

インフルエンザウイルスの新たな標的分子の阻害剤

近藤恭光

インフルエンザウイルスの Nucleoprotein (NP) は、感染初期に発現されており、ウイルスの複製の多くのステップで重要な役割を持っている。NP はウイルスの表面スパイク蛋白質に比べて比較的よく保存されている。インフルエンザ A ウイルスのゲノムは、8つのセグメントに分かれており、それらは、ネガティブ RNA と NP 及び PB1, PB2, PA のポリメラーゼ複合体から成り立っている。NP は、核局在シグナル(NLS)、RNA 結合サイト、NP-NP 結合ドメイン、PB2 結合ドメインと多くの機能ドメインを含んでいる。NP は、NP や RNP の核移行、ウイルス RNA の複製と転写、RNP の核外輸送やパッケージングと、ウイルスのライフサイクルにおいて重要な役割を担っており、多段階で効力を発揮する抗ウイルス薬の標的分子として注目されてきている。我々も分子ウイルス学特別研究ユニットとの共同研究で、化合物アレイを用いて、NP に結合してインフルエンザウイルスの増殖を阻害する化合物を見つけ出し、論文発表した。その後すぐに、今回紹介するグループが、同じ NP を標的にして阻害剤を探索した論文を発表したので紹介する。

紹介論文

Identification of influenza A nucleoprotein as an antiviral target.

R.Y. Kao, D. Yang, L-S. Lau, W.H.W. Tsui, L. Hu, J. Dai, M-P. Chan, C-M. Chan, P. Wang, B-J. Zheng, J. Sun, J-D. Huang, J. Madar, G. Chen, H. Chen, Y. Guan & K-Y. Yuen

(Department of Microbiology, Reserch Center of Infection and Immunology, State Key Laboratory of Emerging Infectious Diseases, The University of Hong Kong)

Nature Biotechnology, **28**, 600-605 (2010)

要旨

インフルエンザ A は、抗原的に変化した株や伝染力の高い株の出現によって依然として公衆衛生の重要な課題のままである。アダマンタンやノイラミニダーゼ阻害剤のような利用可能な薬剤に対する抵抗性の株がどんどん現れてきており、インフルエンザウイルス感染症に対する新たな抗ウイルスの標的分子と新たな薬剤の必要性を生じさせている。フォワードケミカルジェネティクスを使って、我々はインフルエンザ A ナクレオプロテイン(NP)を薬剤標的分子として同定し、小分子化合物 nucleozin を見つけた。Nucleozin は、NP の凝集を引き起こし、NP の核への集積を阻害する。Nucleozin は、インフルエンザ A ウイルスの複製を *in vitro* で nM レベル (EC₅₀) で妨げ、致死量の鳥インフルエンザ A H5N1 を与えたマウスに対しても効果があった。我々の結果は、ウイルスの NP が薬剤治療の開発に対して有効な標的分子であることを示すものである。

参考論文

Discovery of novel antiviral agents directed against the influenza A virus nucleoprotein using photo-cross-linked chemical arrays

K. Hagiwara, Y. Kondoh, A. Ueda, K. Yamada, H. Goto, T. Watanabe, T. Nakata, H. Osada, & Y. AidaR., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **394**, 721-727 (2010)