育阻害濃度の算出を行い、その結果をもとに構造活性相関からより強い抗トリパノソーマ活性化化合物を合成するための指標とした。
2. (1) で選択された化合物について、トリパノソーマ感染マウスモデルに対する経口投与による治療・予防効果を検証した。

【研究成果】

1. ニトロフラン系化合物の経口投与によるトリパノソーマ症治療効果

既存薬であるニトロフラン系の経口投与によるトリパノソーマ症治療効果が示され、また構造活性相関解析により、抗トリパノソーマ活性を向上させるための構造が明らかとなった。現在、より高い抗トリパノソーマ活性を有するニトロフラン系化合物を作出し更なる動物実験を行うため、共同研究者による合成と申請者による *in vitro* 評価を実施中である。

2. 糸状菌由来抗トリパノソーマ化合物（アスコフラン: AF）の経口投与によるトリパノソーマ症治療・予防効果

マウスにおいて AF の経口投与によるトリパノソーマ症治療効果が示された。またウシにおいても AF の筋肉内注射投与によるトリパノソーマ症治療効果が示された。さらに AF 産生糸状菌から精製した AF のみならず、乾熱滅菌した AF 産生糸状菌体そのものの経口投与によるトリパノソーマ症予防効果が示された。AF 産生糸状菌は大量にかつ比較的安価に調整可能であるため、現場のニーズに合致した動物用新規経口薬の開発が期待される。

【今後の展望】

本研究で見出されたトリパノソーマ症治療薬および予防薬として有望な化合物について、今後の臨床応用を見据えた薬物動態試験・治療効果の判定試験（おもに投薬対象と想定する大動物家畜を想定）を進める。その結果、特に対策の遅れている人獣共通トリパノソーマ症の新たな対策と流行地域における人々の QOL や家畜生産性の改善を通じた農業所得の向上につなげていきたい。

研究助成 2021 – 感染症領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	アフリカトリパノソーマ症経口治療薬開発にむけた探索と検証
氏	名	菅沼 啓輔

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
1	<u>Keisuke Suganuma</u> （筆頭著者）, Kennedy M. Mochabo, Judith K. Chemuliti, Kiyoshi Kita, Noboru Inoue, Shin-ichiro Kawazu, Ascofuranone (AF) antibiotic is a promising trypanocidal drug for nagana, <i>Onderstepoort Journal of Veterinary Research</i> , in press	
2	Helena D. Janse van Rensbrug, David D. N'Da, <u>Keisuke Suganuma</u> （責任著者）, In vitro and in vivo trypanocidal efficacy of nitrofuryl- and nitrothienylazines, <i>ACS Omega</i> , 8(45): 4388 – 4398, 2023, 査読有	
3	Ai Yamazaki, <u>Keisuke Suganuma</u> （筆頭・責任著者）, Yusuke Tanaka, Kenichi Watanabe, Shin-ichiro Kawazu, Kiyoshi Kita, Noboru Inoue, Efficacy of oral administration of ascofuranone with and without glycerol against <i>Trypanosoma congolense</i> , <i>Parasitology International</i> , 252: 108588, 2023, 査読有	
4	Helena D. Janse van Rensbrug, <u>Keisuke Suganuma</u> （責任著者）, David D. N'Da, In vitro trypanocidal activities and structure–activity relationships of ciprofloxacin analogs, <i>Molecular Diversity</i> , 2023, 査読有	
5	Aya Yoshimura, Rio Saeki, Ryusuke Nakada, Shota Tomimoto, Takahiro Jomori, <u>Keisuke Suganuma</u> , Toshiyuki Wakimoto, Membrane-Vesicle-Mediated interbacterial communication activates silent econdary metabolite production, <i>Angewandte Chemie International Edition</i> , e202307304, 2023, 査読有	
6	Anna Seetsi, David D. N'da, Nthatisi Molefe-Nyembe, <u>Keisuke Suganuma</u> , Tsepo Ramatla, Oriel Thekiso, In vitro anti-trypanosomal activity of synthetic nitrofurantoin-triazole hybrids against <i>Trypanosoma</i> species causing human African trypanosomosis, <i>Fundamental & Clinical Pharmacology</i> , 2023, 査読有	
7	Zhichao Wang, Ben-Yeddy Abel Chitama, <u>Keisuke Suganuma</u> , Yoshi Yamano, Sachiko Sugimoto, Susumu Kawakami, Osamu Kaneko, Hideaki Otsuka, Katsuyoshi Matsunami, Two new cytotoxic sesquiterpene-amino acid conjugates and a coumarin-glucoside from <i>Crossostephium chinense</i> , <i>Molecules</i> , 28(12): 4696, 2023, 査読有	
8	Stipan Nurbyek, Buyanmandakh Buyankhishig, <u>Keisuke Suganuma</u> , Yoshinobu Ishikawa, Mika Kutsuma, Marie Abe, Kenroh Sasaki, Bekh-Ochir Davaapurev, Javzan Batkhuu, Toshihiro Murata, Phytochemical investigation of <i>Scutellaria scordiifolia</i> and its trypanocidal activity, <i>Phytochemistry</i> , 209: 113615, 2023, 査読有	
9	Mahmoud Kandeel, <u>Keisuke Suganuma</u> , The broad-spectrum antitypanosomal inhibitory efficiency of the antimetabolite/anticancer drug raltitrexed, <i>Processes</i> , 10, 2158, 2022, 査読有	
10	Moitshepi Plaatjie, ThankGod Onyiche, Lesetja Legoabe, Tsepo Ramatla, Nthatisi Nyembe, <u>Keisuke Suganuma</u> , Oriel Thekiso, Medicinal plants as potential therapeutic agents for trypanosomosis: a systematic review, <i>Advances in Traditional Medicine</i> , 2022, 査読有	
11	<u>Keisuke Suganuma</u> （筆頭・責任著者）, David D N'Da, Ken-Ichi Watanabe, Yusuke Tanaka, Ehab Mossaad, Afraa Elata, Noboru Inoue, Shin-Ichiro Kawazu, Therapeutic efficacy of orally administered nitrofurantoin against animal African trypanosomosis caused by <i>Trypanosoma congolense</i> infection, <i>Pathogens</i> , 11(3): 331, 2022, 査読有	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023/9	第 69 回 日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会, Helena D. Janse van Rensburg, David D. N'Da, <u>Keisuke Suganuma</u> , <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> trypanocidal efficacy of nitrofuryl- and nitrothienylazines
2	2023/9	36 th general conference of the international scientific council for trypanosomiasis research and control, <u>Keisuke Suganuma</u> , Mochabo Kennedy Miyoro, Chemuliti Kusimba Judith, Kiyoshi Kita, Noboru Inoue, Shin-ichiro Kawazu, Ascofuranone (AF) antibiotic is a promising trypanocidal drug for nagana
3	2023/3	第 92 回日本寄生虫学会大会、 <u>菅沼 啓輔</u> 、山崎 藍、河津 信一郎、井上 昇、北 潔、 <i>Trypanosoma congolense</i> 感染マウスに対するアスコフランを用いた経口治療試験
4	2023/3	International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, <u>Keisuke Suganuma</u> , Ai Yamazaki, Shin-ichiro Kawazu, Kiyoshi Kita, Noboru Inoue, Usage of dry-heat sterilized fungi for control of trypanosomosis
5	2022/10	第 68 回日本寄生虫学会・日本衛生動物学会北日本支部合同大会、山崎 藍、河津 信一郎、井上 昇、北 潔、 <u>菅沼 啓輔</u> 、 <i>Trypanosoma congolense</i> 感染マウスに対するアスコフランとグリセロールを用いた経口治療試験について
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024/9	第 167 回日本獣医学会学術集会 (アスコフラン産生真菌投与によるトリパノソーマ感染予防効果を発表予定)
2	2024/3	<i>Acta Tropica</i> (アスコフラン産生真菌投与によるトリパノソーマ感染予防効果を投稿予定)
3		
4		
5		
6		