

化合物の組み合わせによる抗ウイルス活性の相乗効果と

脂質二重膜の物性変化の関連

氏 名 宮本佳子 (みやもと けいこ)

研究室名 計算システムズ生物学研究室

主指導教員名 金谷 重彦 教授

内容梗概 (1 ページ目に収めること)

抗ウイルス活性は、複数の化合物を組み合わせることで相乗的に向上することが知られている。一方で、我々の知る限りでは、化合物を組み合わせた際の相乗効果の機構は不明な部分が多い。本研究では、組み合わせにおいて抗ウイルス活性を向上させる化合物の特徴を抽出するために、様々な化合物を組み合わせた時の抗ウイルス活性と、そこで用いられた化合物の特徴について統計的に解析した。

抗ウイルス活性は、香料として用いられる 198 種類の化合物から 1~3 種を選んで組み合わせを作り、それぞれを A 型インフルエンザウイルスに対して 30 分間作用させた時の残存ウイルス力価として定量した。また、化合物の特徴として、各化合物を脂質二重膜に作用させた時の脂質二重膜の物性 (流動性、透過性、可溶化の程度) 変化を定量した。各化合物の特徴の要約統計量から化合物組み合わせの表現を生成し、これを用いて残存ウイルス力価の対数減少値を予測する部分的最小二乗 (PLS) 回帰モデルを構築した。回帰係数から、(1)透過性を増加させる、(2)流動性を低下させる、(3)見かけ上、経時的に透過性を低下させる (測定に用いた蛍光プローブと相互作用する)、(4)経時的に流動性を増加または低下させる (化合物を作用させた時に流動性を大きく変化させ、その変化が経時で緩和される)、などの様々な特徴を持つ化合物を含む組み合わせにおいて対数減少値が高くなることが示唆された。透過性の増加はウイルス不活化の主要なメカニズムとして議論されていないが、複数の化合物を組み合わせる際には、他の作用の効果を増強し抗ウイルス活性を向上させる重要な因子であると推測された。上記に示す複数の特徴を 1 種の化合物で達成することは困難であるため、化合物の組み合わせが相乗効果を得るために有効であったと考えられる。さらに、正準相関分析によって、個々の化合物の作用で生じる脂質二重膜の物性変化は、その化合物構造と強い関連を持つことが示された。本検討は、抗ウイルス活性を向上させるための化合物の適切な組み合わせ方について重要な洞察を与え、多成分から成る抗ウイルス製剤の効率的な開発に寄与するものと考えている。