

令和4年度（2022年度）大分大学グローバル感染症研究センター 共同研究 成果報告書

| | | |
|-----------|----------------------------|--------------|
| 採択番号 | 2021B03 | |
| 申請者に関する事項 | 氏名 | 山田 健太郎 |
| | 所属機関名 | 宮崎大学 農学部獣医学科 |
| | 職名 | 准教授 |
| 研究課題名 | 狂犬病ウイルスの弱毒化機構の解明と治療法確立への応用 | |
| 研究期間 | 2021年12月1日～2023年3月31日 | |
| 本センター担当教員 | 西園 晃 | |

令和4年度（2022年度）研究成果の概要

本研究課題は、ペプチドミメティクスにより、蛋白質間相互作用を阻害する小分子化合物による抗狂犬病ウイルス薬の開発とキヌレン経路における代謝産物が狂犬病の治療薬になり得るかの検討を行うものである。今年度は前者を中心に実施した。すなわち、分担研究者の松岡によって構築された化合物ライブラリより、大分大学医学部微生物学講座が所有するガウシアルシフェラーゼを発現する組換え狂犬病ウイルス 1088/GLuc を用いて、狂犬病ウイルスに対して阻害活性を示す化合物のスクリーニングを行った。スクリーニングは大分大学のBSL3実験室にてそこに設置されているルミノメーターを使用して実施した。その結果として、図の上段に示すようにファビピラビル (T705) と同等以上の阻害活性を示すヒット化合物が得られた (Compound A & B)。

ヒット化合物については狂犬病ウイルス感染マウスにおける阻害活性について評価を行った。すなわち、大分大学医学部微生物学講座が所有する赤色ホタルシフェラーゼを発現する組換え狂犬病ウイルス 1088/RFLuc (Yamada et al, Antiviral Res, 2019) を用いて、同講座BSL3実験室のin vivoイメージング装置 FUSION を用いて評価した。1088/RFLuc (10^5 FFU) をヘアレスマウス (Hos:HR-1、6週齢、雌) の右後肢に接種し、その直後から、計5日間の化合物の皮下投与を開始した。化合物の投与は1日2回 (6時間のインターバル) で50 mg/kg/day となるように実施した。結果として、compound B については非投与に死亡個体数の減少は認められたものの、顕著なウイルス増殖阻害は認められなかった (図下段、ウイルス接種後10日目)。化合物の最適化や他の候補化合物の検討が必要であると考えられた。

