

講演番号：3A07a10

講演日時、会場：3月29日 10:38～ A校舎07会場

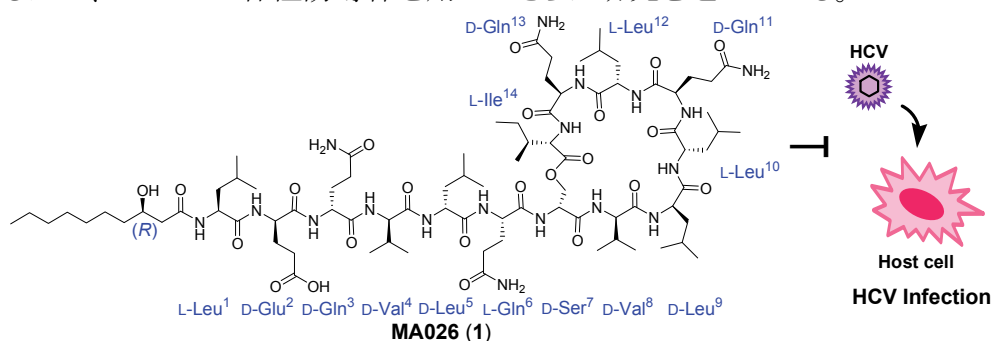
抗ウイルス活性を有する新規環状デプシペプチド MA026 の合成研究と標的分子の探索

Total Synthesis and Anti-Hepatitis C Virus Activity of MA026, a Novel Lipocyclodepsipeptide

○志村 聡美¹、中嶋 翔^{1,2}、藤井 俊孝¹、池田 健太郎¹、イザギレ - カルボネル ヘスス¹、石間 正浩¹、竹内 倫文¹、紙透 伸治¹、鈴木 孝洋³、倉持 幸司⁴、渡士 幸一^{1,2}、小林 進³、菅原 二三男¹
(¹東理大院理工、²国立感染症研究所 ウイルス第2部、³東理大薬、⁴京府大院生命環境)

○ Satomi SHIMURA¹, Syo NAKAJIMA^{1,2}, Toshitaka FUJII¹, Kentaro IKEDA¹, Jesus IZAGUIRRE-CARBONELL¹, Masahiro ISHIMA¹, Toshifumi TAKEUCHI¹, Shinji KAMISUKI¹, Takahiro SUZUKI³, Koji KURAMOCHI⁴, Koichi WATASHI^{1,2}, Susumu KOBAYASHI³, Fumio SUGAWARA¹ (¹Fac. of Sci. and Tech., Tokyo Univ. of Sci., ²Dep. Viol. II, Nat. Inst. of Infect. Dis., ³Fac. of Pharm. Sci., Tokyo Univ. of Sci., ⁴Kyoto Pref. Univ.)

水産養殖の現場では、魚類ウイルス感染症が漁獲量に深刻な影響を及ぼす。サケ科魚類の伝染性造血器壊死症ウイルス (Infectious hematopoietic necrosis virus: IHNV) はニジマス養殖に甚大な被害をもたらすが、一部の個体は IHNV に対する耐性を有していた。調査の結果、IHNV への耐性を示す個体は、特定の細菌が消化管に共生していることが明らかとなった。この細菌が生産し、抗ウイルス活性を示す物質として MA026 (1) が単離された¹⁾。MA026 は当研究室で単離、構造決定された新規環状デプシペプチドであり、IHNV だけでなく C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の増殖も阻害する。MA026 は新たな抗 HCV 薬として応用が期待されるが、その作用機序は解明されていない。本研究は、MA026 とその誘導体の効率的な化学合成法の確立、及び抗 HCV 活性における標的分子の同定を目的とした。MA026 はアミノ酸 14 残基からなる鎖環デプシペプチドに脂肪酸が結合した複雑な構造を有する。我々は、MA026 を環状デプシペプチドと側鎖部分の 2 つのセグメントに分割し、それぞれを液相法により合成した。得られた 2 つのセグメントを縮合し、脱保護を経て MA026 (1) の全合成を達成した²⁾。また、この液相法による柔軟な合成経路を用いて MA026 の各種誘導体を合成した。次に我々は MA026 の標的分子を同定するため、ファージディスプレイ法による探索を行った。その結果、MA026 の標的候補タンパク質として Claudin-1 が挙げられた。Claudin-1 はタイトジャンクションを形成する膜タンパク質であり、肝臓細胞で高発現している。HCV の感染機構では、HCV のエントリーレセプターとして機能することが示された³⁾。我々は、表面プラズモン共鳴分析により、Claudin-1 リコンビナントタンパク質と MA026 の濃度依存的な相互作用を観察した⁴⁾。以上の結果から、MA026 は Claudin-1 と相互作用し、その結果 HCV の感染を阻害する可能性が示唆された。現在、より詳細な抗 HCV 活性機構を解明するため、MA026 と各種誘導体を用いてさらに研究を進めている。



1) PCT WO 02/062831, 2002. 2) 日本農芸化学会 2012 年度大会 2A07p06 3) Evans, M. J. *et al. Nature* 2007, 446, 801-805.
4) Shimura, S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2013, *in press*.

synthetic study, cyclodepsipeptide, antiviral activity