

# 31L-am08

EBNA1 機能阻害剤による抗 EBV 作用

○野口 耕司<sup>1</sup>, 安田 愛<sup>1</sup>, 片山 和浩<sup>1</sup>, 三橋 純子<sup>1</sup>, 蓑島 維文<sup>2</sup>, 坂東 俊和<sup>2</sup>, 杉山 弘<sup>2</sup>, 神田 輝<sup>3</sup>, 杉本 芳一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>慶應大薬, <sup>2</sup>京大院理, <sup>3</sup>愛知県がんセ研)

【目的と意義】ヒトのがんウイルスである Epstein-Barr Virus (EBV) は、潜伏感染から正常 B 細胞を不死化させたり、またある種の胃がんや上咽頭がんの発生に関与することが知られている。EBV 由来の EBNA1 蛋白質は、ウイルスゲノムの OriP と呼ばれる領域の DNA に結合し、潜伏感染状態の確立と感染細胞の不死化や悪性化に大きく寄与していることから、EBNA1 の機能が新規分子標的となる可能性が考えられる。本研究では、EBNA1 蛋白質と OriP との結合を阻害する低分子化合物、特にピロールイミダゾールポリアミドの探索を行い、抗 EBV 薬としての可能性を検討している。

【材料と方法】GST-EBNA1 蛋白質とビオチン化 OriP DNA を作成し、これらを用いて EBNA1 蛋白質と OriP との結合を評価できる ELISA 系と EMSA 系の 2 つの実験系を確立し、さらに OriP 上の特定の DNA 配列を標的とする化合物をいくつか合成し、それらの阻害活性を検討した。また、OriP 依存性の転写活性化能に対する阻害効果も検討した。さらに、EBV 感染細胞に対する増殖阻害活性も検討した。

【結果と考察】OriP の DNA 配列に結合することを目的としてデザインした化合物の中に、特に良い EBNA1-DNA 結合阻害活性を持つものが見出された。今回の実験で同定された化合物は、EBNA1 と OriP との結合を塩基配列選択的に阻害する活性を持つと思われる。また、EBV 感染細胞、特に、Type III の潜伏感染形式の lymphoblastic cell line の樹立や増殖に対して抑制効果が認められたので、本化合物は、細胞レベルで EBV 感染に対する阻害効果を持つことが確認された。