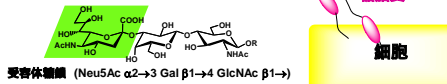


インフルエンザ

- 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)

インフルエンザウイルス

- インフルエンザウイ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イルスはHAが16種類とNAが9種類と多くの組み合わせだけ亜型が存在する。



インフルエンザウイルス阻害剤

実用化されているインフルエンザウイルス阻害剤

- アマンタジン**
 - M2タンパク質阻害剤
 - 耐性ウイルスが出現しやすい。
 - 小児患者の80%に耐性ウイルスを検出
- 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
 - 耐性ウイルスが出現しにくい

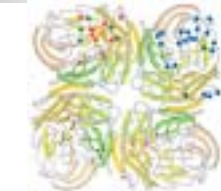


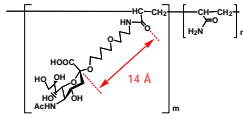
Fig. 1 シアリダーゼ (日経サイエンス社「糖鎖と細胞」より)

・H5N1型に感染した患者から耐性ウイルスを検出 (Kawaaka Y. et al *Nature* 2005, 437, 1108)

天然物由来の阻害剤の必要性が高まる

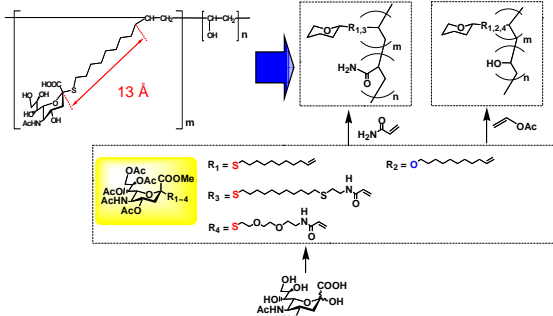
シアル酸をクラスタ化した阻害剤の研究が多く報告されている。

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



研究目的

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ル酸ポリマーを合成することによりポリマー骨格の違い、スペーサーの違いによる活性の評価を目的とする。



酢酸ビニルとの共重合反応

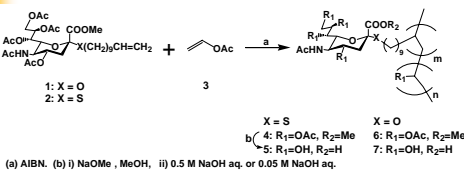
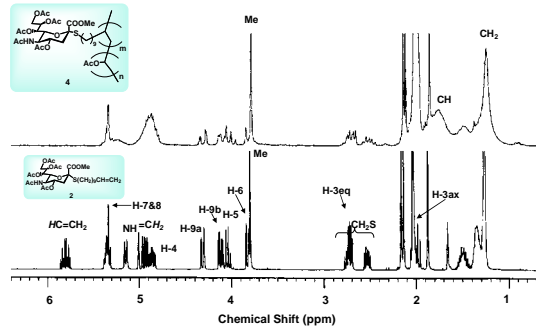


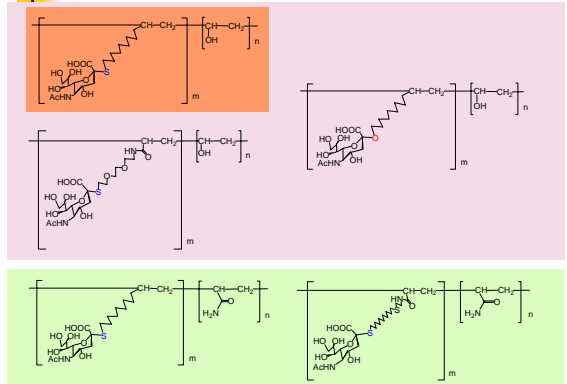
Table 1. Conditions (a)

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

シアル酸モノマーとポリマーの¹H NMR



調製したポリマー



インフルエンザウイルス阻害能活性試験



Table 2. Preliminary results of inhibition assays for influenza virus sialidase

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

IC₅₀ values are indicated in millimolar concentration based on a monomeric sugar unit concentration

総括

- 長鎖疎水性スペーサーを持つ新規チオグリコシド型水溶性糖鎖高分子の合成に成功した。
- 合成した糖鎖高分子に対してインフルエンザウイルス阻害活性試験を行ったところ、阻害活性を持つことが明らかとなった。
- これらの結果の一部は、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007; 17: 3826-3830に掲載、および特許出願を完了した。
- 異なるスペーサーを介した糖鎖高分子の調製が完了し、ウイルスに対する活性試験を行う予定である。