

インフルエンザウイルスの小分子阻害剤の新規探索

和田 章

毎年、冬になるとインフルエンザが必ず流行する。そして、人を死に至らしめる強毒性インフルエンザも世界のどこかで発生しており、世界保健機関 WHO は世界的大流行(パンデミック)を防ぐべく、警鐘を鳴らし続けている。近年、新型インフルエンザに対する薬剤の開発は、世界各国が取り組む喫緊の課題である。しかし、ウイルスの突然変異によって変化した感染機能に対する薬剤を迅速に創成する技術は未だ確立されていない。それゆえ、様々なインフルエンザウイルスに対して幅広く薬理効果を示す特效薬の創出が必要であることは明らかである。

今回、インフルエンザウイルス A 及び B の RNA ポリメラーゼを特異的に阻害する新たな小分子化合物を見出すと共に、それらの活性や特異性を既存薬と比較しながら検討した論文を紹介する。

紹介論文

“ Small molecule inhibitors of influenza A and B viruses that act by disrupting subunit interactions of the viral polymerase ”

Giulia Muratorea, Laura Goraccib, Beatrice Mercorellia, Ágnes Foegleinc, Paul Digardc,

Gabriele Crucianib, Giorgio Palù, & Arianna Loregiana*

PNAS **109**, 6247–6252. (2012)

要旨

今回、インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼ複合体形成を特異的に阻害する小分子化合物を探索するため、その PB1-PA 複合体の結晶構造解析の情報を元にしたインシリコ・スクリーニングを行った。そして、そこで同定した 32 種類の化合物に対して、PB1-PA 複合体形成の阻害活性を評価するための ELISA や各種細胞実験を行った。その結果、化合物 1 は、PB1-PA 複合体の核移行および細胞内での転写を阻害を示すだけでなく、様々なインフルエンザウイルス A の複製を抑制する特異的活性を有することが明らかとなった。これらの結果は、今後の抗インフルエンザウイルス薬の新規開発において有用な知見を与えるものと考えられる。

参考論文

“ The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase ”

Eiji Obayashi, Hisashi Yoshida, Fumihiko Kawai, Naoya Shibayama, Atsushi Kawaguchi,

Kyosuke Nagata, Jeremy R. H. Tame & Sam-Yong Park*

Nature **454**, 1127–1131. (2008)