

# 28PB-am007S

梅エキス抽出物をリードとした新規マルチターゲット抗インフルエンザ薬の合理的設計開発

○石坪 江梨花<sup>1</sup>, 細沢 拓未<sup>1</sup>, 五十嵐 学<sup>2</sup>, Karl N. KIRSHNER<sup>3</sup>,  
Nongluk SRIWILAIJAROEN<sup>4,5</sup>, 横江 弘雅<sup>7</sup>, 津吹 政可<sup>7</sup>, 鈴木 康夫<sup>5</sup>, 常盤 広明<sup>1,6</sup> (立教大理,<sup>2</sup>北大人獣共通感染症リサーチセンター,<sup>3</sup>Hochschule Bonn-Rhein-Sieg,<sup>4</sup>Faculty of Medicine, Thammasat University,<sup>5</sup>中部大生命健康科学,<sup>6</sup>立教大未来分子研究セ,<sup>7</sup>星薬大)

【背景】最近、梅エキス抽出物から単離されたフラン誘導体が、インフルエンザウイルスの HA および NA の異なる作用点に対して阻害活性を有し、マルチターゲット医薬リードとなる可能性を示された。フラン誘導体の内、最も阻害活性が高い Mumefural には、立体異性体が存在するが、そのどちらが有効にインフルエンザウイルスに作用するのかわかりませんでした。そこで我々は、全電子計算に基づくフラグメント分子軌道(FMO)法および MD Simulation を用いて、S-および R-Mumefural のパンデミックインフルエンザウイルス(A/Narita/1/2009(H1N1))に対する阻害作用機序の理論解析を行った。

【方法、解析】R-/S-Mumefural と NA および HA の複合体に対して、FMO 法を用いて理論的結合能を算出した結果、NA と HA の両方において、S-体のほうが結合能が大きいことが分かった。また、それらの複合体に対して MD Simulation に基づく動的構造解析を行った結果、S-Mumefural は、阻害剤の結合ポケットにおいて、多様に構造変化する 150-loop のアミノ酸残基と安定な水素結合を形成し、150-loop の構造変化を抑制するため、NA と有効に結合できることが分かった。一方、R-Mumefural は、150-loop 内のアミノ酸残基との安定化相互作用が比較的弱いことが理論的に示唆された。さらに、化学合成した Mumefural を光学分割し、現在、R-および S-Mumefural の絶対構造決定、ならびインフルエンザウイルス NA および HA に対する阻害実験を行っている。また、各 R/S-体と NA との共結晶を作成し、X 線結晶構造解析も実行中である。それらの詳細は当日発表予定である。

【参考】 E. Ishitsubo, *et al.*, Joint Meeting of SFG and JSCR (Integrating Glycoscience from Biology and Chemistry to Medicine), November, Hawaii, U.S.A. (2014).