

27PE-am088

硫酸化糖脂質を介した新規インフルエンザウイルス複製機構と新たな抗ウイルス薬戦略

○高橋 忠伸^{1,6}, 村上 宏起^{1,6}, 本家 孝一^{2,6}, 小倉 潔³, 田井 直³, 川崎 一則⁴, 左 一八^{1,6}, 郭 潮潭^{5,6}, 鈴木 康夫^{5,6}, 鈴木 隆^{1,6} (静岡県大薬・生体分子薬学,² 高知大医・生化,³ 東京都臨床研,⁴ 産総研,⁵ 中部大・生命健康科学,⁶ CREST, JST)

【目的】インフルエンザウイルスは数十年に一度、新型ウイルスの出現によって世界規模の大流行を引き起こし、社会的、経済的に多大な被害を与えてきた。近年の高病原性トリインフルエンザウイルスのヒトへの感染やシアリダーゼ阻害剤への耐性株出現は、新たな大流行の脅威となっている。そのためワクチンやシアリダーゼ阻害剤に加え、新たなウイルス感染機構に基づいた抗ウイルス戦略が望まれている。これまでウイルスレセプター（シアル酸）を含まない硫酸化糖脂質スルファチドがインフルエンザウイルスと特異的に結合することを明らかにしてきた。そこで、ウイルス感染増殖過程におけるスルファチドの役割を調査し、新規抗ウイルス戦略について考える。

【方法】スルファチド発現代謝に必須の酵素遺伝子群を分子生物学的に制御した細胞でウイルス感染増殖過程を調査した。スルファチド-ウイルス間の結合を阻害するモノクローナル抗体の抗ウイルス効果を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

【結果および考察】スルファチドはインフルエンザウイルスの効率的な増殖に必須であることが判明した。感染細胞で合成されたウイルスヘマグルチニン（HA）は膜表面へ移行後、スルファチドとの結合を介して感染性子ウイルス粒子の効率的な形成に貢献していた。さらに、抗スルファチドモノクローナル抗体はインフルエンザウイルスの亜型や宿主を問わず、強力なウイルス増殖抑制効果を示した。また、マウス致死性インフルエンザウイルスのマウス感染実験においても、スルファチド抗体の経鼻投与により体重減少や致死率は大きく低下した。シアリダーゼ阻害剤の耐性株出現に対抗する新たな抗ウイルス薬の戦略として、スルファチド-ウイルス間の結合阻害剤が期待される。