

ウイルス感染における糖鎖薬学的研究 Glycobiological Study on Viral Infection

鈴木康夫

静岡県立大学薬学部

Yasuo Suzuki, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

薬学という視点から取り組む新しい糖鎖研究領域は「糖鎖薬学」と位置づけられる。本研究は、ウイルスの受容機構、宿主域、宿主間伝播、変異・進化、抗ウイルス薬開発の基盤構築など、ウイルス感染におけるさまざまな主要な局面を、糖鎖薬学的視点から明らかにしたものである。すなわち、本研究の内容は、ウイルス感染における機能的グライコミクスの推進とこれによる新しい抗ウイルス薬の基盤創成ということが出来る。本研究は、インフルエンザウイルスの宿主との相関に関するものが中心であるが、パラミクソウイルス群やロタウイルス、デングウイルスなどが認識する糖鎖を介する受容機構にも関わっている。研究は以下の4つに大別出来る。

1) ウイルスに対する宿主細胞糖鎖受容体およびそれを識別するウイルスヘマグルチニン (HA) スパイクの分子解剖: 様々な組織・細胞から天然の糖鎖プローブ (糖脂質、糖タンパク質など) を単離、ウイルス受容体の精密化学構造を決定する方法論を構築した。これにより、インフルエンザウイルスの受容体シアロ糖鎖構造を明らかにした。また、A、B 型インフルエンザウイルスは、宿主、抗原性の変異に関わらず共通のシアロ糖鎖 (シアリルラクト系 I、II 型) を認識・結合すること、ウイルスの抗原性の変異および宿主域の変異は末端シアル酸とガラクトースとの結合様式(2-3, 2-6) や分子種に対する認識の変異として現れることを見いだした。同時に遺伝子解析から、HA 分子内の唯一のアミノ酸置換が受容体シアロ糖鎖への認識を変換することもつきとめた。

2) ウイルスの受容体破壊酵素スパイクの分子進化および機能: インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ (NA) スパイクは受容体からシアロ糖鎖を遊離させる受容体破壊酵素 (シアリダーゼ) 活性を持ち、ウイルスの出芽に必須の役割を持つ。本研究では、NA 分子内のシアル酸分子種と結合様式の識別に関わるアミノ酸の同定、ウイルス HA の受容体への親和性と NA の受容体破壊酵素活性にはバランスが保たれていることなどを明らかにした。

3) インフルエンザウイルスの宿主域、宿主間伝播の分子機構: 自然界では全ての A 型インフルエンザウイルスはカモなどの野生水トリと共存するが、その宿主間伝播機構は不明であった。本研究では、インフルエンザウイルスが宿主の壁を越える機構は、中間宿主動物におけるウイルス遺伝子再集合体の形成や、唯一のアミノ酸置換による HA の宿主受容体認識の変異と深く関わることを、さらに、この変異は、受容体シアロ糖鎖による選択や宿主が持つ抗体の圧力によることを初めて明らかにした。

4) ウイルスの宿主細胞への吸着および宿主細胞からの出芽の阻止を目的とした創薬へのアプローチ: 本研究では、インフルエンザウイルスの宿主への吸着や出芽を阻止する様々な天然分子を見いだした。この中には、調べた全てのインフルエンザ A 型および B 型ウイルスに強く結合し、感染を阻止出来る新規スフィンゴ糖脂質も含まれる。さらにこれを基礎に、コンセプトの異なるいくつかの化学合成抗インフルエンザ剤も見いだし、ウイルスの変異を克服した次世代抗ウイルス薬開発の基盤を構築した。

以上、本研究で行われた糖鎖研究技術を基盤とする機能グライコミクス研究によるウイルス感染機構の解明やウイルス感染症の克服は今後のポストゲノム時代の重要な分野になると考えられ、この分野の一層の進展を目指したい。