

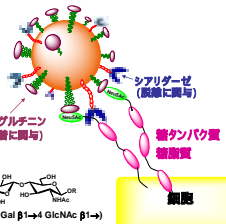
# タミフル耐性インフルエンザウィルス阻害剤の基礎研究

## 理工学研究科 松岡浩司

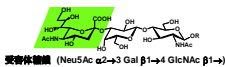
### インフルエンザ

- 20世紀に4回の世界的大流行を引き起こしている。
- 1919年 スペイン風邪 (H1N1 型)
- 1957年 アジア風邪 (H2N2 型)
- 1967年 香港風邪 (H3N2 型)
- 1979年 ソ連風邪 (H1N1 型)

### インフルエンザウィルス



- インフルエンザウィルス抗原は変異しやすいが、糖鎖受容体を認識するポケット部位は変異しない。
- A型インフルエンザウィルスはHAが16種類とNAが9種類と多くの組み合わせただけ亜型が存在する。



### インフルエンザウィルス阻害剤

実用化されているインフルエンザウィルス阻害剤

#### アマニタン

- M2タンパク質阻害剤
- 耐性ウィルスが出現しやすしい。
- 小児患者の80%に耐性ウィルスを検出

#### リレンザ

- シアリダーゼ阻害剤

#### タミフル

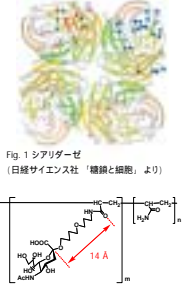
- シアリダーゼ阻害剤
- 耐性ウィルスが出現しにくい

H5N1型に感染した患者から耐性ウィルスを検出 (Kawacka Y. et al Nature 2005, 437, 1108)

天然物由来の阻害剤の必要性が高まる

シアリ酸をクラスター化した阻害剤の研究が多(報告されている)

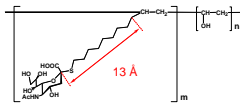
- George M. Whitesides et al Chemistry & Biology 1996, 3, 97
- R. Roy et al SYNTHETIC POLYMERS 1994, 271
- N.V. Bovim et al FEBS Letters, 1990, 272, 209



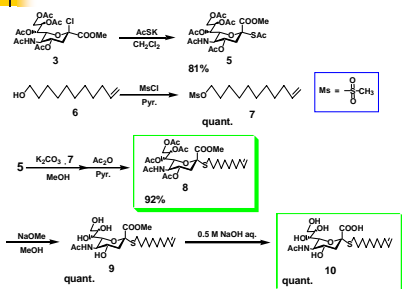
### 研究目的

- アクリルアミドを用いたシアリ酸ポリマーの合成研究が行われている。(Spaltenstein and Whitesides, J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 686)
- マルチオールやラクチールを用いた生分解性糖鎖高分子はレクチンによる活性を得ている。(Miura et al., Biomacromolecules 2003, 4, 410.)
- インフルエンザウィルスはシアリダーゼが加水分解によってシアリ酸のグリコシド結合を切断することで感染する。

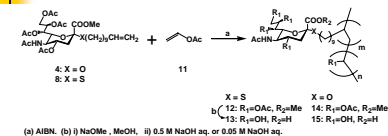
シアリダーゼによって加水分解されないS-グリコシド誘導体とPVAを用いて生分解性を示すシアリ酸ポリマーを合成することによりポリマー骨格の違い、スパーサーの違いによる活性の評価を目的とする。



### シアリ酸誘導体の合成



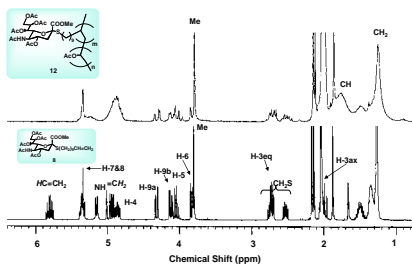
### 酢酸ビニルとの共重合反応



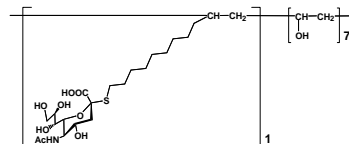
(a) AIBN. (b) i) NaOMe, MeOH. ii) 0.5 M NaOH aq. or 0.05 M NaOH aq.

Entry	Monomer ratio	Polym. Comp. (m:n)	Yield (%)	Mw (kDa)	Mw/Mn
1	1:4 (8:11)	1:5	10.9	14.9	1.6
2	1:7 (8:11)	1:4	15.7	9.3	1.8
3	1:10 (8:11)	1:9	30.4	18.3	1.7
4	1:7 (4:11)	1:6	48.2	18.8	1.7
5	1:10 (4:11)	1:9	35.0	17.3	1.7
6	1:15 (4:11)	1:15	56.5	33.2	1.5

### シアリ酸モノマーとポリマーの<sup>1</sup>H NMR



### インフルエンザウィルス阻害能活性試験



Compound	Influenza virus subtype	
	A/Memphis/1/71 (H3N2)	A/PR/8/34 (H1N1)
13 (m:n = 1:7)	2.5	10

IC<sub>50</sub> values are indicated in millimolar concentration based on a monomeric sugar unit concentration

### 総括

- 長鎖疎水性スパーサーを持つ新規チオグリコシド型水性糖鎖高分子の合成に成功した。
- 合成した糖鎖高分子がインフルエンザウィルス阻害能を持つことが明らかとなった。
- これらの結果は, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007; 17: 3826-3830として掲載, および, 特許申請を行った。
- 今後, 異なるスパーサーを介した糖鎖高分子を調製し, 活性試験を行う予定である。