

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

研究テーマ	ノロウイルスに対する抗ウイルス活性を示す低分子化合物の探索研究 およびその機序の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希
	研究分担者	所属・職名	静岡県環境衛生科学研究所・主査	氏名	安藤 隆幸
		所属・職名	静岡県環境衛生科学研究所・主任	氏名	工藤 晃大
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	南 彰
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	紅林 佑希

講演題目	ノロウイルスに対する抗ウイルス活性を示す低分子化合物の探索研究 およびその機序の解明
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>ノロウイルスは、ウイルス性食中毒における主要原因ウイルスの一つであり、ヒトに感染した場合は激しい下痢や嘔吐症状を引き起こす。発症すると激しい症状を起こしやすい一方、無症状感染者も多く存在する。大規模食中毒等の社会的な問題になることもあり、治療薬等の開発が望まれているが、現在までにノロウイルスに対する治療薬やワクチンは存在しない。</p> <p>本研究では、ノロウイルスに対する抗ウイルス活性を有する低分子化合物の探索と見出した化合物の作用機序の解明を目指す。ヒトに感染性を示すノロウイルス（ヒトノロウイルス）は培養方法が確立されておらず、マウスノロウイルス等の代替ウイルスによる試験が世界中で一般的に行われている。静岡県環境衛生科学研究所が以前に開発した抗マウスノロウイルス活性を有する低分子化合物DBFTCは高い抗ウイルス活性を有することが判明している。一方で、ヒトノロウイルスに対する有効性はウイルスの培養の難しさから未だ不明であり、その作用機序も明らかとなっていない。</p> <p>これまでの予備的な実験結果より、DBFTCはマウスノロウイルスの細胞への吸着段階より後の過程で効果を発揮し、ウイルスの増殖を阻害していることが示唆されている。そこで本研究では、DBFTCおよびその類縁体のウイルス複製阻害作用と構造活性相関を評価可能なスクリーニング系を構築することとした。DBFTCのウイルス複製作用に対する90%阻害濃度（IC₉₀）を算出し、同濃度における各化合物の活性をDBFTCと比較するスクリーニング系を構築した。現在、構築したスクリーニング系において化合物の評価を実施しており、今後、細胞毒性や活性相関を評価することでさらなる高活性・高選択性物質の探索・開発に繋げていきたい。</p> <p>また、DBFTCの作用機序を明らかにすることができれば、ヒトノロウイルスへの応用について、効果が期待できるか、期待できない場合はどこが問題なのか、推定が可能となる。現在、DBFTCの作用機序の解析を進めており、その中で侵入効率を定量可能なノロウイルス様人工粒子を作成中である。ウイルス様人工粒子は感染性を持たず、遺伝子から発現させることが可能で実験に扱いやすい。現在、VLP発現用遺伝子の構築に成功しており、今後VLPの作製と機能評価を行っていく。また、作用機序の解明を進めるとともに、DBFTC耐性変異株の作製を行っている。DBFTC存在下でウイルスを継代培養し、DBFTC存在下の培養においてウイルスが複製されていることを確認できた。今後さらに継代培養を進めるとともに、得られたウイルスが耐性を獲得したか解析を行っていききたい。</p>