

変異型高病原性インフルエンザ ウイルス(H5N1)感染を抑制する 阻害ペプチドの開発と低分子創薬

徳島大学 大学院医歯薬学研究部 生体栄養学分野
特任助教 真板綾子

平成30年10月30日

高病原性鳥インフルエンザが もたらす社会問題(1)

鳥類の間で、高病原性鳥インフルエンザウィルス感染が蔓延している。

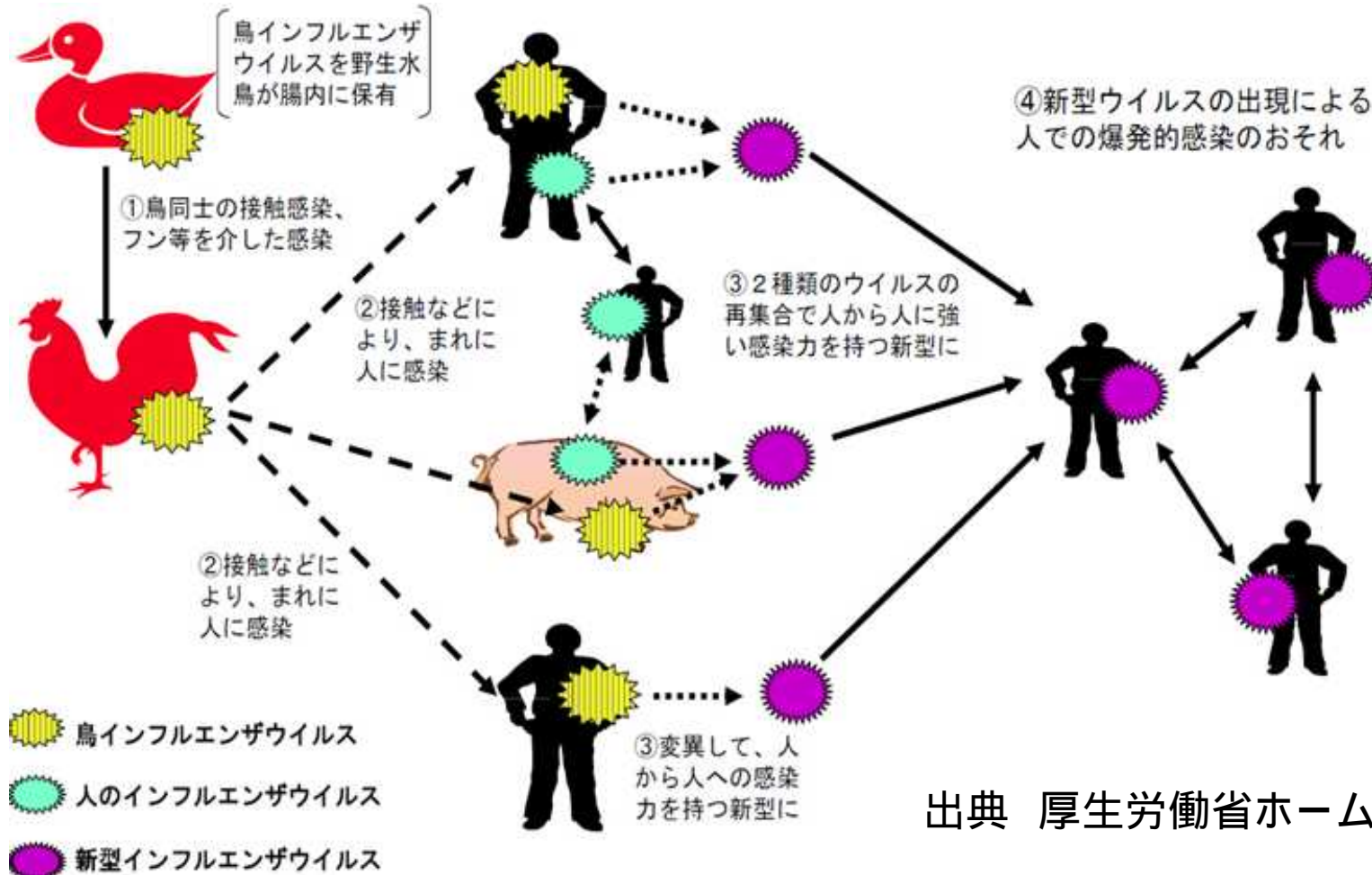
近年、養鶏場なども高病原性鳥インフルエンザの感染が確認されており、さらなる感染拡大を防ぐために大量殺傷が実施されている。

(例) 2018年1月に香川県さぬき市の養鶏場で、高病原性鳥インフルエンザ感染がみつかかり、近隣の養鶏場含む約9万羽の殺傷処分が実施された。

高病原性鳥インフルエンザが もたらす社会問題(2)

現在 鳥インフルエンザの鳥からの人への感染

将来 人から人への感染 ➡ **パンデミックを起こす!**

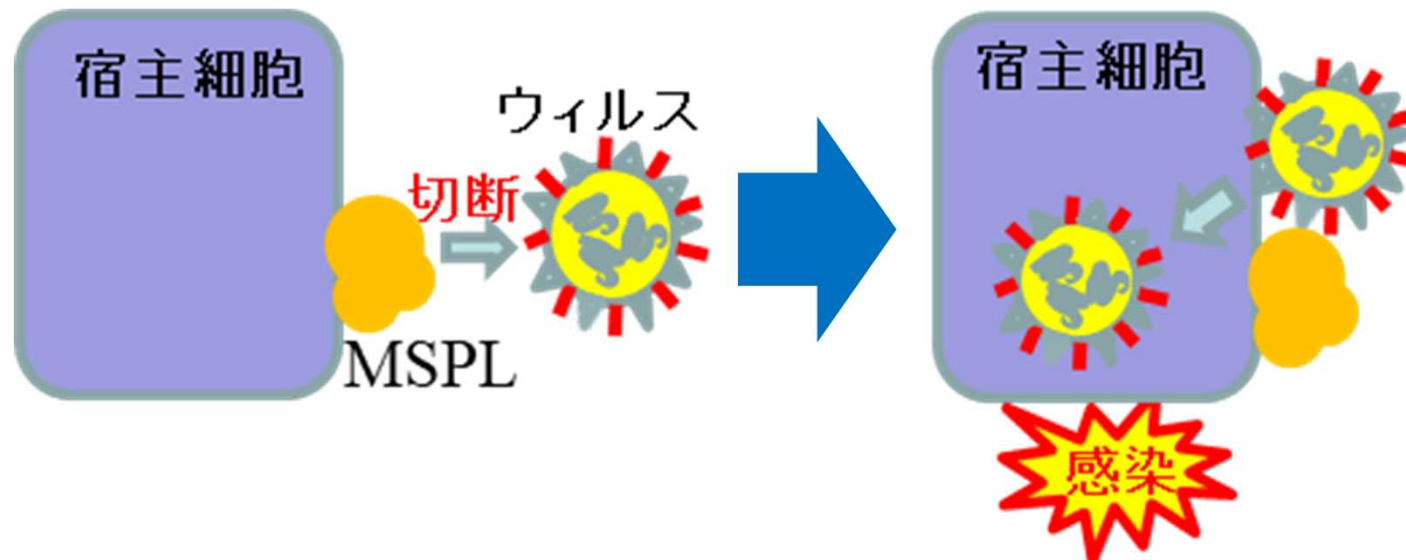


出典 厚生労働省ホームページ

高病原性鳥インフルエンザ感染 に關与する宿主の酵素MSPL

既存の薬剤は、このようなウィルス感染には効かないため、現存では、治療薬・予防薬は共にない。

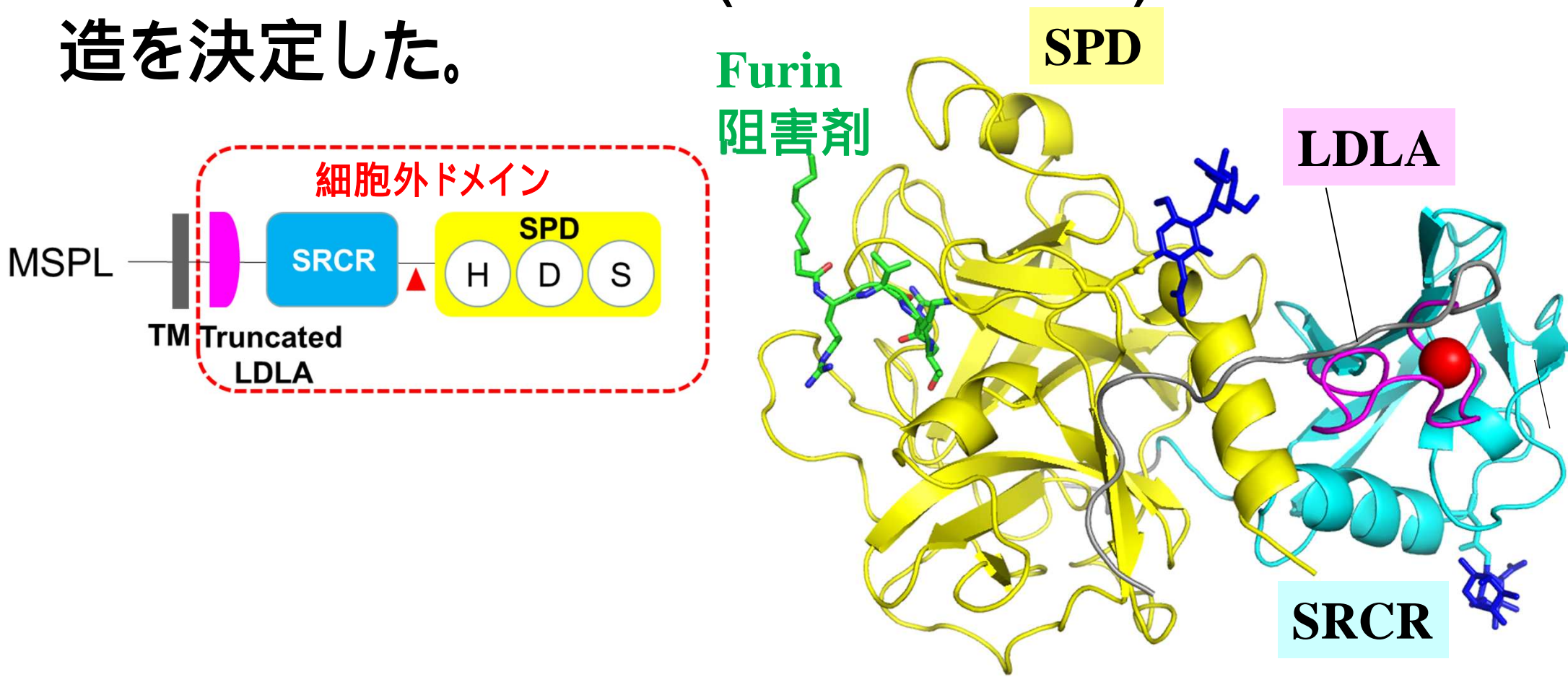
変異型の高病原性インフルエンザの感染に關わる宿主(ヒト)の酵素MSPLに着目した。



ウィルスの外膜上の蛋白質を切断することにより、ウィルスを活性化する！

MSPLの立体構造決定

- MSPLは、高病原性鳥ウイルス外膜蛋白質上の塩基性の残基が連続した配列を特異的に認識・切断する。
- MSPLと従来の阻害剤(furin inhibitor)との複合体構造を決定した。



MSPL特異的な阻害剤の開発

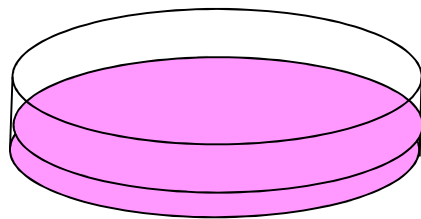
阻害剤の種類	Furinに対する阻害活性 (IC ₅₀)	MSPLに対する阻害活性 (IC ₅₀)
従来の阻害剤	2.6nM	10nM
配列1	475.8nM ↓	2.1nM ↑
配列2	112.4nM ↓	2.8nM ↑
配列3	121nM ↓	1.1nM ↑
配列4	193nM ↓	1.7nM ↑

MSPL特異的な阻害剤を見出すことに成功した！

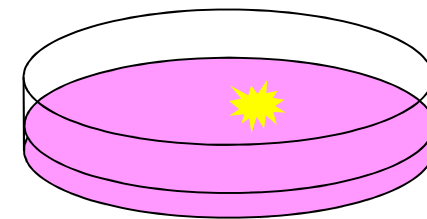
MSPL特異的な阻害剤の開発

高病原性鳥インフルエンザウイルス感染実験により、開発したMSPL特異的阻害剤による感染阻害を確認した！

配列4の阻害剤を添加した場合

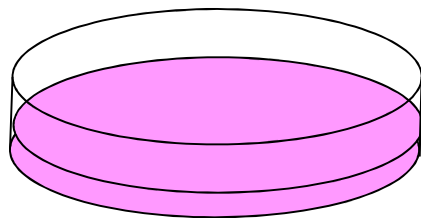


ウイルス感染

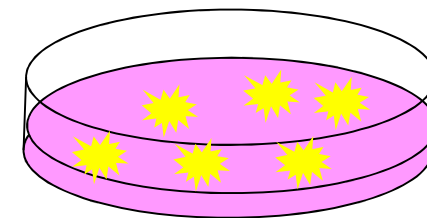


感染が抑制された！

従来のfurin阻害剤を添加した場合



ウイルス感染



感染は抑制されなかった。

従来技術とその問題点

高病原性鳥インフルエンザに対する予防・治療薬がない！

高病原性鳥インフルエンザは、現行の抗インフルエンザ薬 (ノイラミニダーゼ阻害剤：タミフル・リレンザ etc) に対する感受性が低く、効きにくい！

高病原性鳥インフルエンザがヒト-ヒト間で感染すれば、爆発的に感染が拡大する！

新技術の特徴・従来技術との比較

新技術では、高病原性鳥インフルエンザの感染に直接関わる宿主酵素MSPLに着目し、このウィルス感染を阻害し、増殖を抑制する効果を持つペプチド性阻害剤を開発した。

開発した阻害剤は、高病原性鳥インフルエンザだけでなく、コロナウィルス、豚流行性下痢ウィルス、HIVウィルス、エボラウィルスに対してもウィルス感染を阻害し、増殖を抑制できることが期待される。

想定される用途

- 高病原性鳥インフルエンザに感染したヒト・家畜を治療するための薬剤。
- 高病原性鳥インフルエンザに感染したヒト・家畜に接触する人（医療従事者・獣医・畜産業の人）のための予防薬。
- 高病原性鳥インフルエンザ以外にもMSPLが関わるコロナウィルス、豚流行性下痢ウィルス、HIVウィルス、エボラウィルスに対する治療・予防薬。

実用化に向けた課題

- MSPL特異的なペプチド性の阻害剤を開発した。
しかし、開発した阻害剤はペプチドであるため、コスト面・汎用性から、低分子化が必須である。
ペプチド 低分子のノウハウがない。
- ウィルス感染実験等による阻害剤の評価(阻害効果・副作用)が必須であるが、マンパワーと危険なウィルスを扱うため、実験区域が限定されることから、今後の検討が難しい。

企業への期待

- 開発したペプチドとMSPLの構造情報を基に低分子化合物を見出す技術を持つ、企業との共同研究を希望する。
- ウィルスの感染実験による阻害剤の評価を速やかに行うことができる研究環境を持つ企業との共同研究を希望する。
- 高病原性鳥インフルエンザの治療薬を開発中の企業、創薬分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : MSPL特異的阻害剤、及び高病原性インフルエンザウイルス感染又は増殖抑制用組成物
- 出願番号 : 特願2018-126822
- 出願人 : 徳島大学、相模女子大学
- 発明者 : 二川健、真板綾子、奥村裕司

お問い合わせ先

徳島大学研究支援・産官学連携センター /
テクノネットワーク四国（四国TLO）

大江瑞絵

T E L 088 - 656 - 9400

F A X 088 - 656 - 7274

e - mail ohe@s - tlo.co.jp