

インフルエンザの新たな治療標的を同定

～薬剤耐性ウイルスが出現しないインフルエンザ治療薬開発に期待～

ポイント

- ・宿主 RNA メチル基転移酵素 MTr1 がインフルエンザウイルスの複製に不可欠であることを解明。
- ・MTr1 阻害化合物の取得に成功。
- ・薬剤耐性ウイルスが出現しない、新たなインフルエンザ治療薬の開発に期待。

概要

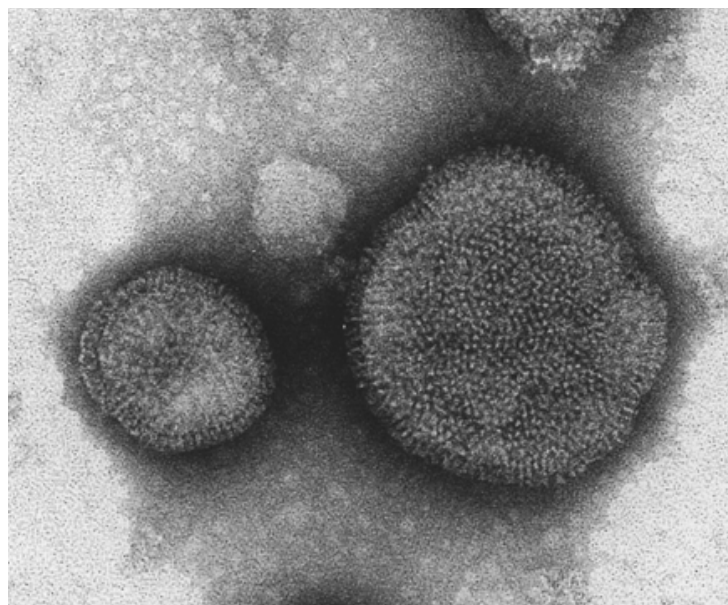
北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所の五十嵐学准教授、ボン大学の塚本雄太研究員、加藤博己教授らの国際共同研究グループは、インフルエンザウイルスの複製に必須の宿主因子を同定し、インフルエンザの新たな治療標的を見出しました。

現在、わが国では抗インフルエンザウイルス薬として、7種類の抗インフルエンザウイルス薬^{*1}が認可されています。しかし、これらの薬剤は特定のウイルスタンパク質に直接作用するため、ウイルス遺伝子の変異で薬剤耐性ウイルスが出現する弱点があります。

今回、研究グループは、インフルエンザウイルスの複製に宿主細胞^{*2}の RNA メチル基転移酵素^{*3} MTr1 が不可欠であることを明らかにしました。また、計算機を活用した既存薬ライブラリーのスクリーニングにより MTr1 阻害化合物を同定し、宿主因子である MTr1 の機能を阻害することでインフルエンザウイルスの複製を特異的に抑制できることを示しました。(図1)

今後 MTr1 を標的とした、薬剤耐性ウイルスが出現しない、新たな抗インフルエンザウイルス薬開発への展開が期待されます。

なお、本研究成果は、2023年2月9日(木)公開の Science 誌にオンライン掲載されました。



インフルエンザウイルスの電子顕微鏡写真 <提供:喜田 宏ユニバーシティプロフェッサー・名誉教授>

【背景】

A 型及び B 型インフルエンザウイルスは、毎年ヒトの間で流行を繰り返しています。特に A 型インフルエンザウイルスは、ヒトを含む哺乳動物及び鳥に広く感染する人獣共通感染症病原体です。これまで数十年に一度、ヒトの間で世界的大流行（パンデミック）を引き起こし、甚大な被害をもたらしてきました。また近年、家禽で流行しているウイルスが直接ヒトに伝播し、死亡者を出した例も多数報告されています。

現在、わが国では抗インフルエンザウイルス薬として、7 種類の薬が認可されています。しかしながら、これらの薬剤は特定のウイルスタンパク質に直接作用するため、ウイルス遺伝子の変異で薬剤耐性ウイルスが出現する弱点があります。したがって、インフルエンザウイルスのタンパク質に直接作用することなく、ウイルス増殖を抑える抗ウイルス薬の開発が期待されています。

インフルエンザウイルスやブニヤウイルス等の分節型マイナス鎖 RNA ウイルスの多くは、増殖の際、感染宿主の mRNA からキャップ構造と短鎖 RNA を盗み取って、自身のウイルス mRNA の合成を開始します（キャップスナッチング）。ごく最近、インフルエンザウイルスのキャップスナッチングには、宿主細胞の RNA メチル基転移酵素 MTr1 が関与していることが報告されましたが、その詳細については知られていませんでした。

【研究手法・成果】

本研究では、初めに MTr1 ノックアウト細胞を作製し、インフルエンザウイルスを含む種々のキャップスナッチングウイルスの複製能を調べました。その結果、A 型及び B 型インフルエンザウイルスの複製には、MTr1 が必須であることが分かりました。またその機序は、インフルエンザウイルスは MTr1 で修飾されたキャップ構造しかスナッチングできない（盗み取れない）ためであることが判明しました。

一方、今回試した他のキャップスナッチングウイルスの複製に、MTr1 は関与していませんでした。すなわち、宿主 MTr1 の機能を阻害することによって、インフルエンザウイルスの複製を選択的に抑制できる可能性を示唆しています。

続いて、MTr1 阻害化合物を探索するため、MTr1 の立体構造情報と計算機を活用し、既存薬ライブラリー（5,597 化合物）のスクリーニングを実施しました。その結果、MTr1 の酵素活性を阻害し、かつ種々のインフルエンザウイルスに対して抗ウイルス活性を示す化合物として、天然化合物ツベルシジンを見出しました。

さらに本研究では、115 種類のツベルシジン誘導体の中からツベルシジンより毒性の低い化合物を探索し、最終的に抗インフルエンザウイルス活性を示す最も効果的な MTr1 阻害化合物として、トリフルオロメチルツベルシジン（TFMT）を同定しました（特許出願中、図 2）。

立体構造解析から、TFMT は MTr1 の基質結合ポケットに結合し酵素活性を阻害していることが予想されます。また MTr1 の修飾を受けていないキャップ構造は、インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ（PB2 タンパク質）との相互作用を損なう可能性も構造解析から予測されました。すなわち、TFMT は宿主 MTr1 と結合することでキャップ構造の修飾機能を抑えます。MTr1 で修飾されない宿主 mRNA のキャップ構造はウイルスの RNA ポリメラーゼ（PB2 タンパク質）との相互作用が減弱するため、結果として TFMT は RNA ポリメラーゼを介したキャップスナッチングとその後のウイルス RNA の合成を抑制していると考えられます。

このように、本研究では宿主因子である MTr1 の機能を阻害することでインフルエンザウイルスの複製を特異的に抑制できることを解明しました。

【今後への期待】

現在までに、インフルエンザウイルスのウイルスタンパク質を標的とした治療薬は上市されていますが、宿主タンパク質を標的とした抗インフルエンザ薬はまだありません。今回、宿主因子である MTr1 を阻害する化合物を同定し、MTr1 阻害剤によりインフルエンザウイルスの複製を抑えられることが示されました。MTr1 を標的にした薬剤は、ウイルスのタンパク質に直接作用することがないため、薬剤耐性ウイルスが出現しにくいと考えられます。宿主を標的とするため、毒性に細心の注意を払うことは必要ですが、既存の治療薬と組み合わせることで、インフルエンザの新たな治療法の開発に貢献できることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学研究費助成事業「国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))：宿主 RNA メチルトランスフェラーゼを標的とした抗インフルエンザウイルス薬の探索（代表：五十嵐学）(JP22KK0094)」等の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	Inhibition of cellular RNA methyltransferase abrogates influenza virus capping and replication (細胞 RNA メチルトランスフェラーゼの阻害はインフルエンザウイルスのキャッピングと複製を抑制する)
著者名	塚本雄太 ¹ , 日尾野隆大 ^{2,3} , 山田辰太郎 ¹ , 松野啓太 ^{2,4,5} , Aileen Faist ^{6,7} , Tobias Claff ⁸ , Jianyu Hou ⁸ , Vigneshwaran Namasivayam ⁸ , Anja vom Hemdt ⁹ , 杉元聡子 ¹⁰ , Jin Ying Ng ¹ , Maria H Christensen ¹¹ , Yonas M Tesfamariam ¹¹ , Steven Wolter ¹² , Stefan Juranek ¹³ , Thomas Zillinger ^{12,14,15} , Stefan Bauer ¹⁴ , 広川貴次 ^{16,17,18} , Florian I Schmidt ^{11,19} , Georg Kochs ^{20,21} , 下島昌幸 ¹⁰ , Yi-Shuian Huang ^{22,23} , Andreas Pichlmair ^{24,25} , Beate M Kummerer ^{9,26} , 迫田義博 ^{2,3} , Martin Schlee ¹² , Linda Brunotte ^{6,27} , Christa E Müller ⁸ , 五十嵐学 ^{2,28*} , 加藤博己 ^{1*} (¹ Institute of Cardiovascular Immunology, Medical Faculty, University Hospital Bonn, University of Bonn, ² 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所国際協働ユニット, ³ 北海道大学大学院獣医学研究院微生物学教室, ⁴ 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所危機分析・対応部門, ⁵ 北海道大学ワンヘルスリサーチセンター, ⁶ Institute of Virology Muenster, Westfaelische Wilhelms-University, ⁷ CiM-IMPRS, Westfaelische Wilhelms-University Muenster, International Max Planck Research School, ⁸ PharmaCenter Bonn & Pharmaceutical Institute, Pharmaceutical & Medicinal Chemistry, University of Bonn, ⁹ Institute of Virology, Medical Faculty, University Hospital Bonn, University of Bonn, ¹⁰ 国立感染症研究所ウイルス第1部, ¹¹ Institute of Innate Immunity, Medical Faculty, University Hospital Bonn, University of Bonn, ¹² Institute of Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, Medical Faculty, University Hospital Bonn, ¹³ Department of Oncology, Hematology, Rheumatology and Immune-Oncology, University Hospital Bonn, University of Bonn, ¹⁴ Institute of Immunology, Philipps-University Marburg, ¹⁵ Department of Biomedicine, Aarhus University, ¹⁶ 筑波大学トランスポーター医学研究センター, ¹⁷ 筑波大学医学医療系, ¹⁸ 産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門, ¹⁹ Core Facility Nanobodies, Medical Faculty, University Hospital Bonn, University of Bonn, ²⁰ Institute of Virology, Medical Center, University of Freiburg, ²¹ Faculty of Medicine, University of Freiburg,

²²Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, ²³Neuroscience Program of Academia Sinica, Academia Sinica, ²⁴Institute of Virology, School of Medicine, Technical University of Munich, ²⁵German Center for Infection Research (DZIF), Munich Partner Site, ²⁶German Center for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, ²⁷Interdisciplinary Center for Medical Research, Medical Faculty Muenster, ²⁸北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所国際疫学部門) *責任著者

雑誌名 Science

DOI 10.1126/science.add0875

公表日 2023年2月9日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 准教授 五十嵐学 (いがらしまなぶ)

TEL 011-706-7314 FAX 011-706-7310 メール igarashi@czc.hokudai.ac.jp

URL <https://www.czc.hokudai.ac.jp/epidemiol/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

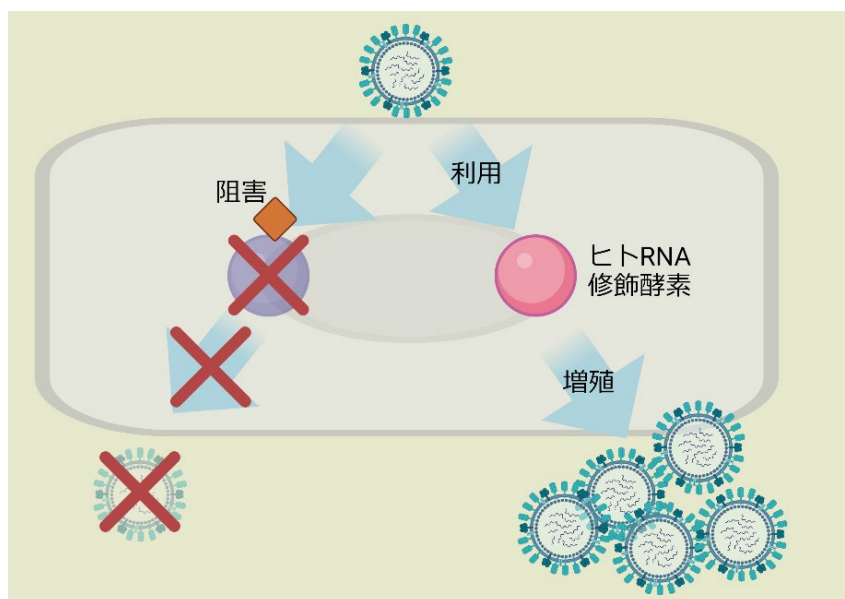


図1. ウイルスが感染時に利用する宿主細胞のRNA修飾酵素(MTr1)を阻害することで、ウイルスタンパク質に直接作用せずに、インフルエンザウイルスの増殖を抑制することができる。

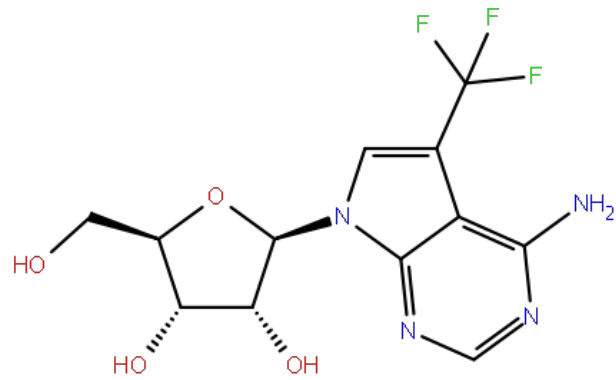


図 2. トリフルオロメチルツベルシジン (TFMT) の化学構造

【用語解説】

- *1 抗インフルエンザウイルス薬 … これまでに抗インフルエンザウイルス薬として、M2 イオンチャンネル阻害剤 (アマンタジン)、ノイラミニダーゼ阻害剤 (オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル)、RNA ポリメラーゼ阻害剤 (ファビピラビル)、キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤 (バロキサビル・マルボキシル) が日本国内で認可されている。
- *2 宿主細胞 … ウイルスが増殖のために利用する細胞。
- *3 RNA メチル基転移酵素… RNA にメチル基を転移する反応を触媒する酵素。