

新規インフルエンザウイルス感染阻害化合物の探索と合成

○柳田 浩志¹, 松元 輝礁¹, 山本 典生², 原崎 一浩², 佐藤 人美³, 山本 陽子³, 高久 洋³, 高橋 仁², 原田 勇一², 中村 一哉², 浜本 いつき², 田代 真人², 星野 忠次¹(¹千葉大院薬, ²国立感染研, ³千葉工大院工)

【目的】インフルエンザは、毎年国内外で多くの感染被害が発生している。これまでに、ワクチンや有効な治療薬が開発されているが、耐性ウイルスの出現が確認されており、新しい作用機序を有する抗インフルエンザ薬を開発することが必要不可欠である。本研究は、インフルエンザウイルスの表面にあるヘマグルチニンを標的とする新規作用機序の抗インフルエンザ薬開発を目指す。

【方法】1996年にカビの一種であるスタキボトリス属菌から単離・構造決定されたスタキプリンは、インフルエンザ A ウイルスのヘマグルチニンに作用して、強力な阻害活性を示すことが報告されている。(EC₅₀=0.003μM; virus:A/WSN/33(H1N1), cell:MDBK)。ところが、スタキプリンは WNS 以外のウイルス株では阻害活性が低く、かつ耐性変異により容易に活性を失うことが知られている。今回、我々は計算機を用いたスタキプリンのファーマコフォア分析を実行し、化合物ライブラリーから類似化合物のスクリーニングを試みた。

【結果と考察】計算機によるファーマコフォア分析によって約 300 万種類化合物から 8 種類の候補化合物を得た。これらについて、ウイルス感染阻害能を検討したところ、化合物 1 と化合物 2 が抗ウイルス活性を示した。

さらに、得られた二つの化合物を足掛かりにして、阻害活性化化合物の合成を行った。合成展開から、スクリーニングより得た化合物に比べて高い阻害活性を持つ化合物を得ることができた。今後、標的タンパク質への結合親和性を高めるため、構造変更を進めてゆく必要がある。

