

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	おたふくかぜウイルスの酵素阻害剤の開発とその耐性化機構の解明				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
	研究分担者	所属・職名	広島国際大学薬学部・准教授	氏名	大坪 忠宗
		所属・職名	静岡県立大学薬学部・客員教授	氏名	池田 潔
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸

講演題目
おたふくかぜウイルスの酵素阻害剤の開発とその耐性化機構の解明
研究の目的、成果及び今後の展望
流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は、日本国内だけで毎年平均 100 万人に感染する、おたふくかぜウイルスを原因とする急性疾患である。青年期の感染では、精巣炎や卵巣炎を合併し、不妊の後遺症を残すことがある。予後不良の永続的な難聴は、発生率が最大 1%とされる。乳幼児で難聴の発症や青年期以降の不妊（妊娠率の低下を含む）の発症は、感染からかなりの時間が経って発覚することが多い。ウイルスに直接作用する薬剤は無く、現状では予測できない後遺症の発症を直接防ぐことはできない。これらの後遺症を直接防ぐため、ウイルスに直接作用して増殖を阻害する抗ウイルス剤の開発が望まれる。ウイルス表面酵素ヘマグルチニン-ノイラミニダーゼタンパク質（HN）の「シアリダーゼ」と呼ばれる酵素活性を阻害することで、ウイルス増殖を抑制する抗ウイルス剤の開発をめざした。 既知のシアリダーゼ阻害剤の構造を改変することで、おたふくかぜウイルスに対して特異的に直接作用してウイルス増殖抑制効果を示すシアリダーゼ阻害剤を開発した（特願 2023-51070; <i>Glycobiology</i> 34, cwae059, 2024）。本酵素阻害剤の存在下で、おたふくかぜウイルスをアフリカミドリザル腎由来 Vero 細胞を使用して 10 回継代培養した。酵素阻害剤の存在下で培養したウイルスの感染細胞を寒天培地で培養して形成された感染細胞集団（フォーカス）を、代表者らが開発・製品化したシアリダーゼ蛍光イメージング剤「BTP3-Neu5Ac」を使用してライブイメージングした。蛍光化フォーカスからウイルス株を単離して性状解析を行った。本酵素阻害剤に対する 50%阻害濃度は、今回単離したウイルス株と継代培養前の野生株の間で同程度であり、阻害剤に対する直接的な耐性は見られなかった。一方、単離株の感染細胞は野生株と比較して顕著な多核巨細胞形成を示した。ウイルス表面やその感染細胞表面には、細胞融合活性を示すフュージョンタンパク質（F）が発現する。多核巨細胞は、F が発現する感染細胞の周囲の細胞との膜融合を介して形成する。そのため単離株の F の膜融合活性は、野生株と比較して高くなっているものと考えられる。ウイルス表面タンパク質の遺伝子解析から、単離株の F で 2 個のアミノ酸置換が見られた。なお、HN のアミノ酸置換は見られなかった。今後、F のアミノ酸置換が単離株の顕著な細胞融合活性に関わっているのか解析していく。単離株は、感染細胞の周囲の細胞を融合して多核巨細胞を形成する。シアリダーゼ活性は、感染細胞外へ子孫ウイルスの放出を促すとされる。シアリダーゼ阻害下で感染細胞からの子孫ウイルス放出が抑制された状態で、単離株は多核巨細胞形成を介して感染を拡大できるものと考えられる。