

# 新規抗インフルエンザウイルス薬の開発基盤となる

## RNA ポリメラーゼの構造解析

朴 三用・横浜市立大学

インフルエンザは、毎年冬になると決まって流行する病気で、ウイルス感染によって引き起こされます。近年では、鳥インフルエンザウイルスの人への感染による世界的大流行が懸念されており、日本でもタミフルなどの備蓄に大変な金額が注がれています。また、2009年4月にメキシコで発生し、大流行の兆しを見せている豚由来の新型インフルエンザ (A/H1N1) には、このタミフルなどの薬剤が有効であり、また弱毒性であることから致死率はそれほど高くない。しかし、既にタミフル耐性型のインフルエンザウイルスが発見されるなど、ウイルスの変異は頻繁に起こりうるため、このような新型ウイルスに対するワクチンや新薬の開発が世界中で積極的に行われています。インフルエンザの RNA ポリメラーゼは、ウイルスの増殖に中心的な役割を果たしており、ウイルス RNA の複製のみならず、宿主 RNA の認識やプライマーとしての利用など様々な機能を有しています。RNA ポリメラーゼは PA、PB1 と PB2 の3つのサブユニットからなり、その機能発揮のためには3つのサブユニットが全て必要であることが既に報告されています。そこで本研究では、PA/PB1 と PB1/PB2 のサブユニット複合体の構造を X 線結晶構造解析により解明しました。この構造から明らかになったサブユニット間の相互作用は主に疎水的相互作用で構成されており、この相互作用部位の疎水性から親水性への部位特異的変異は、ポリメラーゼの活性を著しく低下させました。このことから、本研究により明らかになった構造を基にして、PA/PB1 と PB1/PB2 のサブユニット間の相互作用を阻害するような化合物をデザインすることで、RNA ポリメラーゼの働きを阻害し、ウイルスの増殖を止めることが可能になると期待されます。