

アルツハイマー病治療薬候補の中に 広範囲な感染症に効く薬がある！

【研究成果のポイント】

- ◆ アルツハイマー病治療薬として開発されたガンマセクレターゼ阻害薬(※1)の1部に、C型肝炎ウイルス(HCV、※2)の増殖に必須なシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP、※3)を抑える活性があることを発見しました。
- ◆ SPP阻害剤は全ての遺伝子型のHCVに効果があり、現行のDAA(※4)と呼ばれる抗HCV薬と比べ、薬剤耐性ウイルスが出現しない長所があります。また、SPP阻害剤は、HCVだけではなく、マラリアやトキソプラズマなどの原虫感染症にも効果があることを発見しました。
- ◆ ガンマセクレターゼ阻害薬とSPPの相互作用を三次元立体構造予測に基づいて明らかにしたことで、より強くウイルスを抑制できる化合物の開発を可能にしました。

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所分子ウイルス分野の平野順紀大学院生、岡本徹助教、松浦善治教授らのグループは、アルツハイマー病の治療薬として開発されたガンマセクレターゼ阻害薬の中に、C型肝炎ウイルス(HCV)の増殖に必須なシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP)の活性を阻害できる化合物が含まれていることを明らかにしました。

本研究では、SPPの三次元構造予測を元に、SPPの阻害活性を示す化合物とSPPとの相互作用部位を決定しました。これによりSPPのみの活性を抑制し、C型肝炎治療により特化した化合物の開発が可能となりました。また、SPP阻害剤は全ての遺伝子型のHCVに効果を示し、これまでの治療薬で問題となっていた薬剤耐性ウイルスが出現しないことが分かりました。さらに、SPPはマラリアやトキソプラズマ等の原虫(※5)にも存在し、SPP阻害剤は原虫感染症にも効果を示すことが明らかになりました。したがって、SPP阻害剤は、慢性C型肝炎はもとより、原虫感染症にも治療効果が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」に、11月28日(火)午前5時(日本時間)に公開されます。

❖ 本研究の背景

C型肝炎ウイルス(HCV)は、慢性肝炎、脂肪肝、肝線維化、肝臓といった慢性肝疾患の主要な原因ウイルスです。これまでに松浦教授らは、HCV粒子を形成するコア蛋白質が、ER膜に局在するシグナルペプチドペプチダーゼ(SPP)というアスパラギン酸プロテアーゼによって切断されることが、粒子形成や病原性発現に重要であることを明らかにしてきました。SPPの酵素活性中心は、アルツハイマー病に関与するガンマセクレターゼと相同性が高く、その阻害剤の中にはSPPの活性を阻害することが知られていましたが、その作用機序は不明でした。

❖ 本研究の成果

本研究では、SPPの三次元立体構造を予測し、SPPの活性を阻害する化合物との相互作用を検討しました。その

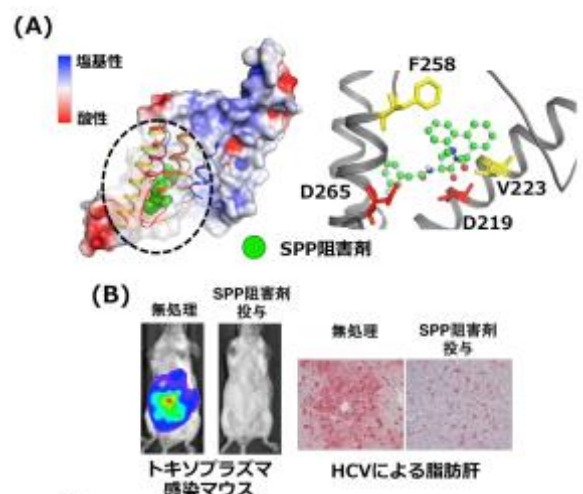


図.
(A) SPPの三次元立体構造を予測して、阻害剤との相互作用様式を明らかにしました。(B)トキソプラズマ原虫(感染すると光る組換え体)感染マウスにSPP阻害剤を投与すると増殖が抑えられました。また、HCV蛋白質による脂肪肝も治療できることが分かりました

Press Release

結果、SPP の 223 番目と 258 番目のアミノ酸が阻害剤との相互作用に重要であることを見出しました。さらに、マラリア由来の SPP も HCV のコア蛋白質を切断することから、SPP はマラリアやトキソプラズマ等の原虫にも存在し、SPP 阻害剤は原虫感染症にも効果を示すことが明らかになりました。

❖ 本研究の意義

ガンマセクレターゼは広範なタンパク質を切断しますが、今回の成果により SPP との相互作用部位が明らかになったことで、SPP のみを切断するより抗ウイルス効果の高い化合物の開発が可能になりました。また、マラリアやトキソプラズマ由来の SPP も切断することから、SPP 標的とした創薬開発は、C 型肝炎だけでなく、抗原虫薬としても期待されます。

❖ 特記事項

本研究は、科学研究費補助金、日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業、科学研究費補助金新学術領域研究「ネオウイルス学」研究総括 河岡義裕の研究支援を受けて実施されました。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 微生物病研究所 分子ウイルス分野 松浦 善治(まつうら よしはる)教授
TEL: 06-6879-8343 FAX: 06-6879-8269
E-mail: matsura@biken.osaka-u.ac.jp

❖ 日本医療研究開発機構 (AMED) 肝炎等克服緊急対策研究事業に関するお問い合わせ先

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 戦略推進部 感染症研究課
TEL: 03-6870-2225
e-mail: hepatitis@amed.go.jp

❖ 用語説明

※1 ガンマセクレターゼ阻害薬

ガンマセクレターゼは、プレセニンと呼ばれる膜タンパク質からなるタンパク質複合体で、アルツハイマー病の原因物質とされるアミロイドベータを産生することが知られています。ガンマセクレターゼ阻害薬はアルツハイマー病の治療薬となり得ることが期待され、研究・開発が進められてきました。今回着目した阻害剤は、一部は治験の第 3 層試験まで進みましたが、アルツハイマー病の症状改善には効果がないことが判明し、アルツハイマー病治療薬としての開発は終了しています。

※2 C 型肝炎ウイルス (HCV)

血液や血液製剤を介して感染し、肝硬変や肝癌などを引き起こすことが知られています。

※3 シグナルペプチドペプチダーゼ (SPP)

小胞体膜に存在する蛋白質で、基質となる蛋白質の膜貫通領域で切断する機能を持つ酵素。プロラクチンや MHC クラス I などが基質として知られていますが、様々なウイルス蛋白質を基質としていることが知られています。

※4 DAA (Direct Acting Antivirus)

C 型肝炎ウイルスの複製に必要な酵素の働きを妨げて、肝細胞の中で増えるのを抑える飲み薬。ウイルスのタンパク質に直接作用するため、薬剤耐性ウイルスが出現しやすいという問題点があります。

※5 マラリア原虫、トキソプラズマ原虫

寄生性の原虫で、それぞれマラリア感染症、トキソプラズマ感染症を引き起こします。