



平成29年9月28日

インフルエンザ治療薬の開発をリードする スルホシアル酸誘導体の合成に成功

岡山大学大学院環境生命科学研究科（農）の清田洋正教授と神戸大学の共同研究グループは、新規のインフルエンザ治療薬につながるスルホシアル酸誘導体の合成を達成しました。本研究成果は、8月15日、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」の Research Article として掲載されました。

合成したスルホシアル酸誘導体は、インフルエンザ・ウイルスの持つ酵素シアリダーゼを、カルボキシ型やホスホノ型化合物より強く阻害し、新しい抗インフルエンザ薬の開発にスルホ基の利用が重要な鍵となることを示しました。

<業績>

清田教授らの共同研究グループは、シアル酸誘導体の1位をカルボキシ基(-CO₂H)からスルホ基(-SO₃H)に変えたスルホシアル酸誘導体を設計、合成することに成功しました。スルホシアル酸誘導体は、インフルエンザ・ウイルスや黄色ブドウ球菌などの病原菌が持つ酵素シアリダーゼを、対応するカルボキシ型やホスホノ型より強く（約40倍）阻害することがわかりました（図）。

<背景>

インフルエンザ・ウイルスが宿主細胞に寄生し、出芽、放出されるには、酵素シアリダーゼの働きが必要です。酵素シアリダーゼは、宿主細胞表面にある糖鎖末端のシアル酸部分を切断します。リレンザやタミフルなどインフルエンザ治療薬のほとんどは、この酵素を阻害することでウイルスの増殖を抑えますが、抵抗性ウイルスの出現や副作用が社会問題となっています。我々は2013年、二フッ化シアル酸が、抵抗性の出にくい不可逆的阻害作用を示すことを明らかにしました。しかしながらその活性の強さは不十分で、さらなる化学修飾を必要としました。一方、既存薬では、唯一1位カルボキシ基の改変が手つかずのまま残されていました（図）。1位カルボキシ基は、全てのシアリダーゼ酵素の活性中心にある三つのアルギニン（Arg）残基と静電的に結合します。そこで、この結合をより強固にするための新しい置換基の導入が試みられてきました。すなわち、1位ホスホノ基の導入の結果から、1位スルホ基の導入はより効果的であると予想され、世界中で合成達成が競争状態にありました。

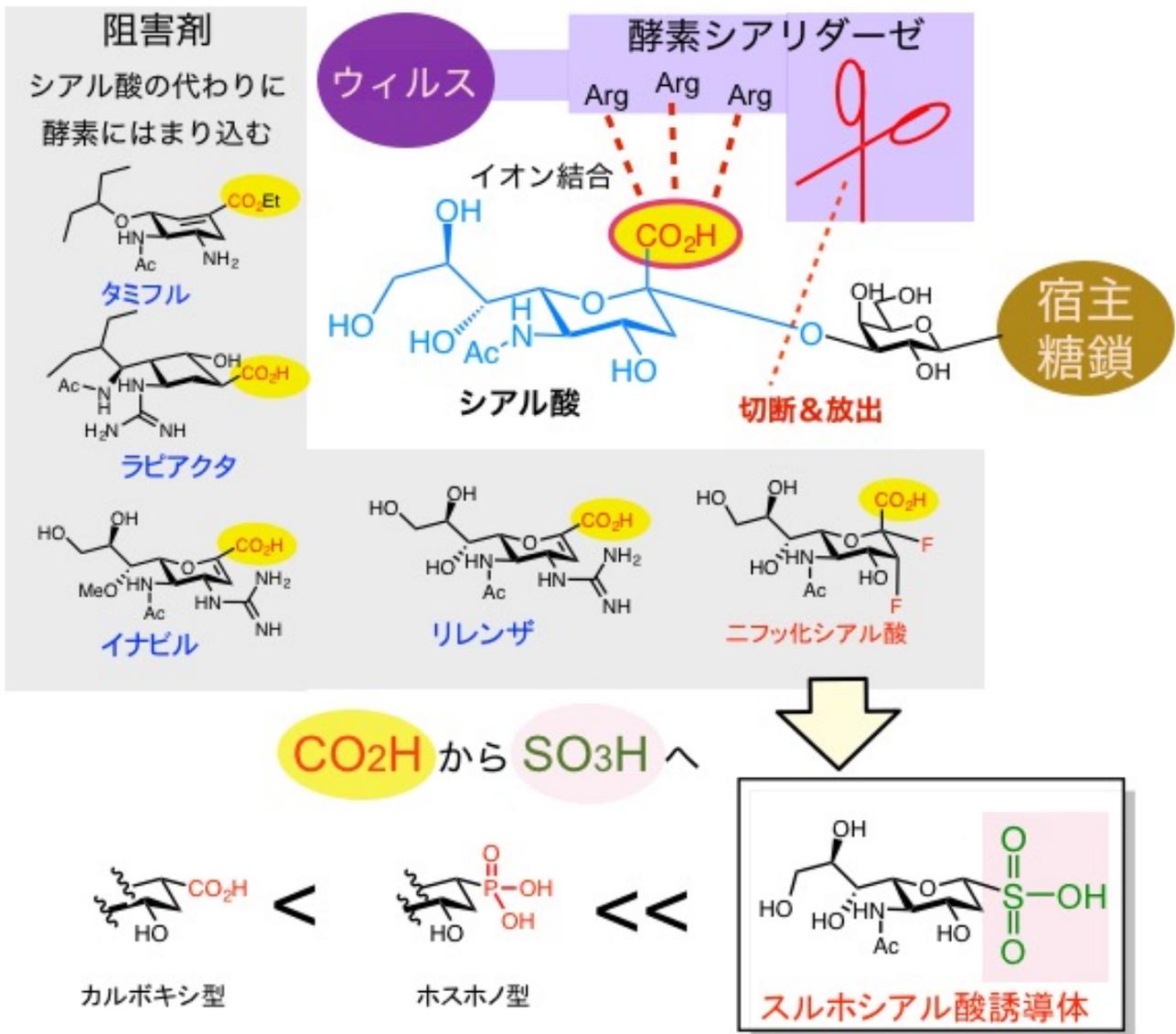


図. 既存薬とシアル酸の構造類似性とスルホシアル酸の開発

<見込まれる成果>

スルホシアル酸誘導体が、インフルエンザ・ウイルスのシアリダーゼを、対応するカルボキシ型やホスホノ型より強く阻害することが分かりました。このことは、カルボキシ型である全ての既存薬や候補化合物に適用可能であり、新薬開発への道筋が大きく広がったこととなります。

スルホシアル酸誘導体は、黄色ブドウ球菌やウェルシュ菌などの病原菌の持つシアリダーゼにも阻害効果を示しました。抗生物質としての応用も期待されます。



PRESS RELEASE

<論文情報等>

論文名： Synthesis of Sulfo-Sialic Acid Analogues: Potent Neuraminidase Inhibitors in Regards to Anomeric Functionality

掲載誌： *Scientific Reports* doi : 10.1038/s41598-017-07836-y

著者： Christopher J. Vavricka, Chiaki Muto, Tomohisa Hasunuma, Yoshinobu Kimura, Michihiro Araki, Yan Wu, George F. Gao, Hiroshi Ohru, Minoru Izumi, Hiromasa Kiyota

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<http://ousar.lib.okayama-u.ac.jp/ja/55344>

本研究は、独立行政法人日本学術振興会の科学研究費補助金外国人特別研究員 [Christopher J. Vavricka 博士 (現神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科・特命助教) JSPS KAKENHI Grant No. 26・04392] の助成を受け、実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院環境生命科学研究科

教授 清田 洋正

(電話番号) 086-251-8348

(FAX番号) 086-251-8348