

新たなウイルス制御法により インフルエンザ克服への道を拓く

西川 喜代孝 医生命システム学科 教授



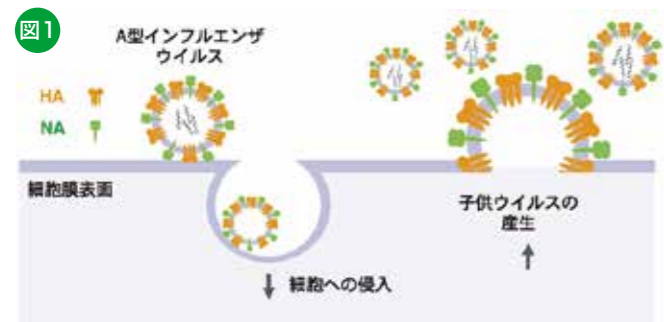
教員の横顔 — Kiyotaka Nishikawa

腸管出血性大腸菌O-157やインフルエンザウイルスに対する治療薬開発、各種炎症性疾患やがんに対する分子標的薬の開発など、幅広い分野で活躍中。趣味は、プールで泳ぐこと。「なので、継志館がなくなるのは寂しい。あとは、美味しいお酒を飲むこと」と笑顔を見せる。

ウイルスの侵入を防ぐ!? 独自のアプローチで病気を治療

インフルエンザは、インフルエンザウイルスを病原体とする感染症で、乳幼児や高齢者が罹患すると、時には生命に関わることもあります。現在、タミフルやリレンザなどいくつかの抗ウイルス薬が治療に使われていますが、これら薬剤に耐性を持ったウイルスも登場していることから、「これまでとは異なったアプローチが求められています」と西川喜代孝教授は話します。

インフルエンザウイルスの表面には、HAとNAという2種類のタンパク質が存在しています。ウイルスが我々の細胞内に侵入すると数百のレベルで子どもウイルスが産生され、まさにつきたての餅から小餅を取り分けていくかのように、どんどん子どもウイルスが細胞外へと放出されます(図1)。



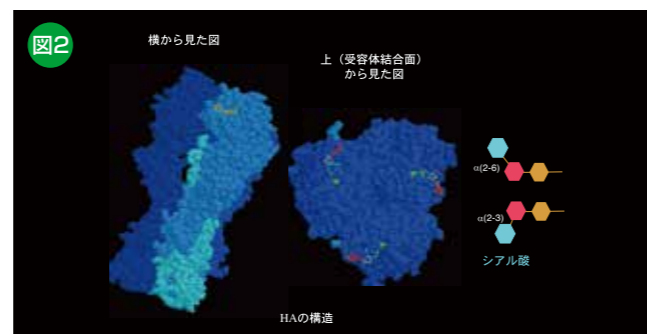
このときちょうど餅につける粉のように、細胞表面の膜からウイルスを引きちぎりやすくしているのがNAです。タミフルなどの抗ウイルス薬はこのNAの働きを阻害することで、子どもウイルスを細胞内に閉じ込め、ウイルス

の拡散を抑制します。

西川教授が着目したのは、もう一方のHAタンパク質です。HAは感染する細胞の表面膜上に存在している、シアル酸と呼ばれる糖鎖を認識して結合し、ウイルスの侵入を助けます。「HAの機能を阻害して、ウイルスが細胞内に侵入することを防げないでしょうか」。これまでHAに対して阻害薬が開発された例はなく、西川教授による新たな挑戦が始まりました。

“3×3”が数千倍に! 強力な結合力を発揮するクラスター効果

クラスター効果をご存知でしょうか。実は、HAは3分子が集めた3量体構造をとっていて、一度に3分子のシアル酸を認識することができます(図2)。「この3:3の相互作用により、結合力は単に3倍になるのではなく、実に数千倍以上になります。この現象はクラスター効果と呼ばれています」。従来の技術ではこのクラスター効果に打ち勝つ分子の開発は極めて困難とされていました。



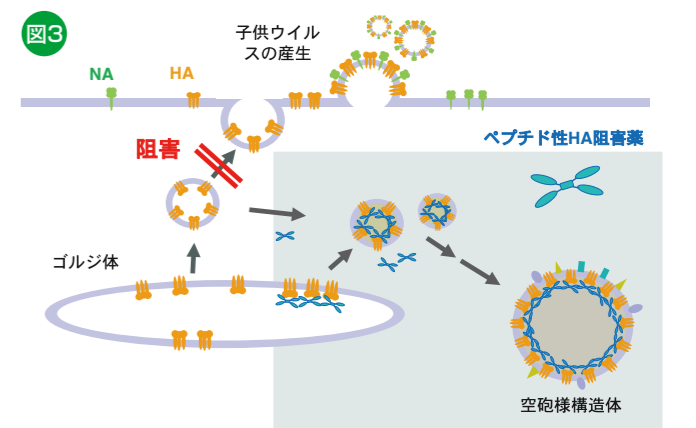
西川教授はこれまで、腸管出血性大腸菌O-157が産生するペロ毒素や、コレラ毒素など、強力なクラスター効果を発揮することで機能する分子を標的として、クラスター効果に打ち勝つ分子を同定する技術、「多価型ペプチドライブラリー法」を開発しています。最近、本法を用いることで自分自身がクラスター効果を発揮し、HAに強固に結合するペプチド性化合物を開発することに成功。そのため、ウイルスは細胞に侵入できなくなるといわけです。

マウスはインフルエンザウイルスに対する感受性が高く、ウイルス感染によりほとんどが死んでしまいますが、同時にこのHA結合ペプチドを経鼻投与すると、ウイルスの増殖が抑制され、顕著な治療効果を示しました。「ところが…」と西川教授。そのメカニズムを詳しく調べていくうち、思いもよらなかった生命現象の不思議が明らかになってきたといいます。

患者さんの笑顔のために 産学連携で創薬に道を拓く

先述のとおり、インフルエンザウイルスは宿主細胞に侵入した後、自らの複製に必要なパーツを作り、それらを細胞表面に運んで、おびただしい数の子どもウイルスの産生を行います。西川教授が開発したHA結合ペプチドは、驚いたことにウイルスの侵入そのものを止めるのではなく、細胞内(ゴルジ体)で新たに作られたHAと

結合し、空胞様の構造体に隔離してしまう…、つまり大切なパーツの一部を奪って子どもウイルスの産生を阻害しているということが分かりました(図3)。この構造体の形成誘導機構は現在研究中ですが、「細胞が本来備えているが、これまで気づかれることのなかった、新しい抗ウイルスメカニズムが機能しているのかもしれない」と西川教授は笑みをこぼします。



今後は、製薬会社などの産学連携によって、具体的な創薬へと結びつけていくことを目指しています。インフルエンザウイルスに限らず、エイズウイルスの侵入やガン細胞の転移など、多くの重要疾患に関わる現象にクラスター効果が発揮されています。健康長寿に対する関心が高まっている中、西川教授が取り組む研究は応用範囲が広く、様々な病気の予防・治療につながる可能性があるでしょう。「社会的価値のある大学シーズを発信していきたいですね」。すべては患者さんの笑顔のために…。見えないウイルスや細菌を相手に、今日も知恵比べが続きます。