

31L-am05

ウイルス侵入過程を標的とする糖鎖性抗 Dengue ウイルス剤の創出

○江良 翔太¹, 左 一八¹, 渡辺 一平¹, 池田 潔², 杉浦 信夫³, 木全 弘治³, 森田 公一⁴, 鈴木 隆¹ (¹静岡県大葉・グローバルCOE, ²広島国際大葉, ³愛知医大分子医研, ⁴長崎大熱医研)

【目的】 Dengue ウイルス(DENV)は蚊によって媒介され、主に熱帯・亜熱帯地方で流行しており、Dengue 熱や Dengue 出血熱などの急性熱性疾患を引き起こす。DENV 感染はウイルス膜上 E タンパク質が宿主細胞表面上の受容体に結合、ウイルス膜と細胞膜が融合、細胞内に侵入することで開始される。Heparin などの glycosaminoglycan が DENV 感染を阻害することが報告されており、ウイルス受容体と相互作用する宿主糖鎖分子の存在が予想されている。本研究では、感染阻害活性を示す heparin、および他の glycosaminoglycan に共通する糖鎖構造情報を基に、新たな低分子糖誘導体を合成し、E タンパク質機能抑制によりウイルスの細胞侵入過程を阻害するための基盤を構築することを目的とした。

【方法】 感染感受性細胞への Dengue ウイルスの感染および結合の阻害効果を種々の glycosaminoglycan について検討した。次に組換え体 E タンパク質と glycosaminoglycan との結合を表面プラズモン共鳴法により検討した。感染阻害効果を示した硫酸化糖鎖分子の構造の比較検討から、低分子糖誘導体を設計、合成した。これらの化合物の抗 DENV 感染効果を Focus forming assay で検討した。

【結果・考察】 感染阻害作用を示した glycosaminoglycan である heparin、CSE は組換え体 E タンパク質と直接相互作用することが明らかになった。これらの結合は互いの分子による交差反応性を示したことから、共通の糖鎖構造が存在することが示唆された。今回設計した低分子化合物の中から DENV の感染阻害効果を持つ化合物が見出された。この化合物と組換え体 E タンパク質との結合を解析することにより、DENV の宿主細胞への吸着の分子メカニズムが解明されることのみならず、感染阻害活性を有する低分子化合物創出の可能性が示唆された。