

(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 | Arpron Leesombun |
| 審査委員署名 | 主査 西川義文 副査 云学南 副査 五十嵐郁男 副査 五十嵐慎 副査 河津信一郎 |
| 題目 | Efficacy of piperaceae plant extracts and microorganism-derived compounds: metacytofilin and kijimicin against <i>Toxoplasma gondii</i> (トキソプラズマ・ゴンディに対するコショウ科植物抽出物、微生物由来化合物メタサイトフィリンおよびキジマイシンの効果) |
| 審査結果の要旨（1,000字程度） | |

トキソプラズマ症は免疫不全あるいは先天性感染で重篤な症状を起こし、公衆衛生上も重要な感染症である。現在の治療法はピリメタミンとサルファ剤の併用であるが治療効果が低いことと副反応が問題となっているため、新規の治療薬の開発が必要とされている。植物や微生物由来の天然物は多様な生物活性と薬理活性を有するため、薬剤開発の重要な資源となる。本学位論文の目的は、植物資源由来としてタイ産コショウ科植物の抽出物、所属研究室で実施した化合物スクリーニングにより見出された2つの化合物（放線菌由来のキジマイシン、真菌由来のメタサイトフィリン）に着目し、抗トキソプラズマ活性を評価した。

第一章では、タイ産コショウ科植物 (*Piper betle*, *P. nigrum*, *P. sarmentosum*) のエタノール抽出物に対する抗トキソプラズマ活性を検証した。*In vitro* における各抽出物の抗トキソプラズマ活性を調べたところ、*P. betle* 抽出物の活性が最も高かった (IC_{50} : 23.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$)。また、感染マウスモデルにて *P. betle* 抽出物の腹腔内投与による治療効果が認められた。

第二章では、放線菌より同定されたキジマイシンを評価した。細胞内トキソプラズマに対するキジマイシンの IC_{50} は 45.6 nM であり、選択性は 1019.7 であった。キジマイシンで処理したトキソプラズマは感染性を消失し、原虫の膨化と多数の液胞形成が認められ、原虫への直接的な作用が示唆された。また、感染マウスモデルにてキジマイシンの腹腔内投与による治療効果が認められた。

第三章では、真菌より同定されたメタサイトフィリンの抗トキソプラズマ活性を評価した。*In vitro* 解析の結果、細胞内および細胞外原虫に対する IC_{50} はそれぞれ 1.2 μM (選択性: 141) と 2.4 μM (選択性: 69.5) であった。電子顕微鏡による形態観察の結果、メタサイトフィリンで処理したトキソプラズマは高電子密度の構造物や細胞の残骸の蓄積、液胞様構造の形成が認められた。また、感染マウスモデルにてメタサイトフィリンの腹腔内投与、経口投与による治療効果が認められた。さらに、妊娠マウスにおいても治療効果が認められた。

本研究の成果により、タイ産コショウ科植物 *P. betle* の抽出物、キジマイシンおよびメタサイトフィリンの抗トキソプラズマ活性が証明された。これらの天然資源や化合物は新規のトキソプラズマ治療薬の開発に有効な研究資源となり、今後の薬剤開発の進展が期待される。

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科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 Effects of Extracts from Thai Piperaceae Plants Against Infection with *Toxoplasma gondii*.

著者 Arpron Leesombun, Sookruetai Boonmasawai, Naomi Shimoda,
Yoshifumi Nishikawa

学術雑誌 PLOS One

(巻・号・頁) (11巻・5号・e0156116)

発行年月 2016年5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 | Arpron Leesombun |
| 審査委員署名 | 主査 西川義文 副査 云学厚 副査 五十嵐裕男 副査 五十嵐慎 副査 行津信一郎 |
| 実施年月日 | 平成29年 7月 20日 |
| 試験方法 (該当のものを○で囲むこと) | <input checked="" type="checkbox"/> 口頭・筆記 |
| 要旨 | |
| <p>主査および副査の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博士後期課程畜産衛生学専攻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> | |