

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
本格研究開発ステージ ハイリスク挑戦タイプ 平成 23 年度終了課題
事後評価報告書**

研究開発課題名	パンデミックインフルエンザに適応し、新しい作用機構を持つ次世代抗インフルエンザ薬 (GM3PGA 誘導体) の創製
プロジェクトリーダー	株式会社 ファルマ R&D
所属機関	鈴木 康夫(中部大学)
研究責任者	

1. 研究開発の目的

これまでの抗インフルエンザ薬とは全く異なる感染過程の多段階阻止を可能とする次世代の抗インフルエンザ薬の開発を目的とする。具体的には、2009 年にパンデミックとなった新型インフルエンザウイルス (H1N1 亜型)、次期パンデミックが危惧される高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター結合性獲得新型ウイルス (H5N1) および季節性インフルエンザウイルス(A 型 H1N1, H3N2 亜型、B 型)のヘマグルチニンおよびノイラミニダーゼ機能および宿主への感染を阻害し、ウイルスの変異を克服できる全く新しい作用機構を持つ次世代の抗インフルエンザ薬の創製を目的とする。

2. 研究開発の概要

①成果

研究開発目標	達成度
<p>①目標:最適化化合物の決定 鳥型インフルエンザに極めて有効であることが証明されている GM3PGA の誘導体を合成し、ヒト型ウイルスに対しても有効な次世代抗インフルエンザ薬(GM3PGA 誘導体)を最適化し、その機能を検証する。</p> <p>実施内容:GM3PGA 誘導体 3 種 (a, b, c) を合成し、インフルエンザウイルスに対する感染性阻害、ウイルスヘマグルチニン (HA) 機能 およびノイラミニダーゼ (NA) 機能阻害活性を比較し、b を最適化化合物として選択した。</p> <p>②目標:ブタ由来新型インフルエンザウイルス培養系および感染阻害評価系を確立する。</p> <p>実施内容:2009 年にパンデミックとなった株の培養系、感染評価系を樹立した。同時に、マウスを用いる感染阻害評価系、高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1 亜型) を用いる細胞レベルでの感</p>	<p>①2009 年パンデミック、高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) のヒト型への適応性獲得変異株を含めた全ての A、B 型ウイルスに強い阻害活性を表す全く新しい阻害(ウイルス HA および NA 両機能を阻害)機構を持つ創薬候補化合物を創製できた。</p> <p>②インフルエンザウイルスの感染初期、後期、全ての感染過程を評価可能な系を樹立した。また、動物感染実験系、高病原性鳥インフルエンザウイルス感染評価系も構築できた。</p>

染評価系も立ち上げた。	
-------------	--

②今後の展開

本研究で見出した抗インフルエンザ薬候補化合物(以下、「本化合物」という)の更なる構造最適化を進める。

具体的には、

- 1) 本化合物の構成要素であるポリグルタミン酸を、一定の分子量を特定できる比較的高分子の担体(例えばペプチド)に置き換え、インフルエンザウイルス阻害機能を検証する。
- 2) 本化合物の構成要素であるシアロ糖鎖の合成は非常に高価であるため、安価に合成可能なシアロ糖鎖に置き換え、インフルエンザウイルス阻害機能を検証する。

3. 総合所見

シーズ化合物を基にデザインした化合物に、マルチウイルス阻害機能[ヘマグルチニン (HA) 機能 およびノイラミニダーゼ (NA) 機能阻害]のポテンシャルを検証したことは評価できる。しかしながら、in vivo での薬効データと安全性データが不足しており、実用性については不明な点が多い。今後は、医薬品の開発経験のある人材確保や製薬企業との情報交換等を通じて、着実に医薬品開発に必要なデータを取得して行くことを期待する。