

シアン耐性呼吸を標的とした新規抗アフリカトリパノソーマ症薬の開発

プロジェクト
責任者

大阪公立大学大学院医学研究科

教授 城戸 康年

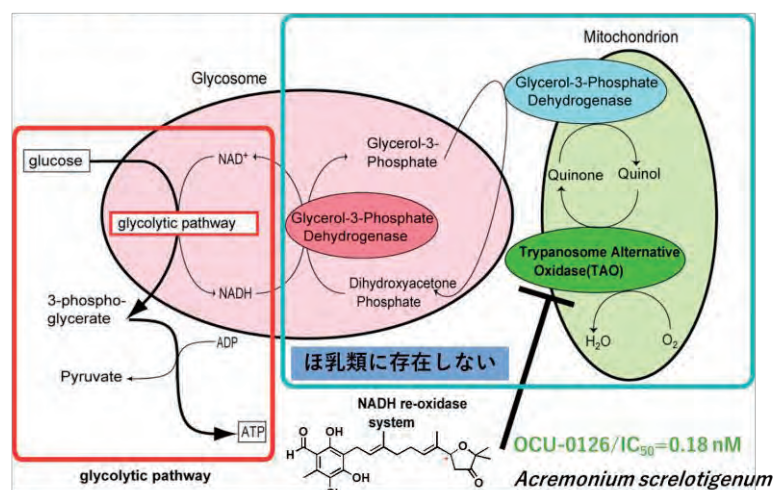
プロジェクト概要

寄生性原虫 *Trypanosoma brucei* は、ヒトではアフリカ睡眠病 (Human African Trypanosomiasis: HAT) の、家畜ではナガナの病原体となる。未治療では中枢神経へ感染が進展し致命的となり、アフリカ大陸で甚大な被害をもたらしている。標準治療である7～14日の静脈注射はアフリカでは完遂が難しい上、骨髄抑制や痙攣など副作用が重篤である。近年開発された経口薬も未だ副作用が強く、根絶のための集団投薬には使用できないことから、安全性の高い新規薬剤開発が望まれている。

我々は、*T. brucei* が生存するための特殊なエネルギー代謝系を標的とする薬剤開発を進めてきた。この原虫はATP合成を解糖系のみに依存し、解糖系を駆動する末端酸化酵素

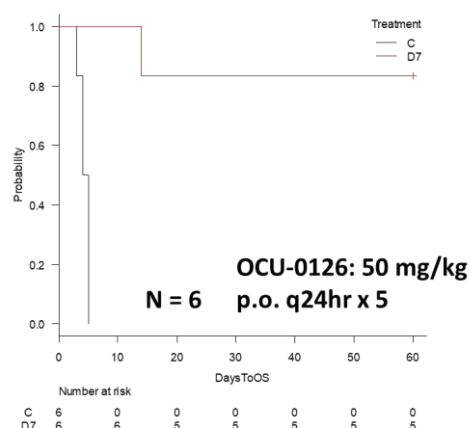
Trypanosome alternative oxidase (TAO) が必須である。TAOによるシアン耐性の酸素呼吸は原虫の生存に必須である一方、宿主の哺乳類には存在しないため恰好の薬剤標的である。これまで、低濃度でTAOを阻害する糸状菌由来アスコフラノンリード化合物として研究を行い、200以上の誘導体の中から最も薬効の高いOCU-0126を見出した。

T. brucei 特異的シアン耐性呼吸の阻害



Shiba T*, Kido Y*, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):4580-5
Saimoto H, Kido Y*, et al. J Biochem. 2013 Mar;153(3):267-73

50 mg/kg (マウス)の単剤経口投与 (5日連続)で治癒が得られる一方、経口投与3,000 mg/kgでも2週間以内の死亡や明らかな毒性を認めなかった。現在は治験届提出を見据え、治験薬準備のためのCMC研究と非臨床試験パッケージの実施中である。



対象疾患 アフリカトリパノソーマ症

特許情報 国際出願番号 PCT/JP2011/075216、国際公開番号 WO2012/060387 A1

技術の特徴 病原性原虫特異的な代謝系を標的とする安全性の高い薬剤開発

市場性 HAT新規感染者は減少をみせているが、ナガナによる家畜被害は年間\$100億の試算 (Prev Vet Med. 2014 Feb 1;113(2):197-210)

希望する企業連携 共同研究、ライセンスアウト

Development of a Novel Anti-African Trypanosomiasis Drug Targeting Cyanide-Resistant Respiration

Principal Investigator

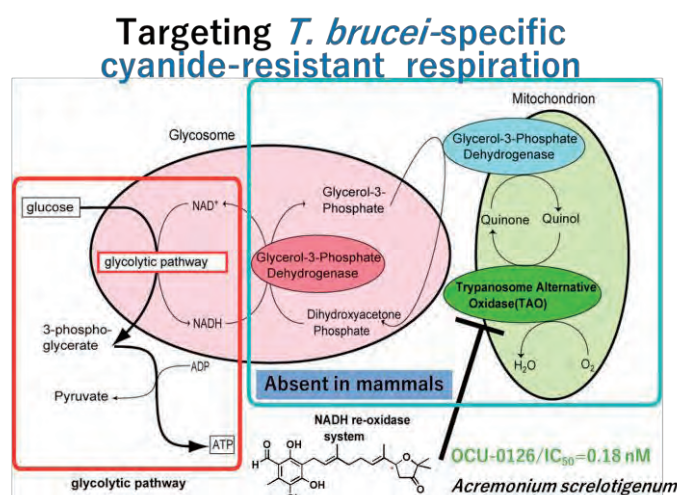
Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

Professor Yasutoshi KIDO

Project Outline

The parasite *Trypanosoma brucei* is the pathogen of Human African Trypanosomiasis (HAT) in humans and Nagana in livestock. Untreated, the infection can spread to the central nervous system and be fatal, causing extensive damage on the African continent. The standard treatment of 7-14 days of intravenous infusion is difficult to complete in Africa, and side effects are severe. Oral drugs that have been developed in recent years still have strong side effects and cannot be used for mass drug administration to eradicate the disease.

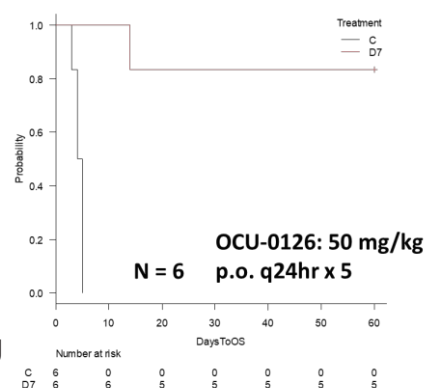
We have been developing drugs that target the specialized energy metabolism system that allows *T. brucei* to survive. Cyanide-resistant oxygen respiration by TAO is essential for the survival, but is absent in its mammalian host, making it an ideal drug target. We have studied ascofuranone from filamentous fungi, which inhibits TAO at low concentrations, as a lead compound and found OCU-0126 to have the highest drug efficacy among more than 200 derivatives.



Shiba T*, Kido Y*, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 19;110(12):4580-5
Saimoto H, Kido Y*, et al. J Biochem. 2013 Mar;153(3):267-73

A single oral dose of 50 mg/kg (mice) (5 days) produced a cure, while oral doses of 3,000 mg/kg did not cause death or apparent toxicity within 2 weeks.

Currently, a CMC study for preparation of the investigational drug and a non-clinical study package are underway in anticipation of submitting a notification of clinical trial.



Target disease: African trypanosomiasis

Patent information: International application number PCT/JP2011/075216, International publication number WO2012/060387 A1

Technology features: Development of a safe drug that targets the pathogenic protozoan-specific metabolic system

Marketability: new HAT infections are declining, but livestock damage due to Nagana is estimated at \$10 billion per year (Prev Vet Med. 2014 Feb 1;113(2):197-210)

Preferred corporate partnerships: joint research, out-licensing