

研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) FS ステージ (シーズ顕在化) 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者) : 大正製薬 (株)

研究責任者 : 静岡県立大学 鈴木 隆

研究開発課題名 : インフルエンザウイルスの増殖を制御するヘマグルチニン-スルファチド複合体を標的とした新薬開発基盤の確立

1. 研究開発の目的

本課題は、インフルエンザA型ウイルス (IAV) のヘマグルチニン (HA) スパイク糖タンパク質を標的とした治療薬の創生を目指すものである。すなわち、バキュロウイルスタンパク質発現系により作製した遺伝子組換え HA スパイク糖タンパク質とスルファチド複合体を結晶化し、HA スパイク糖タンパク質分子内のスルファチド結合部位の構造を X 線結晶構造解析法により解明するとともに、遺伝子組換え HA スパイク糖タンパク質とスルファチドを用いて HA スパイク糖タンパク質とスルファチド複合体形成を阻害する物質のスクリーニングアッセイ法を確立することで、ウイルスの亜型を問わずに強力な IAV 増殖抑制効果を示す新規抗インフルエンザ薬の創生を目指すものである。

2. 研究開発の概要

①成果

【目標】

HA スパイク糖タンパク質を大量調製し、HA-スルファチド複合体の結晶構造解析によりスルファチド結合部位の構造を解明するとともに、HA スパイク糖タンパク質とスルファチド複合体形成を阻害する化合物のスクリーニングアッセイ法を確立する。

【実施内容】

バキュロウイルスを用いたタンパク質発現系により遺伝子組み換え HA スパイク糖タンパク質を大量調製し、HA を結晶化するとともに、HA スパイク糖タンパク質とスルファチドの結合を阻害する化合物を探索するためのスクリーニングアッセイ法の確立を目指した。

【達成度】

遺伝子組換え HA スパイク糖タンパク質の大量調製に成功した。その結果、これまでに目標の 2 mg を大きく超える約 20 mg の高純度分泌型遺伝子組換え H5 HA タンパク質を得ることに成功した。さらに、結晶化条件を検討し、板状の結晶化に成功した。また、スルファチドと HA スパイク糖タンパク質の結合を阻害する化合物探索のためのハイスループットスクリーニング法を開発するとともに、分子間相互作用解析装置による解析法を確立した。一方、HA とスルファチド複合体を共結晶化し、X 線結晶構造解析により HA スパイク糖タンパク質分子内のスルファチド結合部位を解明することはできなかった。

②今後の展開

HA スパイク糖タンパク質とスルファチド複合体を結晶化し、HA スパイク糖タンパク質分子内のスルファチド結合部位の構造を X 線結晶構造解析法により解明する。

3. 総合所見

一定の成果は得られており、イノベーション創出が期待できる。

ヘマグルチニンの大量生産に成功し、スルファチドとの結合反応を利用したハイスループットスクリーニング法を確立した点は評価できる。しかしながら、ヘマグルチニン/スルファチド複合体の共結晶が取得できず、その X 線構造解析をベースにした抗ウイルス剤の探索ができなかったことは残念であった。

今後、継続して共結晶の取得にトライし、新規インフルエンザ薬の創出に繋げることを期待する。