

26G-pm13

エピガロカテキンガレートの化学修飾による抗インフルエンザ活性の向上とその作用機序の解明

○森 修一¹, 中屋 隆明², 大道寺 智², 加藤 修雄¹, 開発 邦宏¹(¹阪大産研, ²阪大微研)

【目的】緑茶の主成分であるエピガロカテキンガレート(EGCG)は、抗癌、抗ウイルスなど様々な生理活性をもつことが報告されている。我々はこれまで、EGCG に直鎖脂肪酸を導入することによって、その抗インフルエンザ活性が向上することを報告した。今回我々は、合成した EGCG 誘導体の抗インフルエンザ活性の作用機序解明を行い、それを基にさらに活性の高い EGCG 誘導体を調整することを目的として研究を行った。

【方法】各種 EGCG 誘導体は、生体触媒である酵素リパーゼを触媒として、EGCG と種々の脂肪酸ビニルエステルを極性有機溶媒中、57℃で反応させることによって得た。調製した誘導体の培養細胞に対する抗インフルエンザ活性と細胞毒性は、イヌ腎臓培養細胞(MDCK)を用いたプラークアッセイと MTT アッセイによってそれぞれ評価した。ウイルス蛋白の複製阻害は、ウイルス感染した MDCK に対する、HA 抗体を用いた免疫染色によって観察し、ウイルスの吸着段階は赤血球凝集アッセイによって評価した。さらにノイラミニダーゼ阻害活性は、試験管内でウイルス粒子による蛍光修飾ノイラミン酸の切断反応を追跡することによって評価した。

【結果】調整した EGCG 誘導体は高い抗インフルエンザ活性を示し、特にパルミチン酸を導入した EGCG-C16 において天然の EGCG の 24 倍もの活性を示した。これら抗ウイルス活性の作用機序解明を、感染細胞中のウイルス蛋白に対する免疫染色などによって評価した。その結果、EGCG は感染の初期段階である吸着段階から、最終段階である感染細胞からの放出段階まで、複数の段階に作用していることが明らかになった。それぞれの段階の阻害活性は脂肪酸の導入によって向上することから、ウイルス膜、もしくは細胞膜に対する親和性が活性向上に関わっていると考えられる。以上のことより、EGCG は既存薬耐性ウイルスにも活性を示す、新たな創薬シーズとして期待される。