

1-3

イネ科植物含有成分によるヒトサイトメガロウイルスの増殖抑制効果

○赤井 佑三子, 定成 秀貴, 武本 眞清, 大黒 徹, 村山 次哉

北陸大学薬学部

【目的】

ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) は、通常幼少期に感染し不顕性感染として経過し、生涯体内に潜伏感染し続ける。しかし、臓器移植患者や免疫不全患者などの易感染宿主では、潜伏 HCMV が再活性化し、間質性肺炎、網膜炎、大腸炎などの重篤な日和見感染症を引き起こす。また、再活性化した HCMV により炎症性ケモカインが発現誘導され、血管内皮細胞に慢性的な炎症を起こすことで動脈硬化症の誘発や促進につながるとの報告がある。このような HCMV 感染症に対する治療薬として、現在日本ではガンシクロビル、バルガンシクロビル、ホスカルネットが認可されている。これらの作用点はいずれも DNA ポリメラーゼによる DNA 合成阻害であることから、薬剤耐性化や骨髄抑制等の副作用が問題となっており、新たな作用機序を持つ抗 HCMV 薬の出現が求められている。

当研究室では、これまでにイネ科植物 (クマザサ、米、小麦等) の含有成分の一つである“Tricin” (4',5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone) が抗 HCMV 効果を示し、その作用機序の一つとして、宿主ケモカインの CCL2 及びレセプターの CCR2 に依存した作用があることを報告してきた。そこで本研究では、既存の抗炎症薬である CCR2 アンタゴニストと tricin による CCL2 依存性抗 HCMV 効果を比較検討することを目的とした。

【方法】

細胞はヒト胎児肺線維芽 (HEL) 細胞、ウイルスは HCMV の Towne 株を、試薬は有機合成した tricin と CCR2 アンタゴニストとしてビス [2 - カルボキシエチルゲルマニウム (IV)] セスキオキシド (ゲルマニウム化合物: Ger) を用いた。抗 HCMV 効果の検討は、HEL 細胞に HCMV を感染後、Ger または tricin を加え、6 日間培養後の上清中のウイルス粒子数をプラーク法により定量した。CCL2、CCR2、IE1 (HCMV 前初期遺伝子)、UL54 (HCMV の DNA ポリメラーゼ遺伝子) の遺伝子発現量測定には、感染細胞から total RNA を抽出後、real-time RT-PCR 法により、各培養上清中のタンパク質量は、蛍光マイクロビーズ法により定量した。

【結果】

HCMV 感染により増加した CCL2、CCR2、IE1、UL54 等の遺伝子発現量およびタンパク質量は、Ger により濃度依存的に抑制された。また、HCMV 増殖も同様に抑制された。一方 tricin 処理によるこれらの効果は、Ger に比較してより強い抑制効果が観察された。

【結論】

Tricin は、抗炎症薬の Ger より CCL2 産生抑制作用および抗 HCMV 作用共に強いことが明らかとなった。これらの事から tricin は、既存の抗 HCMV 薬とは異なる宿主因子介在性の作用機序を示すユニークで新たな抗 HCMV 治療薬の候補となる可能性が示された。