

P-D-8

Ganciclovirとtricinの併用による 抗ヒトサイトメガロウイルス作用機序の検討

Mechanisms of anti-HCMV activity by combined administration of GCV and tricin

○山田 理恵¹⁾, 土田 裕三²⁾, 定成 秀貴¹⁾, 村山 次哉¹⁾

1) 北陸大学薬学部, 2) 株式会社鳳凰堂

We investigated the anti-human cytomegalovirus (HCMV) effect of tricin, isolated from Kumazasa hot water extract. In order to inhibit the appearance of GCV-resistant HCMV and reduction in dosage of GCV, we examined the combined effects of GCV and tricin on anti- HCMV effect. It was shown that the combined administration of GCV and tricin inhibited the viral replication more effective than single administration of GCV. Furthermore, we examined the mechanisms of combined administration of GCV and tricin.

【目的】

現在我々は、代替医療薬を中心に抗サイトメガロウイルス (HCMV) 薬の探索を行っており、クマザサ熱水抽出物の成分の1つであるtricinに強い抗ウイルス活性があることを報告してきた。現在使用されている抗HCMV薬のガンシクロビル (GCV) やホスカルネット (PFA) は、副作用、及び長期使用による耐性ウイルス株の出現が問題となっている。このため、耐性ウイルスの出現抑制、及び薬物の投与量の低減を目的として、GCVとtricinの併用による抗HCMV作用の検討を行った。

【方法】

Tricinは合成したものを用いた。単層培養したヒト胎児線維芽 (HEL) 細胞に、HCMV (Towne株) をMOI=1で吸着感染させた後、細胞毒性の現れない濃度でGCV及びtricin単独処理、または併用処理し、6日目の培養上清中に産生されるウイルス量をplaque assay法により測定した。TricinとGCVの併用効果の発現メカニズムについて、UL97遺伝子発現plasmidを用い、tricinによるGCVのリン酸化の促進の可能性について検討した。

【結果・結論】

Tricinは、細胞毒性が認められず、抗HCMV効果が確認できる濃度として、0.1 μ M、1 μ Mを用い、GCVは0.0001 μ M～10 μ Mを用いて検討したところ、GCV単独投与に比べHCMV増殖抑制による相乗効果が認められた。

Tricinによる併用効果の発現メカニズムのひとつとして、tricinがGCVのリン酸化に重要なHCMV側のリン酸化酵素UL97遺伝子を活性化し、GCVのリン酸化を促進する可能性が考えられる。しかしながら、UL97遺伝子発現plasmidを用いた今回の結果からは、HCMV感染細胞をtricinとGCVで併用処理した場合の抑制効果を説明するのに十分なUL97遺伝子の発現は見られなかった。併用効果のメカニズムについて、現在さらに検討中である。