

タミフル耐性インフルエンザウイルス阻害剤の基礎研究 Study of inhibitors for Tamiflu[®]-resistant influenza virus

松岡 浩司 (理工学研究科・准教授)

Matsuoka, Koji (Grad. Sch. of Sci. & Eng., Assc. Prof.)

1 緒言

インフルエンザウイルスは、宿主のシアル酸を含む糖鎖を受容体として認識し特異的に結合するヘマグルチニン(HA)と自らを受容体から切り離す働きをするシアリダーゼ(NA)を併せもつユニークなウイルスである。このウイルスによる感染は、気道表面の細胞に存在するシアリル糖鎖(図1に例示)を認識し、接着、その後取り込まれることにより始まる¹⁾。現在、インフルエンザによる感冒に対する特効薬として知られているのは、細胞内において増殖したウイルスが出芽し、遊離する際に働くシアリダーゼ(ノイラミニダーゼとも呼ぶ)の阻害剤である²⁾。その作用点は、増殖したウイルスが遊離する過程の阻害である。しかしながら、最近の報告によると、それら特効薬は、天然のシアル酸を模倣した化合物であるため、鳥インフルエンザウイルスでさえ、その特効薬に対する耐性菌がすでに出現している³⁾。従って、インフルエンザウイルス表面のヘマグルチニン(HA)やシアリダーゼ(NA)が認識する天然型のシアル酸を利用した化合物による対応が必要である。本研究においては、天然のシアル酸自身のウイルス表面にあるHAやNAに対する活性が低いので、糖鎖クラスター効果に基づくシアリル糖鎖のクラスター化により、各タンパク質に対する活性の向上を期待した化合物の調製を目的とした。

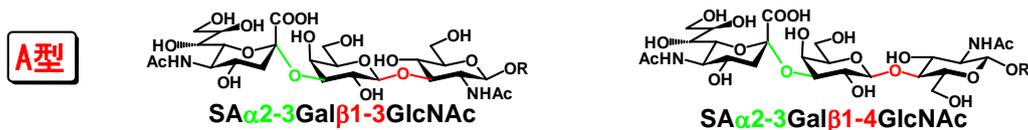


図1. インフルエンザウイルスが認識するシアリル糖鎖の一例

2 結果と考察

天然由来のシアル酸に対して既知の手法によりチオグリコシド型シアル酸誘導体の合成を行い、アグリコン部に重合性の置換基の導入を行った。(図2)この糖モノマーと酢酸ビニルとを既知のラジカル重合の手法を参考に、ラジカル重合させることにより、直鎖型の糖鎖ポリマーの合成を達成した。さらに、けん化による脱保護を施し、水溶性のペンダント型の糖鎖ポリマーに誘導した。(図3)このようにして得た化合物に対してインフルエンザA型ウイルス(所謂ソ連型と香港型)に対して、シアリダーゼによる加水分解反応の阻害活性評価を行った。その結果、図4、表1に示すように、mMのレベルではあるが、完全に阻害のかかる化合物が存在することが判明した⁴⁾。

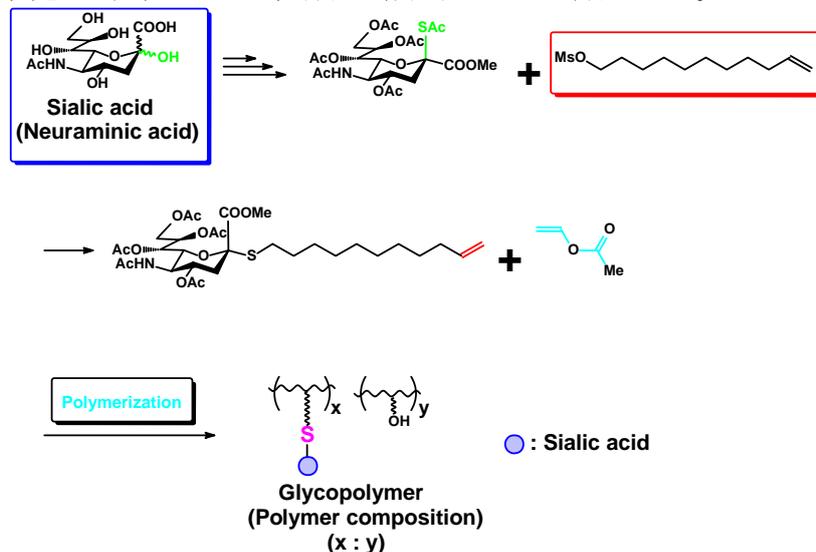


図2. ペンダント型糖鎖ポリマーの構築法

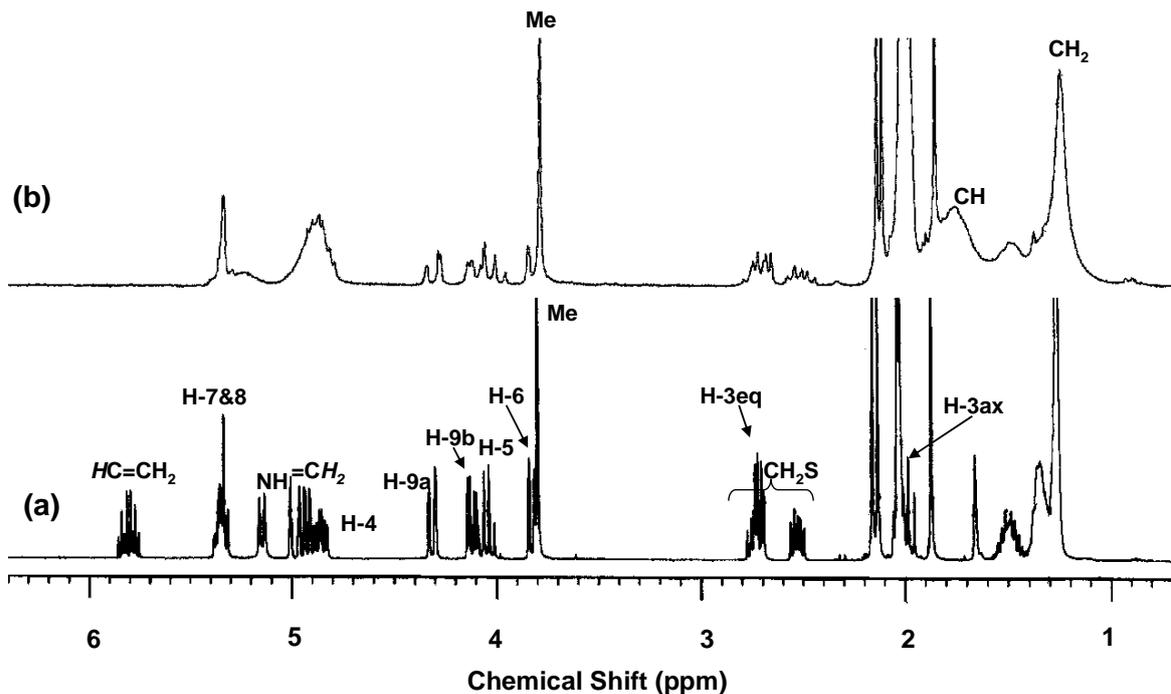


図 3. ^1H NMR スペクトル、(a) 保護体のモノマー、(b) 酢酸ビニルとの共重合体

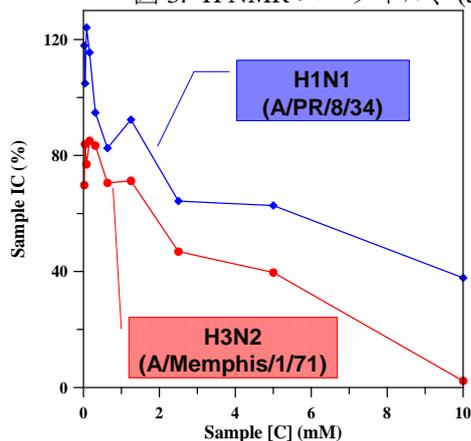


図 4. サンプル濃度における阻害効果

	IC ₅₀ (mM)	
	H1N1 (A/PR/8/34)	H3N2 (A/Memphis/1/71)
Polymer	10	2.5

表 1. サンプルの IC₅₀

3 結論

シアル酸より重合性のアグリコンを含む糖鎖モノマーを効率良く構築する方法を確立した。得られたモノマーと酢酸ビニルとのラジカル共重合反応を行ったところ、目的とする高分子化合物が生成することを見出した。また、得られた化合物の分子量測定を行ったところ、満足いく重合度の化合物となっていることを確認した。さらに、脱保護法を検討し、水溶性の糖鎖誘導体に変換できることを確認した。この化合物のインフルエンザシリアリダーゼに対する阻害活性試験を行ったところ、活性は低かったものの、ほぼ完全に阻害のかかる物質であることを確認した。以上のことを、学会発表、学術論文により学内外へ公開し、特許申請も既に行った⁴⁾。

4 参考文献

- 1) Webster, R.G. *et al.* "Encyclopedia of Virology-Influenza virus", 1994, Academic Press, vol. 2, 709-727.
- 2) Gubareva, L.V.; Kaiser, L.; Hyden, F.G. *The Lancet* **2000**, 355, 827-835.
- 3) de Jong, M.D.; Thanh, T.T.; Khanh, T.H.; Hien, V.M.; Smith, G.J.D.; Chau, N.V.; Cam, B.V.; Qui, P.T.; Ha, D.Q.; Guan, Y.; Peiris, J.S.M.; Hien, T.T.; Farrar, J. N. *Engl. J. Med.* 2005, 353, 2667-2672.
- 4) (a) Matsuoka, K.; Takita, C.; Koyama, T.; Miyamoto, D.; Yingsakmongkon, S.; Hidari, K. I.P.J.; Jampangern, W.; Suzuki, T.; Suzuki, Y.; Hatano, K.; Terunuma, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3826-3830. (b) 松岡浩司, 照沼大陽, 幡野健, 鈴木康夫, 特願 2006-260450.