

27U-am06S

水痘帯状疱疹ウイルス portal タンパクを標的とする新規抗ウイルス化合物の同定と作用機序の解析

○安井 瑠香¹, 井上 直樹¹ (岐阜薬大)

【目的】水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は初感染で水痘、再活性化により帯状疱疹を起こす DNA ウイルスである。現在 VZV 感染症に対する治療薬にはアシクロビルやホスカルネットなどがあるが、すべて核酸アナログであり、長期使用による耐性株出現の可能性がある。このため既存薬とは異なる作用機序を有する薬剤の開発が求められている。私達は、VZV 特異的レポーター細胞を用いてランダムライブラリーのスクリーニングを行い、VZV に対し高い増殖阻害効果を示す化合物を同定してきた。本研究ではそのひとつの化合物の作用点を明らかにした。

【方法】VZV 前初期タンパクに対する抗体を用いた免疫染色法により 50%増殖効果濃度 (EC50) を決定し、感染後の化合物投与時期を変えることにより化合物の作用する感染ステップを検討した。化合物存在下で VZV ワクチン株を長期培養し、耐性株を得た。最も耐性の強い H3 株の 68 ある全 ORF の塩基配列を決定し、親株と比較して変異のあった遺伝子について他の耐性株の配列を決定した。間接蛍光抗体法により、化合物による VZV のいくつかのタンパクの局在の変化を観察した。

【結果および考察】GPL 細胞における EC50 は 12.9 μ M、CC50 は 173 μ M であった。感染後 12 時間までに化合物が存在すると増殖阻害効果が高く、18 時間より後では効果が低いことから、感染初期過程を標的とすることがわかった。耐性株 H3 に変異があった 5 つの ORF のうち、他の 4 つの耐性株で ORF54 に対して変異が共通に確認できたことから、これが作用点であると推定された。ORF54 はカプシドの構成要素である portal タンパクをコードしており、ウイルス DNA の核への注入やカプシドへのパッケージングに関与することから、抗ウイルス薬の標的としては新規性が高い。現在、さらなる詳細な作用機序の解析を行っている。