

27PE-am086

抗インフルエンザウイルス活性を有するシアログライコポリマーの構造最適化の検討

○左 一八^{1,2}, 島田 静美^{1,2}, 田中 良昌^{1,2}, 吉田 和弘¹, 尾形 慎³, 村田 健臣³, 碓氷 泰市³, 鈴木 康夫¹, 鈴木 隆^{1,2} (1)静岡県大葉・生体分子, (2)グローバルCOE, (3)静岡県大農・応用生化, (4)中部大・生命健康科学)

[目的] インフルエンザウイルス (IFV) が宿主細胞に吸着する際、その受容体として認識されるのはシアル酸を含む特定の糖鎖分子であり、この分子内のシアル酸結合様式の違いに対するウイルスの結合性の違いが異種間における IFV 伝播に重要であると考えられている。これまでに異なる種由来の IFV の受容体糖鎖への結合は、シアル酸結合様式のみならず、受容体糖鎖分子の内部糖鎖構造にも依存することが示唆されている [Hidari, et al, Glycoconjugate J. 24, 583-590 (2007)]。

本研究では、構造を多様に変化させた種々のシアログリコポリペプチドを用いて、トリおよびヒト IFV 感染に対する阻害活性に必要な最適ポリマー構造を検討した。[方法] 内部糖鎖構造とポリペプチド、さらにスペーサー部分の構造をそれぞれ変化させたポリペプチドを用いて、MDCK 細胞に対する IFV 感染阻害効果およびモデルマウスに対する IFV 感染阻害効果を比較・検討した。さらに IFV とグライコポリマーとの結合親和性を表面プラズモン共鳴 (SPR) 法で測定した。

[結果・考察] 天然型シアログリコポリペプチドは人工型よりも高い IFV 感染阻害作用を示し、その内部糖鎖構造を伸長させることで感染阻害効果が増強された。さらにスペーサー構造を変化させると、感染阻害効果の著しい増強が認められた。シアル酸結合様式と内部糖鎖伸長度がそれぞれ異なるグライコポリマーに対して、トリ IFV は (1) シアル酸を持つ短鎖グライコポリマーに対して高い親和性を持つこと、(2) 内部糖鎖の伸長にともないグライコポリマーに対する結合親和性が低下することが明らかとなった。以上のことより、IFV 感染阻害薬開発においてこれらの構造変更の導入が効果的なアプローチになりうることを示唆された。