

Dengue virus infection new drug theoretical molecular design

○山藤 歩¹, 伊東 祐仁¹, 左 一八², 池田 潔³, 鈴木 隆², 常盤 広明¹(¹立教大理,
²静岡県大薬,³広島国際大薬)

【背景】 Dengue virus (DENV) はフラビウイルス科に属するウイルスで Dengue 熱、Dengue 出血熱、Dengue ショック症候群を引き起こす。年間約 1 億人が Dengue 熱を発症し、そのうち 50 万人が解熱に伴い Dengue 出血熱に移行する。さらに、Dengue ショック症候群にまで移行すると死に至る場合もある。地球環境の変化によりウイルス媒介蚊の生息地域が拡大するとともに、DENV の感染地域も拡大している。現在、ワクチンや特異的な治療薬は臨床応用されていない。最近、糖鎖化合物を基に設計された新規化合物が DENV 感染初期の段階で高い阻害活性を示すことが報告された[1,2]。本研究では感染メカニズムの解明を目指し、その第一段階として DENV に対する阻害剤の結合部位とその結合様式の特定を試みた。

【方法】 2 型 DENV Envelope タンパク質の X 線結晶構造[PDBID:1OKE]を基に統合計算化学プログラム MOE を用いてターゲットタンパク質の構造を構築した。その構造に対して統合計算化学プログラム MOE の Site Finder を用いて阻害剤の結合サイトを探索した。得られたサイトの中で、DENV が宿主細胞に吸着する際に重要であるとされるドメイン III 上のサイトに対して ASE Dock による阻害剤のドッキングシミュレーションを行った。今回、阻害剤として Methyl 3-O-sulfated α -glucuronic acid (1) および Methyl 3-O-sulfated β -glucuronic acid (2) を用いた。

【結果・考察】 ドッキングシミュレーションの結果、阻害剤 1 と 2 では結合様式が異なっており、その理論的結合能(Binding Score)は阻害剤の活性と相関していた。現在、DENV 感染阻害を示す他の化合物についても同様の解析を実行中である。

- 【参考】**
1. Hidari, *et al.*, *J. Biochem.*, **82**, 751-755, (2006)
 2. Kato, *et al.*, *Antiviral Res.*, **88**, 236-243, (2010)