

平成30年1月22日

学 長 殿

主 査 玄 学南



学位論文審査の要旨及び結果並びに試験の
結果について（報告）

平成29年12月18日付けで依頼されました下記の者の学位論文審査
の要旨及び結果並びに試験の結果を別紙1及び別紙2のとおり報告します。

記

専 攻 畜産衛生学専攻（博士後期課程）

氏 名 MOLEFE Nthatisi Innocentia

(別紙1)

学位論文審査の結果の要旨	
専攻	畜産衛生学専攻 (博士後期課程)
氏名	MOLEFE Nthatsi Innocentia
審査委員署名	主査 玄 学 南 副査 井上 昇 副査 横山 直明 副査 今井 邦俊 副査 小川 晴子
題目	Repositioning of orally administered compounds for the treatment of African trypanosomosis (ドラッグ・リポジショニングによる新規トリパノソーマ病経口治療薬開発に関する研究)
審査結果の要旨 (1,000 字程度)	
<p>トリパノソーマ病はトリパノソーマの感染により引き起こされる致死性疾患である。既存薬に対する耐性原虫が報告されていることに加え、既存薬は経口投薬ができないため、医療インフラが未整備な地方部でも投薬可能な経口治療薬の開発が急務である。ドラッグ・リポジショニングとは、ある疾患に対してすでに有用性が確立されている化合物を、別の疾患の治療に適応することである。新規化合物による創薬に比べ短期間で対象疾患の治療に適応可能な利点がある。そこで本研究では3種類の化合物、アジスロマイシン (第1章)、トリクロサン (第2章) 及び植物抽出物であるクルクミン (第3章) のトリパノソーマ病経口治療薬としての有用性を <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> で解析した。</p>	

第1章では、アジスロマイシンのトリパノソーマ病経口治療薬として有効性を検証した。まず *in vitro* における3種類のトリパノソーマ (*Trypanosoma congolense*, *T. evansi* 及び *T. brucei brucei*) に対する抗トリパノソーマ活性及び2種類の哺乳類細胞 (MDBK 細胞及び NIH 3T3 細胞) に対する細胞毒性を評価した。その結果、アジスロマイシンは3種類すべてのトリパノソーマに対して抗トリパノソーマ活性を有していることが明らかとなった。続いてマウス感染モデル (*T. congolense* 及び *T. brucei brucei*) を用いて、感染後7日間 (短期間治療群) もしくは28日間 (長期間治療群) のアジスロマイシン経口投与によるトリパノソーマ病治療効果を評価した。その結果、アジスロマイシン経口投与は、特に *T. congolense* によるトリパノソーマ病に対して高い治療効果を有することが明らかとなった。以上の結果より、アジスロマイシン経口投与によるトリパノソーマ病治療薬としての可能性が示唆された。

第2章では、トリクロサンのトリパノソーマ病治療薬として有効性を検証した。*in vitro*, *in vivo* 試験の結果、高濃度のトリクロサン経口投与は特に肝臓に悪影響を与えうるが、適切な投与量であればトリパノソーマ病治療薬となりうることが示唆された。

第3章では、クルクミンのトリパノソーマ病治療薬として有効性を検証した。クルクミン及び親水性と消化管からの吸収性を向上させたナノパーティクル化クルクミンを用いた *in vitro*, *in vivo* 試験の結果、高濃度のクルクミン経口投与は、特に小腸に悪影響を与えうるが、適切な投与量であればクルクミン及びナノパーティクル化クルクミンはトリパノソーマ病治療薬となりうることが示唆された。

以上より、3種類の化合物の経口投与によるトリパノソーマ病治療効果が明らかとなった。今後、本研究成果をもとにしたドラッグ・リポジショニングによる経口投与が可能な新規トリパノソーマ病治療薬の開発が期待される。

以上について審査委員全員一致で本論文が帯広畜産大学大学院畜産学研究所博士後期課程の学位論文として十分価値があると認めた。

学位論文の基礎となる学術論文

題目 Oral administration of azithromycin ameliorates trypanosomosis in *Trypanosoma congolense*-infected mice.

著者 Nthatisi Innocentia Molefe, Shino Yamasaki, Adrian Miki C. Macalanda, Keisuke Suganuma, Kenichi Watanabe, Xuenan Xuan, and Noboru Inoue.

学術雑誌 Parasitology Research

(巻・号・頁) (116 巻・9 号・2407-2415 頁)

発行年月 2017 年 9 月

(別紙2)

最終試験の結果の要旨	
専攻	畜産衛生学専攻 (博士後期課程)
氏名	MOLEFE Nthatisi Innocentia
審査委員署名	主査 玄 学 南
	副査 井上 昇
	副査 横山 直明
	副査 今井 邦俊
	副査 小川 晴子
実施年月日	平成30年1月19日
試験方法 (該当のものを○で 囲むこと)	<input checked="" type="radio"/> 口頭・筆記
要 旨	
<p>主査及び副査の5名は、学位申請者に対し、原虫病研究センターPK ホールにおいて、学位申請者本人に口頭発表による学位論文内容の説明を行わせ、その内容について質疑応答を行った。また、関連する専門知識について口頭により試問を行った。</p> <p>その結果、学位申請者が帯広畜産大学大学院畜産学研究科畜産衛生学専攻博士後期課程の修了者としてふさわしい学力および見識を有すると判断し、博士(畜産衛生学)の学位を授与するに値すると判断した。</p>	