

2025年9月24日

報道関係各位

沖縄県産海綿から強力な抗リーシュマニア活性化合物の単離に成功

～世界の熱帯・亜熱帯地域に蔓延するリーシュマニア症への新規治療薬開発につながる知見～

東京理科大学

琉球大学

宮崎大学

一般社団法人トロピカルテクノプラス

研究の要旨とポイント

- リーシュマニア症は世界 90 カ国以上で流行する熱帯病で、皮膚に潰瘍を生じる「皮膚型リーシュマニア症」は治療薬に限られ、新たな治療法の開発が求められています。
- 沖縄産の海綿動物から、新規化合物「オンナミド G (onnamide G)」を含む 10 種の天然化合物を単離し、それらが皮膚型リーシュマニア症の原因となる原虫に対して極めて高い駆除活性を示すことを明らかにしました。
- なかでも「オンナミド A」および「6,7-ジヒドロオンナミド A」は既存薬よりはるかに強い活性を示し、ヒト細胞に対する毒性も低く、選択性指数（有効性と安全性の指標）は 1000 倍を超える結果が示されました。

沖縄県産海綿がリーシュマニア症の新たな治療法の手がかりに

皮膚型リーシュマニア症はリーシュマニア原虫が原因の顧みられない熱帯病 (Neglected Tropical Diseases: NTDs) です

熱帯や亜熱帯など
90カ国以上の地域で
流行する熱帯病

3億5000万人に
リスク

現在の治療薬には多くの問題があります

副作用

高コスト

薬剤耐性

沖縄県産海綿から単離された10種のオンナミドの構造を決定

リーシュマニア原虫に対する駆除活性の *in vitro* 試験

オンナミド A

IC₅₀ = 1.2 nM

6,7-ジヒドロオンナミド A

IC₅₀ = 0.2 nM

既存の薬剤よりも
強力な活性

ヒト細胞への毒性
が原虫に比べて低い

優れた有効性と
安全性

本研究により
世界で初めて報告
された新規化合物

オンナミドの作用
機序と構造多様性の
解明に貢献する知見

海綿の一種
Theonella sp.

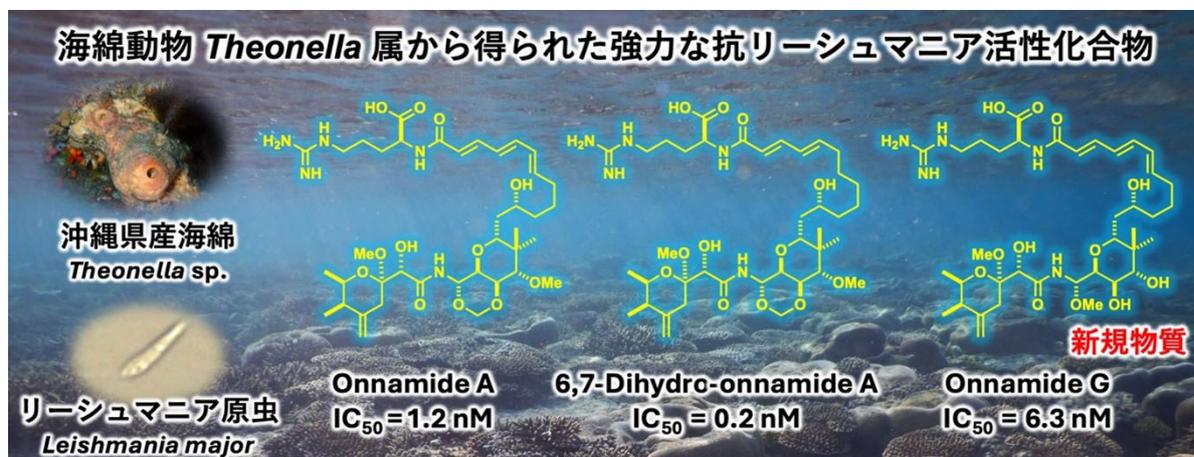
共生細菌培養による拡大量産・産業利用の可能性

IC₅₀: 50%阻害濃度

本研究はリーシュマニア症の新たな治療薬開発への重要な一歩を示しています

【研究の概要】

安元加奈未（東京理科大学薬学部）、城森啓宏（琉球大学理学部）、林康広（宮崎大学農学部）、廣瀬美奈（一般社団法人トロピカルテクノプラス）、田中淳一（琉球大学名誉教授）らの研究グループは、沖縄産の海綿動物 *Theonella* sp. から、新規化合物「オンナミド G (onnamide G)」を含む 10 種の天然化合物を単離し、それらが寄生虫リーシュマニア原虫に対して極めて高い駆除活性を示すことを明らかにしました。



リーシュマニア症はリーシュマニア原虫と呼ばれる寄生虫によって引き起こされる疾患で、世界 90 カ国以上で流行する熱帯病です。皮膚に潰瘍を生じる「皮膚リーシュマニア症」は治療薬が限られ、副作用や薬剤耐性が課題となっています。

本研究で得られた化合物のうち「オンナミド A」および「6,7-ジヒドロオンナミド A」は、現在広く使われている、既存治療薬アンホテリシン B の約 53 倍（オンナミド A）、315 倍（6,7-ジヒドロオンナミド A）というはるかに強い活性を示し、ヒト細胞に対する毒性も低く、選択性指数（有効性と安全性の指標）は 1000 倍を超える結果が示されました。

さらに、本研究で「オンナミド G」の構造が初めて明らかになりました。これは、オンナミド類の構造多様性と作用機序解明に貢献する新たな知見です。

これらの成果は、リーシュマニア症治療薬としてのオンナミド類の有望性を強く示唆する結果であり、将来的な新規治療薬開発に向けた大きな一歩となるでしょう。

本研究成果は、2025 年 9 月 5 日に国際学術誌「[Marine Biotechnology](#)」にオンライン掲載されました。

【研究の背景】

リーシュマニア症は熱帯・亜熱帯地域に流行する寄生虫性疾患で、約 1,200 万人が感染しており、3 億 5,000 万人が感染リスクにさらされていると推計されています。リーシュマニア症は皮膚型、粘膜型、内臓型に大別されます。最も一般的なのは皮膚の潰瘍を引き起こす皮膚型リーシュマニア症ですが、生涯に渡って瘢痕を残し、重度の身体障害や社会的偏見につながることから、治療法の開発・普及が求められています。

現在使われている治療法には、アンホテリシン B をリポソーム化した製剤やアンチモン化合

物、ミルテホシンなどがありますが、これらには強い毒性や副作用、高額な費用、薬への耐性といった大きな問題があります。さらに、ワクチンや診断方法が十分に整っていないため、特に流行地域では、より安全で手に入りやすい治療法が早急に求められています。

自然界に存在する天然物の中には、抗腫瘍活性などさまざまな生理活性を示す化合物が多く存在し、医薬品としての応用が期待されており、ペニシリンなど、実際にすでに実用化されている例も多くあります。そこで本研究グループは、有効性と安全性の高い皮膚リーシュマニア症新規治療薬の候補となる物質を探索したいと考え、オンナミド類に着目しました。

オンナミドは、抗生物質や抗がん剤などの医薬品の原料としても利用される含窒素ポリケチドの一種で、1988年に沖縄本島周辺の海域に生息する海綿動物 *Theonella* sp. から抽出されました。オンナミドは、アルギニルアミノ酸残基が不飽和脂肪酸鎖に接続されている点の特徴で、オンナミドの一種であるオンナミド A とその誘導体は、さまざまながん細胞株に対して *in vitro* で強い抗がん活性を示すことが報告されています。薬物の強さや有効性を評価するための指標の1つで、標的となる物質の活性を半分に抑制するために必要な化合物の濃度 IC_{50} 値は、ナノモルから数マイクロモル程度と、高い有効性を示すことが期待されています。これらの結果から、本研究グループは皮膚リーシュマニア症新規治療薬の有望な候補であると考え、研究に取り組みました。

【研究結果の詳細】

沖縄本島万座で採集した *Theonella* sp. からオンナミド G、オンナミド B、オンナミド E、オンナミド A、分画 A、および分画 B が得られました。分画 A、分画 B をさらに精製し、分画 A からは 6Z-オンナミド A と 2Z-オンナミド A、分画 B からは 6,7-ジヒドロ-オンナミド A が得られました。これらの化合物は、NMR および高分解能質量分析データを、すでに公表されているデータと比較することで同定しました。

抽出物および単離化合物の抗リーシュマニア活性は、培養したリーシュマニア原虫を 96 ウェルマイクロプレートの培地に播種し、その後、試験化合物の異なる濃度をジメチルスルホキシド (DMSO) と培地の混合液に溶解し、各ウェルに 50 μ L 添加しました。原虫を染色する試薬を添加して 6 時間培養後、光学密度を計測することで原虫密度を計測しました。

その結果、すべての化合物は顕著な抗リーシュマニア活性を示し、6,7-ジヒドロ-オンナミド A が最も強い活性 (IC_{50} 0.2 nM) を示し、次いでオンナミド A (IC_{50} 1.2 nM) が続きました。これらの活性は、既存の薬剤であるアムホテリシン B (IC_{50} 0.1 μ M) とミルテホシン (IC_{50} 8.3 μ M) の活性を大幅に上回りました。構造活性解析の結果、6,7-ジヒドロ-オンナミド A およびオンナミド A では側鎖の柔軟性が向上したことで標的との相互作用が強化されたと推測されました。これは、アムホテリシン B とは異なる作用機序で抗リーシュマニア活性を発揮していることを示唆しています。

細胞毒性試験も行った結果、宿主細胞モデルやヒト由来細胞に対する選択性指数 (有効性と安全性の指標) は 1000 倍を超え、高い効果に対して毒性は抑えられているという結果も得られました。

また、本研究ではオンナミド G の構造を初めて明らかにすることにも成功しました。これはオンナミド類の多様性を紐解く上で重要な知見であり、オンナミド G の構造を既存のオンナミド類の構造や機能と比較することにより、今回、作用機序解明の糸口につながる結果も得ることができました。

本研究から、海綿動物の 1 種 *Theonella* sp. から単離されたオンナミドは、強力な *in vitro* 抗リーシュマニア活性を示し、高い選択性を有することが明らかになりました。これらの結果は皮膚リーシュマニア症新規治療薬の開発におけるリード化合物としてオンナミド類が有望であることを示唆する結果です。しかし、その複雑な分子構造は化学合成や大規模生産における課題となる可能性があり、今後、*in vivo* 試験やさらなる作用機序の解析など研究を進める必要があります。

研究を主導した安元准教授は「日本ではみられない病気であっても、世界の誰かの命や尊厳を守る治療に貢献したいという想いから研究を開始しました。薬の届かない地域に住む患者の皆さんが、治療だけでなく社会からの偏見にも苦しんでいる現実を思うと胸が痛みます。『化学の力で誰かを救う』という願いを込めて、沖縄や日本の自然資源を活かし、地球規模の医療課題に取り組んでいきたいと思えます」と、本研究の意義について語っています。

さらに、琉球大学の田中名誉教授、城森助教は、「沖縄の海には、世界に誇る豊かな生物資源が息づいています。本研究で私たちは、その宝庫である海綿動物から、既存の薬を凌ぐ可能性を秘めた抗リーシュマニア活性物質を発見しました。病原体は絶えず進化し、薬剤耐性の問題も避けられません。未来の患者を救うために、今後も新しい“クスリの種”を探す研究に挑戦し続けたいと思えます」と語り、沖縄発の研究成果としての意義を強調しつつ、今後への強い意欲をにじませました。

※ 本研究は、沖縄イノベーション・エコシステム共同研究推進事業、日本学術振興機構 (JSPS) の科学研究費助成金「研究活動スタート支援」(22K20717)、日本医療研究開発機構 (AMED) の助成金 (JP24nk0101699) の助成を受けて実施したものです。

【論文情報】

雑誌名 : Marine Biotechnology
論文タイトル : Onnamides and a Novel Analogue, Onnamide G, as Potent Leishmanicidal Agents
著者 : Takahiro Jomori, Nanami Higa, Trianda Ayuning Tyas, Natsuki Matsuura, Yudai Ueda, Ayumi Suetake, Shin Miyazaki, Shuichi Watanabe, Sei Arizono, Yasuhiro Hayashi, Ko Yasumoto, Yuji Ise, Toshiyuki Wakimoto, Mina Yasumoto-Hirose, Junichi Tanaka, Kanami Mori-Yasumoto
DOI : [10.1007/s10126-025-10494-1](https://doi.org/10.1007/s10126-025-10494-1)

【発表者】

城森 啓宏	琉球大学 理学部 助教
比嘉 菜々美	琉球大学大学院 理工学研究科 2024 年度修士課程修了
Trianda Ayuning Tyas	琉球大学大学院 理工学研究科 博士 1 年
松浦 菜月	東京理科大学 薬学部 2023 年度修士課程修了
上田 雄大	東京理科大学 薬学部 2023 年度修士課程修了
末武 歩	東京理科大学 薬学部 2024 年度修士課程修了
宮崎 深	東京理科大学 薬学部 修士 2 年
渡邊 周一	東京理科大学 薬学部 修士 2 年
有菌 聖	宮崎大学 農学部 修士 1 年
林 康広	宮崎大学 農学部 准教授
安元 剛	北里大学 海洋生命科学部 准教授
伊勢 優史	広島修道大学 人間環境学部 研究員
脇本 敏幸	北海道大学 大学院薬学研究院 教授
廣瀬 美奈	一般社団法人トロピカルテクノプラス 主任 研究員
田中 淳一	琉球大学 名誉教授
安元 加奈未	東京理科大学 薬学部 薬学科 准教授