



マンネンタケ科のキノコから抗インフルエンザ薬のリード化合物を発見！ 新たな抗インフルエンザ薬開発への重要な手がかりに

概要

九州大学大学院農学研究院の清水邦義准教授、朱欽昌特任助教らの研究グループは、近畿大学産業理工学部の大貫宏一郎准教授らと共同で、古くから和漢薬に用いられ、数々の薬効が伝承されているマンネンタケ科のキノコである霊芝（レイシ、*Ganoderma lingzhi*）から抗インフルエンザ薬のリード化合物（※1）を発見しました。

研究グループは、霊芝に含まれているトリテルペノイド（※2）の一種であるガノデリン酸 T-Q およびガノデリン酸 TR が、H5N1 および H1N1 型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（NA）（※3）を強力に阻害することを見出しました。特に、ガノデリン酸 T-Q は、強毒性鳥インフルエンザとして知られる H5N1 型の NA に対しては、オセルタミビル（商品名：タミフル）よりも高い阻害活性を示しました。これらの阻害効果には、NA のアミノ酸残基（※4）である 292 位のアルギニンや 119 位のグルタミン酸と本トリテルペノイドの相互作用が関与していることもわかりました。本知見は、多機能性キノコである霊芝の新たな機能性を見出すことに加えて、新たな抗インフルエンザ薬の分子設計に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2015 年 8 月 26 日（水）午前 10 時（英国時間）に科学誌「Nature」姉妹紙のオンラインジャーナル「Scientific Reports」で公開されました。

背景

インフルエンザノイラミニダーゼ（NA）は、インフルエンザウイルスが子孫ウイルスを放出するために使用する酵素であり、インフルエンザ治療における最も有効な薬剤標的の一つです。しかし、広範囲にわたる薬剤使用や頻繁に発生するウイルスの突然変異により、現在使用されている NA 阻害剤が薬剤耐性の問題に直面することは避けられません。そのため、次の流行性インフルエンザの発生に備えて、新規阻害剤の探索が必要です。

薬理活性を有する天然素材は、薬理活性物質の貴重な資源として長い間用いられてきました。中でも霊芝（図 1）は、マンネンタケ科のキノコで、古くから和漢薬・民間薬に用いられてきており、数々の薬効が伝承されています。霊芝には薬理活性成分が豊富に含まれており、主要な薬理活性成分であるラノスタン型トリテルペノイド類には、抗がん活性、免疫調節活性、降圧活性、前立腺肥大改善活性、抗糖尿病活性、抗ウイルス活性など多くの薬効を有することが報告されています。具体的には、霊芝から単離されたガノデリオール F やガノデリン酸 B などのトリテルペノイド類が、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1）が持つタンパク質分解酵素の阻害により HIV-1 に対する抗ウイルス効果を示すことなどがわかっています。しかし、霊芝の薬理活性成分のインフルエンザウイルスに対する効果に関してはこれまで研究が行われていませんでした。



図 1 霊芝

内容

研究グループは、インフルエンザウイルス H1N1、H3N2、H5N1、H7N9 およびオセルタミビル耐性インフルエンザウイルス H1N1、H3N2 由来の NA を用いて、霊芝から単離した 31 種類のトリテルペノイド類の NA 阻害活性を比較検討しました。NA 阻害活性に関与するトリテルペノイド類の構造を特定するための構造活性相関（SAR）解析、霊芝トリテルペノイド類と NA の結合部位や NA-トリテルペノイド相互作用に関与するアミノ酸残基を予測するコンピュータによるドッキング解析、また、活性を有するトリテルペノイド類による NA 阻害メカニズムを調べるために、酵素反応速度解析も行いました。

その結果、ガノデリン酸T-Qおよびガノデリン酸TR（図2）が、H1N1およびH5N1のNAに対する阻害剤であることを見出しました。特に、ガノデリン酸T-Qは、鳥インフルエンザとして知られるH5N1のNAに対しては、タミフル（商品名）として知られるオセルタミビル（ $IC_{50} = 1.85 \mu M$ ）よりも高い阻害活性（ $IC_{50} = 1.2 \mu M$ ）を示しました。また、トリテルペノイド類のNA阻害活性には、NAの292位のアミノ酸残基であるアルギニンや119位のグルタミン酸との相互作用が関与していました（図3）。

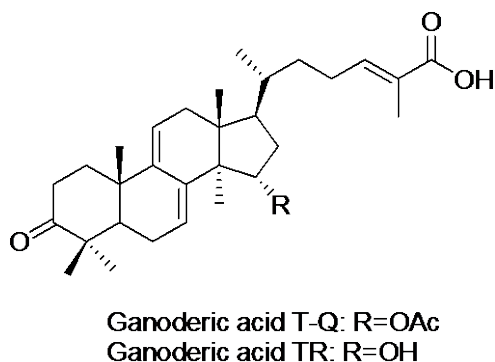


図2 ガノデリン酸T-QならびにTRの化学構造

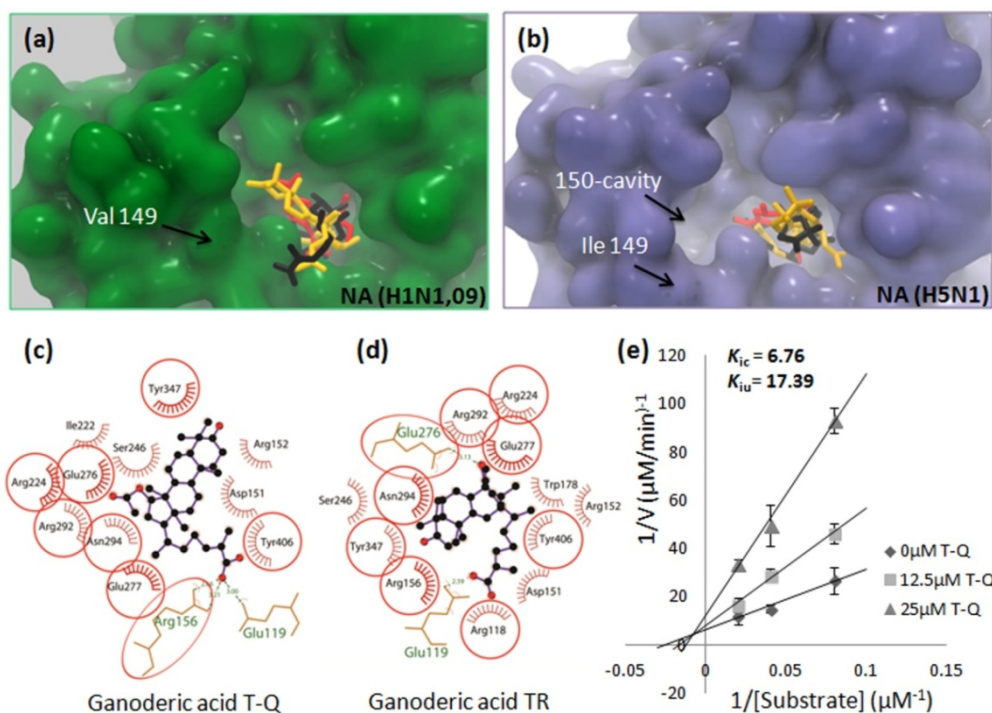


図3 NAと活性靈芝トリテルペノイド類の相互作用アッセイ

(a) オセルタミビル（赤）、ガノデリン酸T-Q（黄）、ガノデリン酸TR（黒）が結合したNA（09H1N1）の分子表面です。

(b) オセルタミビル（赤）、ガノデリン酸T-Q（黄）、ガノデリン酸TR（黒）が結合したNA（H5N1）の分子表面です。

(c, d) NA（H5N1）とガノデリン酸T-Q（c）あるいはガノデリン酸TR（d）間の主要な水素結合や疎水的接触（解析ソフトLigPlotで表示）。赤い丸で囲まれている部分は、NAとオセルタミビルの相互作用に関与するものと同じアミノ酸残基を示しています。

(e) ガノデリン酸T-QによるNA（H5N1）阻害のLineweaver-Burkプロットです。 K_{ic} および K_{iu} は、それぞれEI（酵素とガノデリン酸T-Q）およびESI（酵素と基質とガノデリン酸T-Q）の解離定数です。

■効 果

本研究結果は、霊芝トリテルペノイドが抗インフルエンザ薬のリード化合物となることを見出しただけでなく、今後のインフルエンザウイルスNA阻害剤の設計・開発にも大きく寄与します。

■今後の展開

本研究成果の実用への利用を目指して、現在さらに霊芝抽出物の抗インフルエンザ活性に関する実験を進めています。また、霊芝には、これまでに100種類以上のトリテルペノイド類が見出されていますが、未だ検討されていない霊芝トリテルペノイド類の調査やその構造修飾を行うことにより、より安全で効果的なトリテルペノイド類の探索も継続して行っていきます。

【用語解説】

(※1) リード化合物：医薬品開発において、薬理活性を有する化合物で、その化学構造が、有効性、選択性、薬物動態学上の指標などを改良するための出発点として用いられるもの。

(※2) トリテルペノイド：5個の炭素からなるイソプレン単位が6個結合して30個の炭素原子からなる脂質性の化合物群。霊芝からは、100種以上のトリテルペノイド系化合物が単離されている。

(※3) ノイラミニダーゼ (NA)：ノイラミン酸のグリコシド結合を切断するグリコシダーゼ (酵素) であり、新しく形成されたウイルス粒子または宿主細胞の受容体からの、シアル酸残基末端の加水分解を触媒する。この活性により、呼吸器官の粘膜中のウイルス粒子の運動性、また感染細胞で新しく生成したウイルス粒子の溶出が促進される。インフルエンザ治療における最も有効な薬剤標的の一つ。

(※4) アミノ酸残基：タンパク質分子を構成するアミノ酸の1単位に相当する部分のこと。

■論文について

Qinchang Zhu, Tran Hai Bang, Koichiro Ohnuki, Takashi Sawai, Ken Sawai, Kuniyoshi Shimizu
Inhibition of neuraminidase by *Ganoderma* triterpenoids and implications for neuraminidase inhibitor design
Scientific Reports, DOI: 10.1038/srep13194.

【お問い合わせ】

大学院農学研究院 准教授

清水 邦義 (しみず くによし)

電話：092-642-3002

FAX：092-642-3002

Mail：shimizu@agr.kyushu-u.ac.jp