

【目的】 本研究では、麻疹ウイルスに対する感染阻害剤として知られる融合阻害ペプチド (FIP : Fusion Inhibitor Peptide) の構造展開を行い、より活性が高く、超融合型麻疹ウイルスに対しても阻害効果を発揮する阻害剤の開発を試みた。

【方法】 本研究では、まず、FIP とその誘導体をペプチド固相合成法により合成し、HPLC により精製することによって、調製した。次に、これらの化合物の阻害活性を、細胞融合実験をもとに評価した。細胞融合実験で有望な結果を示した化合物については、共同研究先において、ウイルス感染の阻害アッセイについてもを行い、阻害活性を評価した。さらに、これらの化合物の構造活性相関を理解するために、各化合物と MeV-F との結合親和性の測定や MeV-F の熱安定性に対する効果など物理化学的な物性の評価を行った。

【結果】 細胞融合アッセイの結果、合成した誘導体のうち 7 つについて FIP よりも低濃度で阻害活性を示し、阻害活性が向上していることを確認した。これらの化合物は、ウイルス感染の阻害アッセイにおいても FIP よりも高い阻害活性を示した。特に、最も強い阻害活性を示した 2 種のペプチドについては、FIP よりも 10 倍低い IC₅₀ の値を示した。さらに、超融合型変異体の MeV-F を用いた細胞融合実験の結果、別の 2 種のペプチドが、FIP よりも低濃度で阻害活性を示した。本研究から、ペプチド性阻害剤である FIP は、合成が容易であることから多数の誘導体を容易に調製することが可能であり、それによって、超融合型変異体を含む MeV-F を強力に抑える阻害剤を創出することが可能であることが示された。今後、今回の誘導体化によって阻害活性が向上した理由を明らかにしていくことによって、さらに強力な阻害効果を示す FIP 誘導体や他の超融合型変異体の MeV-F にも有効な阻害剤が創出されると期待される。これらの阻害剤は、野生型と超融合型変異体の双方の MeV 感染に対して、有望な治療薬の候補となることが期待される。

本研究成果の概要

