

# インフルエンザ治療薬の概要

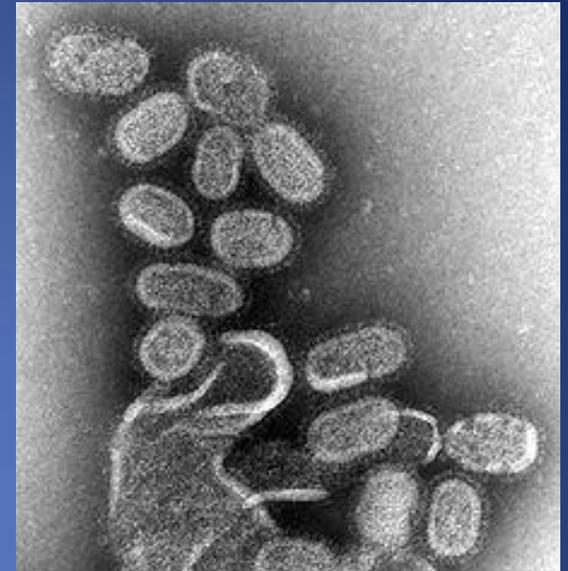
2009. 11. 18

有機合成講習会

東大院理・化 佐藤健太郎

# ・インフルエンザとは

- ・インフルエンザウイルスによって起こる感染症
- ・潜伏期は1～3日、3～7日の間症状が続く
- ・39度以上の高熱、咳、悪寒、筋肉痛、倦怠感などの症状
- ・毎冬流行し、数百万～数千万の患者と、1万人近い死者を出す



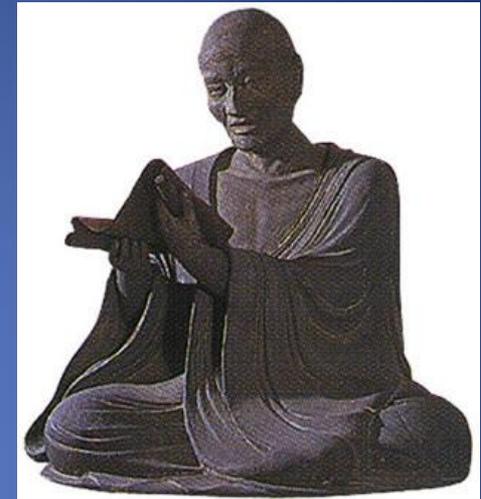
インフルエンザウイルス  
(電子顕微鏡、10万倍)



くしゃみによる飛沫感染は  
主要な感染経路

# インフルエンザの歴史

- ・古代エジプト・ギリシャにも流行の記録あり
- ・日本でも平安時代から流行  
平清盛・中御門天皇らの死因？
- ・江戸時代には数回の流行  
「谷風」「お駒風邪」「琉球風邪」などの名前がつく
- ・16世紀イタリアで、天体の運行や寒気の影響で起こると考えられ、「influenza」(英語のinfluenceに相当)と名づけられた
- ・18世紀ごろから世界的流行が増え始める



平清盛

# 史上最大のパンデミック・スペイン風邪

- ・1918年3月、アメリカ・デトロイト付近で発生  
第一次世界大戦でヨーロッパに上陸した米軍と共に海を渡る
- ・1918年秋、西アフリカ・フリータウン付近で高病原性を獲得  
死亡率の高いウイルスとなり、猛威を振るう
- ・1919年春の第3波に至るまで、  
流行の波は地球を2周
- ・「スペイン風邪」の名は、  
中立国であったスペインから  
情報が発信されたことによる



スペイン風邪の患者で溢れる野戦病院

# スペイン風邪の猛威

- ・推定感染者数は約**6億**、死者は**5000万**  
（当時の世界人口は約12～18億）  
日本でも5500万人の人口のうち、48万人が死亡
- ・人類史上のあらゆる災害（疫病・飢饉・火山・地震）を上回る最大級の被害を出した
- ・第一次世界大戦の死者数をも上回り、その終結を早めたともいわれる

米東海岸の公衆衛生担当官によるアドバイス：

まず木工職人と家具職人をかき集め、棺桶作りをはじめさせておくこと。  
次に、街にたむろする労務者をかき集めて墓穴を掘らせておくこと。  
そうしておけば少なくとも埋葬が間に合わず、死体がどんどんたまってい  
くという事態は避けられるはずだ。  
（米国公衆衛生学会誌）

# 20世紀のパンデミックインフルエンザ

| 発生年  | 名称     | 亜型   | 死者数    | 致死率   |
|------|--------|------|--------|-------|
| 1918 | スペイン風邪 | H1N1 | 5000万? | 8%?   |
| 1947 | イタリア風邪 | H1N1 |        |       |
| 1957 | アジア風邪  | H3N2 | 200万   | <0.2% |
| 1968 | 香港風邪   | H3N2 | 100万   |       |
| 1977 | ソ連風邪   | H1N1 |        | <0.2% |

- ・10～40年の周期でパンデミックが発生している
- ・大流行の後、ウイルスは姿を消すか、少しずつ変異して季節性インフルエンザとして毎年発生するかになる

# H5N1鳥インフルエンザ



フロリダの公園にて、インフルエンザで死に絶えたフラミンゴ(2006年5月)

古くから鳥に感染するインフルエンザの存在は知られており、養鶏産業に被害を与えていた

1997年 香港の養鶏場で飼育されていたニワトリが全滅  
インフルエンザ感染と判明する  
幼児がこれに感染して死亡、ヒトへの感染は初であり、世界に衝撃を与えた

2005年 日本上陸、各地の養鶏場で鶏が大量死  
ヒトへの感染はなし

2009年現在、世界における確定症例数は442名、うち死者は262名  
死亡率59% (スペイン風邪で8%、SARSは9.6%)  
幼児や高齢者より、30代など体力のある人の死亡率が高い

➡ 世界各地でタミフル備蓄などの対策が進められた

# しかし2009年4月、意外な場所から新型インフルエンザが発生

- ・メキシコにてH1N1新型インフルエンザが発生、あっという間に世界を席捲
- ・舛添厚労相は5月11日に「通常の季節性インフルエンザと変わりない」と発言
- ・しかし6月11日、WHOはフェーズ6を宣言  
41年ぶりのパンデミックインフルエンザに

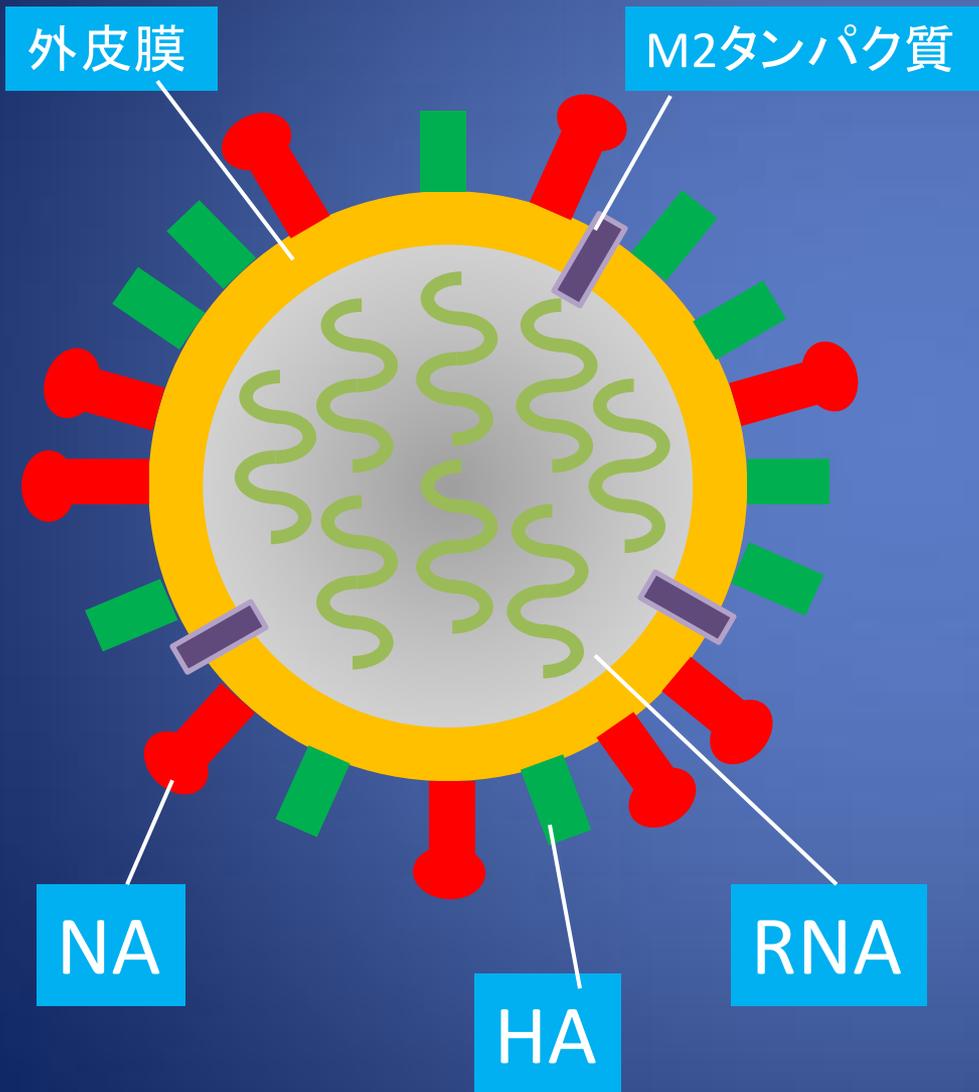


・WHOによるインフルエンザの発生段階

| 段階                                | リスク状況                  | フェーズ |
|-----------------------------------|------------------------|------|
| パンデミック間期                          | ヒト感染のリスク低              | 1    |
| 動物間に新種ウイルスが存在するが、ヒト感染はない          | ヒト感染のリスクやや高            | 2    |
| パンデミックアラート期<br>新しい亜型ウイルスによるヒト感染発生 | ヒト-ヒト感染はないか、極めて限定されている | 3    |
|                                   | ヒト-ヒト感染増加の証拠あり         | 4    |
|                                   | 相当数のヒト-ヒト感染の証拠あり       | 5    |
| パンデミック期                           | 効率よく持続したヒト-ヒト感染が確率     | 6    |

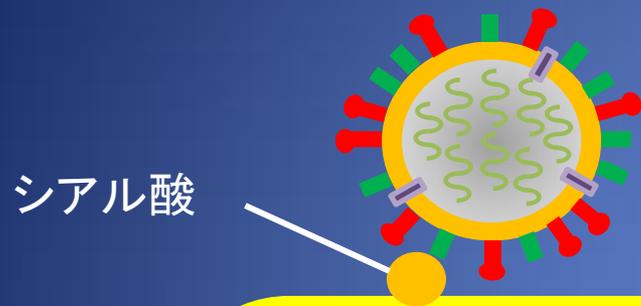


# インフルエンザウイルスとは

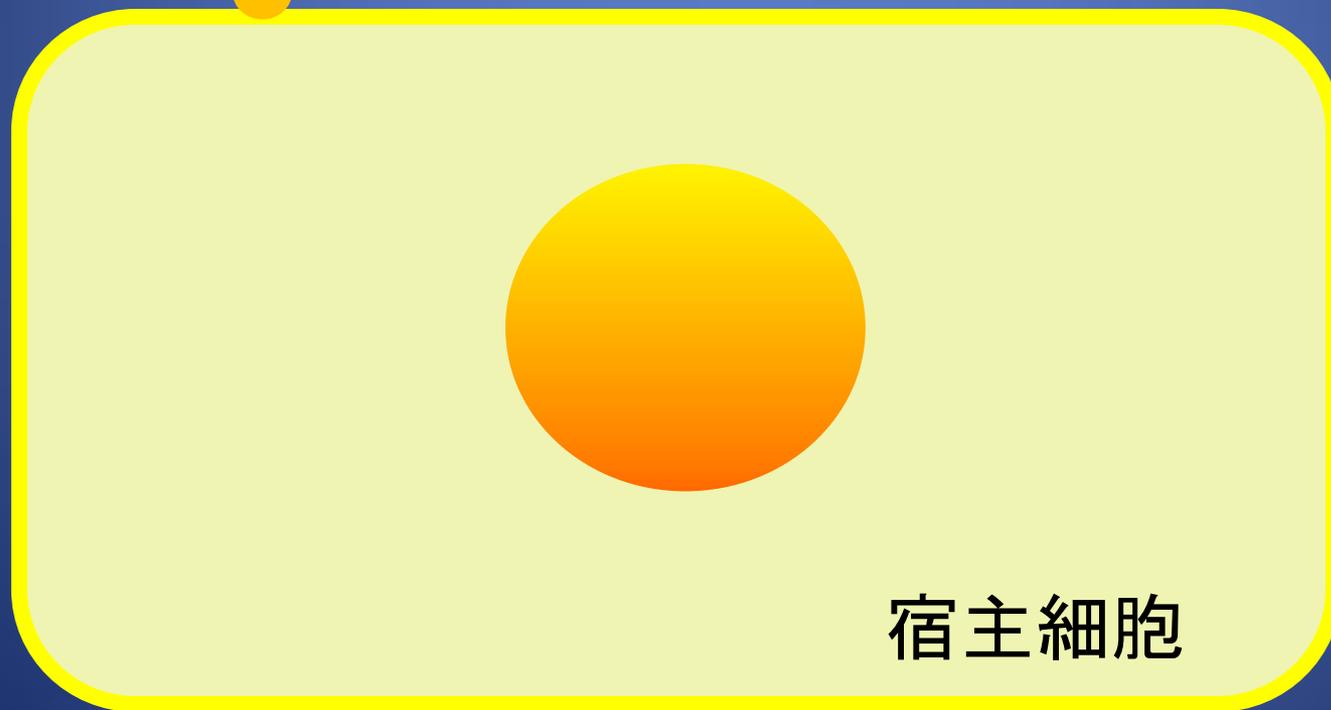


- ・直径100nmほどの脂質膜でできたエンベロープに、8本のRNAが遺伝子として内包されている
- ・ウイルスを構成するのはRNAとたった9種類のタンパク質
- ・表面にはヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)という2種のタンパク質が数百個突き出ている
- ・HAには16種類、NAには9種類の「亜型」があり、この組み合わせがウイルスの型を決める(H1N1, H5N1, H9N2など)

# ウイルスのライフサイクル(1)～感染～

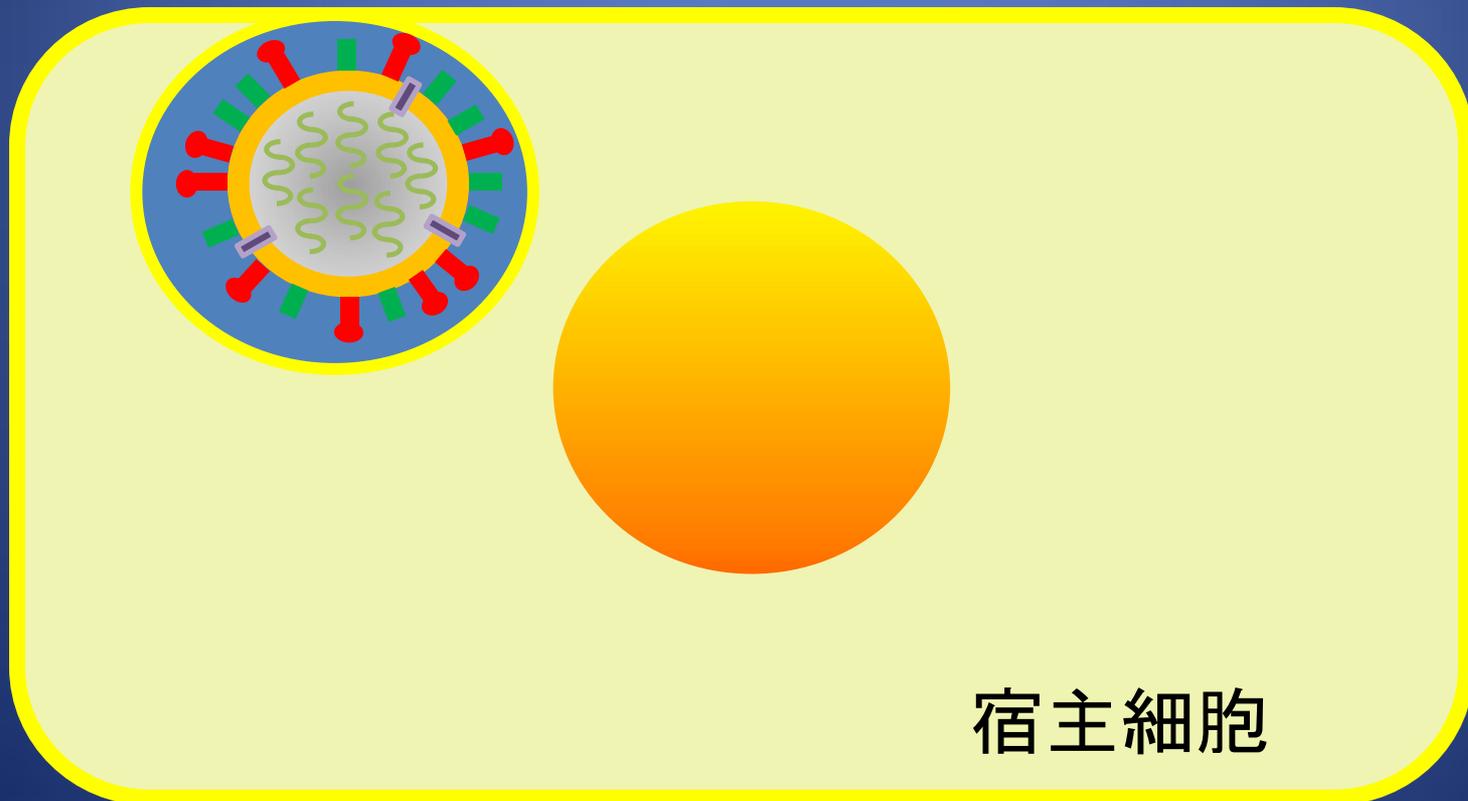


まず、ウイルスが細胞表面のシアル酸に付着



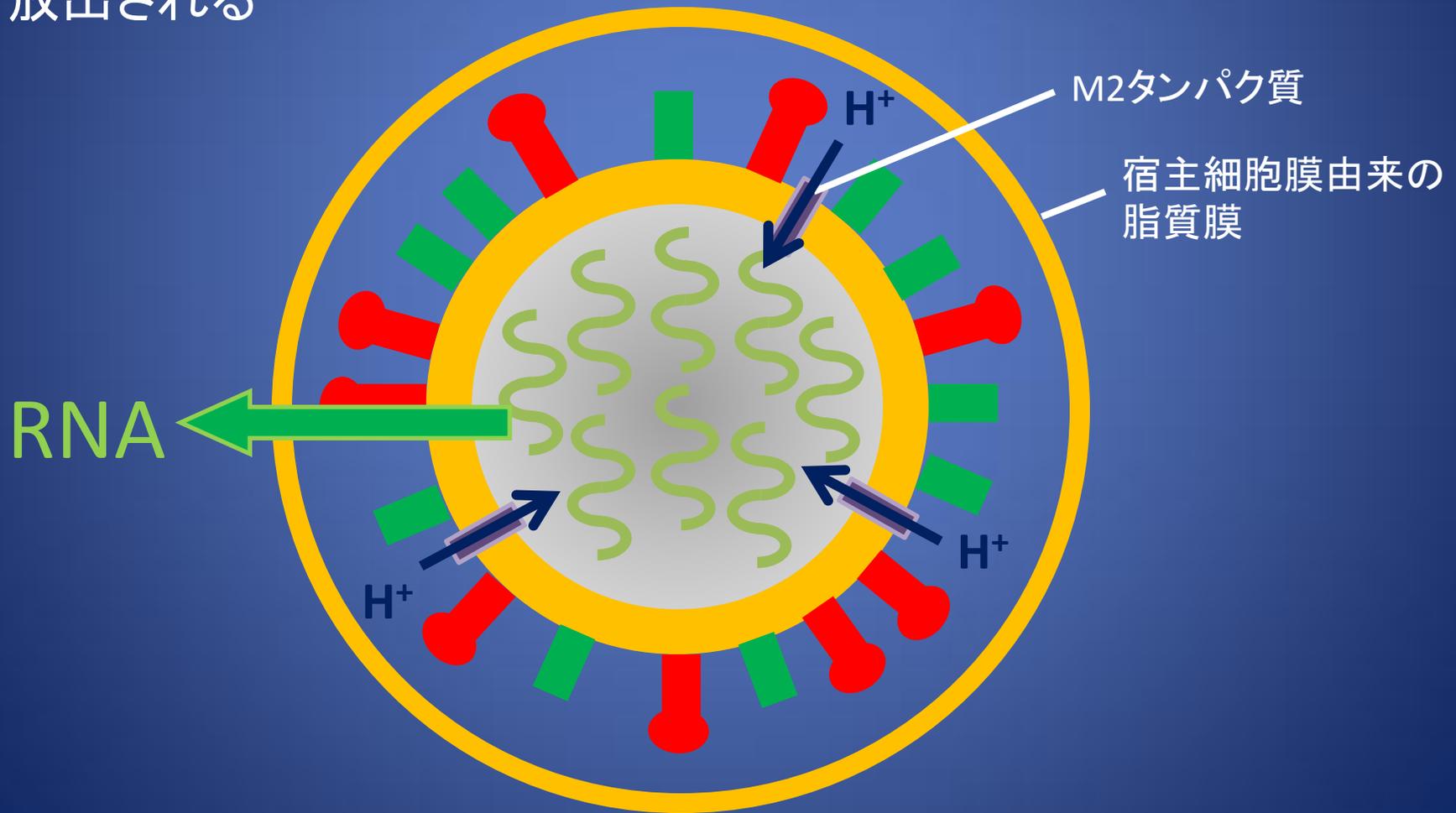
# ウイルスのライフサイクル(2)～侵入～

エンドサイトーシスによって細胞内に侵入



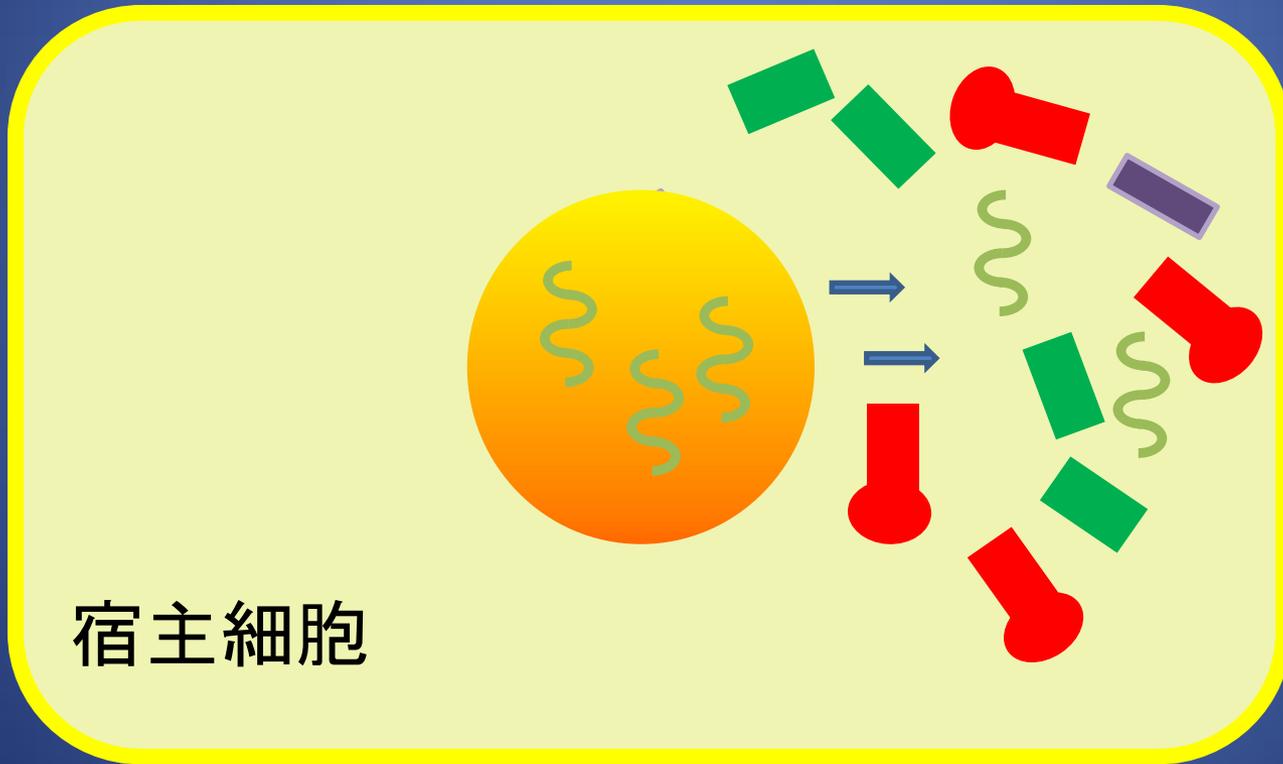
# ウイルスのライフサイクル(3)～脱殻～

M2タンパク質からウイルス内部にプロトンが流れ込む  
この刺激でウイルスの膜が変形・融合し、RNAが細胞内に  
放出される



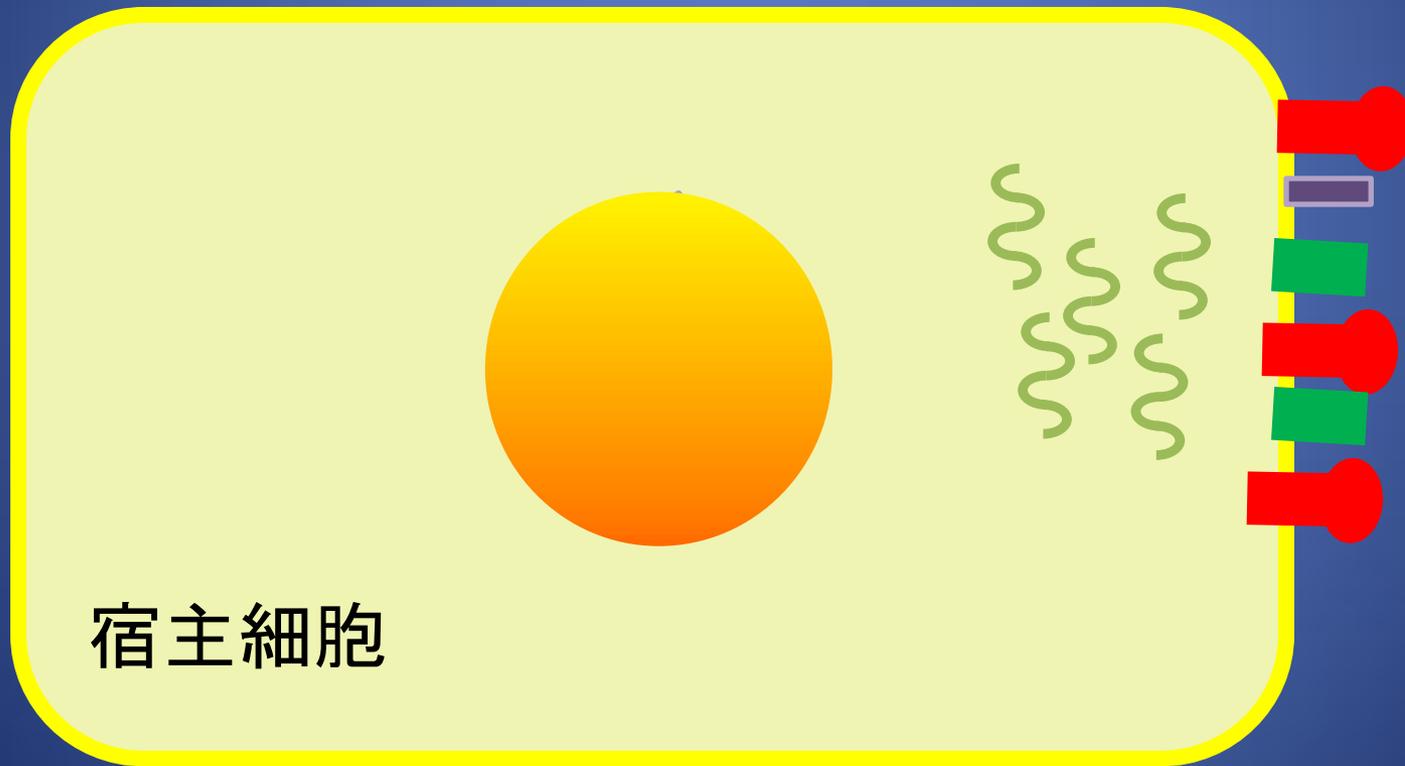
# ウイルスのライフサイクル(4)～複製

ウイルスのRNAは細胞質から核内へ侵入  
自らのRNA鋳型や、必要なタンパク質の複製を行う



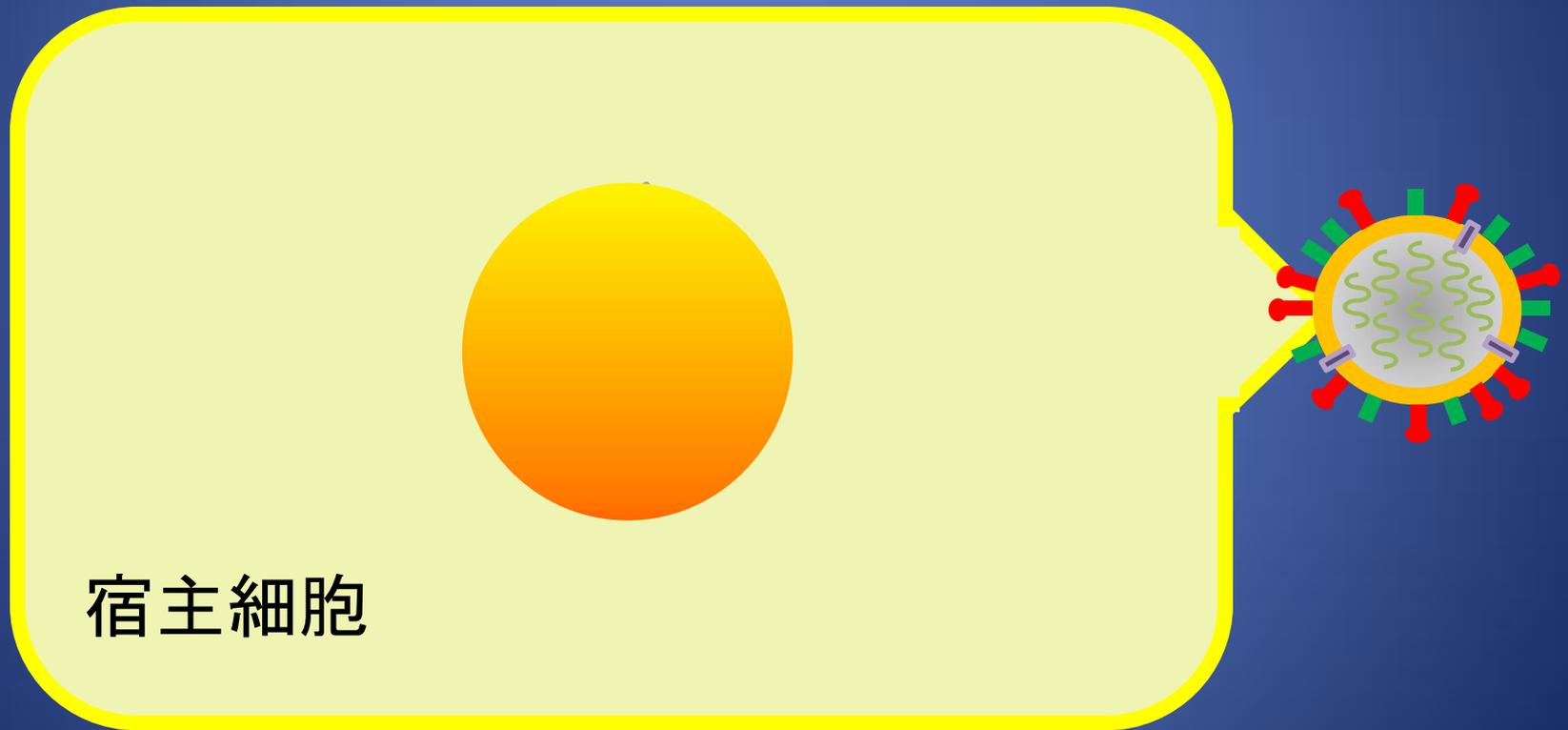
# ウイルスのライフサイクル(5)～準備

宿主細胞の膜直下に、必要なタンパク質とRNAが集合する



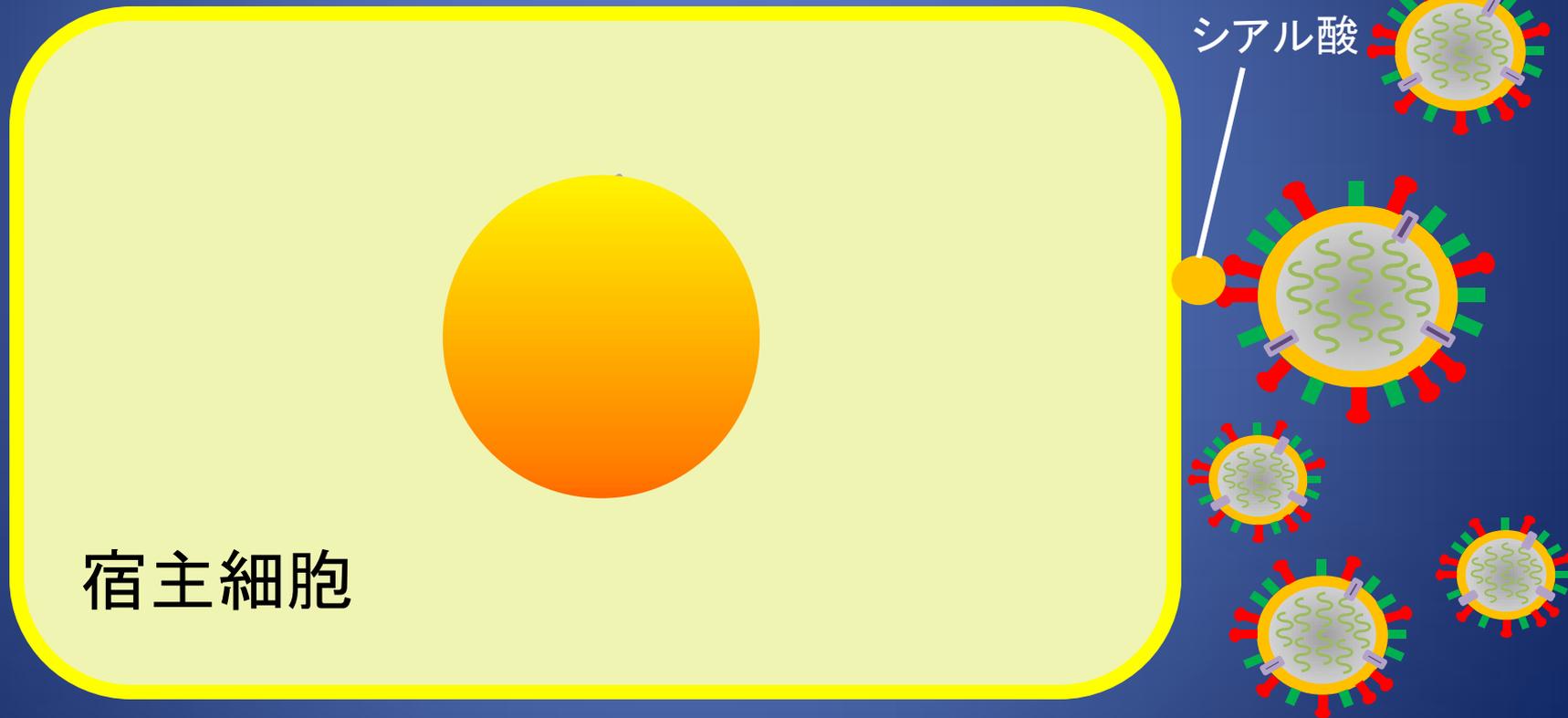
# ウイルスのライフサイクル(6)～形成

宿主細胞の膜の一部をちぎり取る形でウイルスのエンベロープが形成され、子ウイルスが細胞から放出される



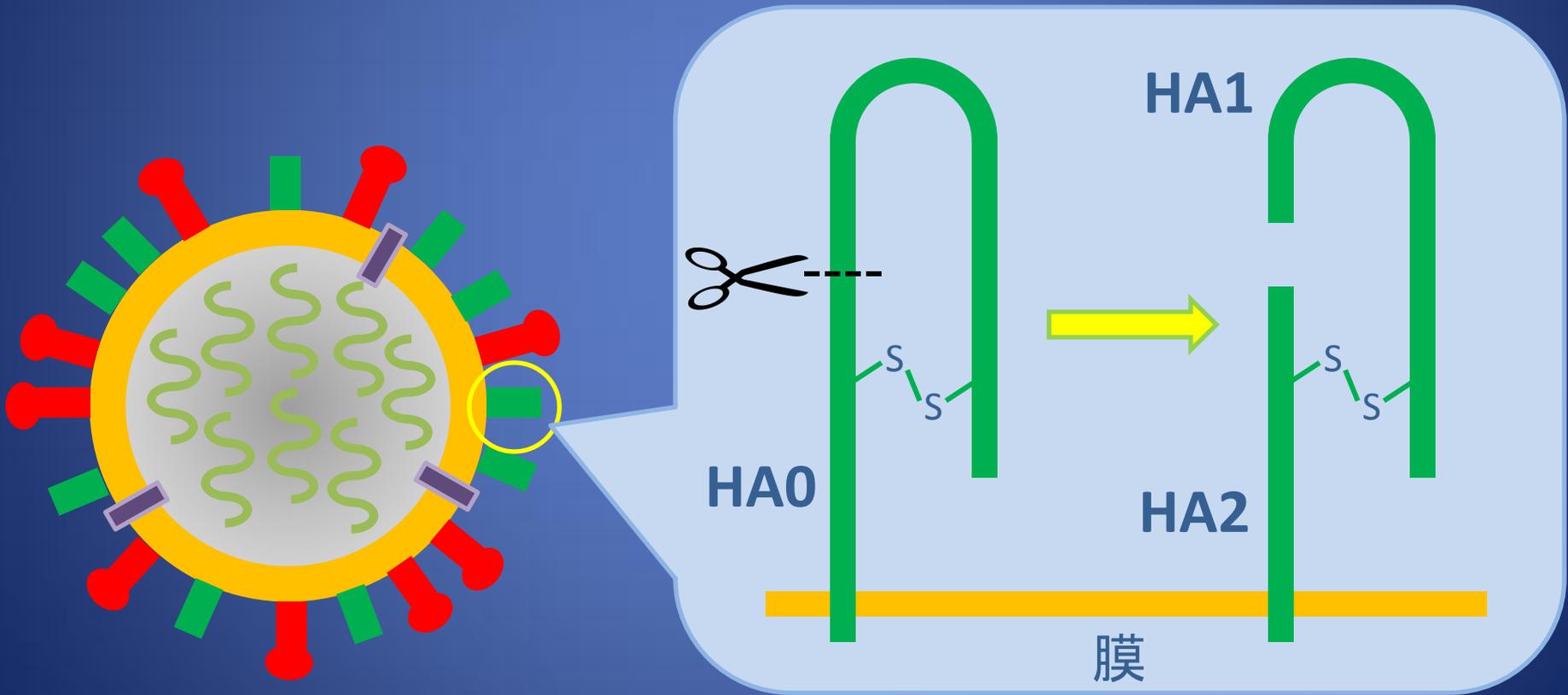
# ウイルスのライフサイクル(7)～脱出

子ウイルスはそのままでは細胞表面のシアル酸にくっつき、脱出できない。**ノイラミニダーゼ**が働いてこれを切断、外界へ放出される

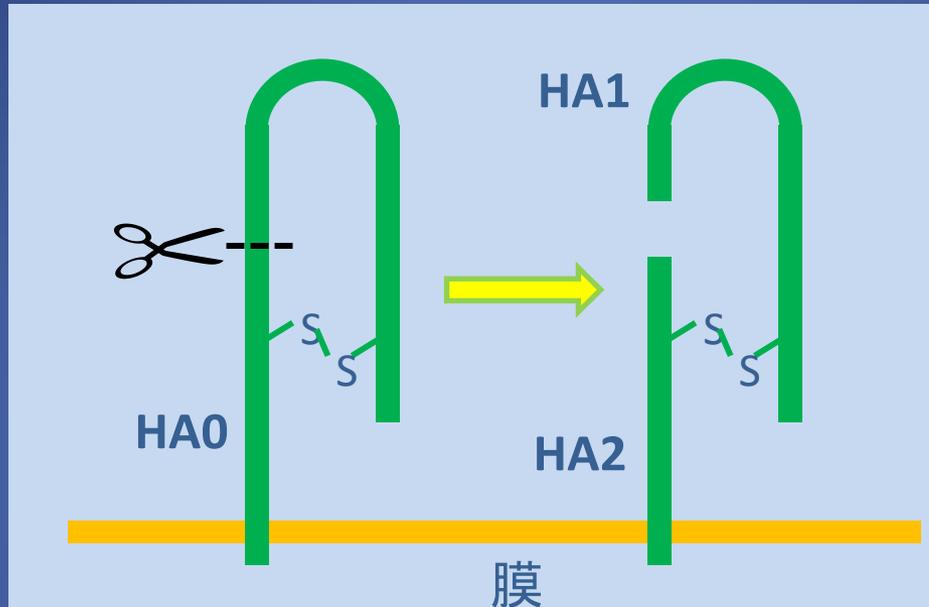


# ウイルスのライフサイクル(8)～開裂

ヘマグルチニン(HA0)は、宿主細胞由来のプロテアーゼで開裂、HA1とHA2になり、完成される



実はこのHA0開裂が、**弱毒性・強毒性**の分かれ目



弱毒型では肺の細胞にある酵素でしか開裂が起きないが、**強毒型**では普遍的に存在する酵素で切断される  
このため強毒型は、**肺だけでなく全身の細胞に感染する**

今までのヒトインフルエンザは、スペイン風邪も含め全て弱毒型  
H5N1亜型は、**史上初のヒトに感染しうる強毒型ウイルス**

# インフルエンザウイルスの変異

## ・抗原の連続変異

ウイルス増殖の際、RNAのコピーミスによって起こる「マイナーチェンジ」  
アミノ酸の点変異、HA・NAの亜型に変化なし

## ・抗原の不連続変異

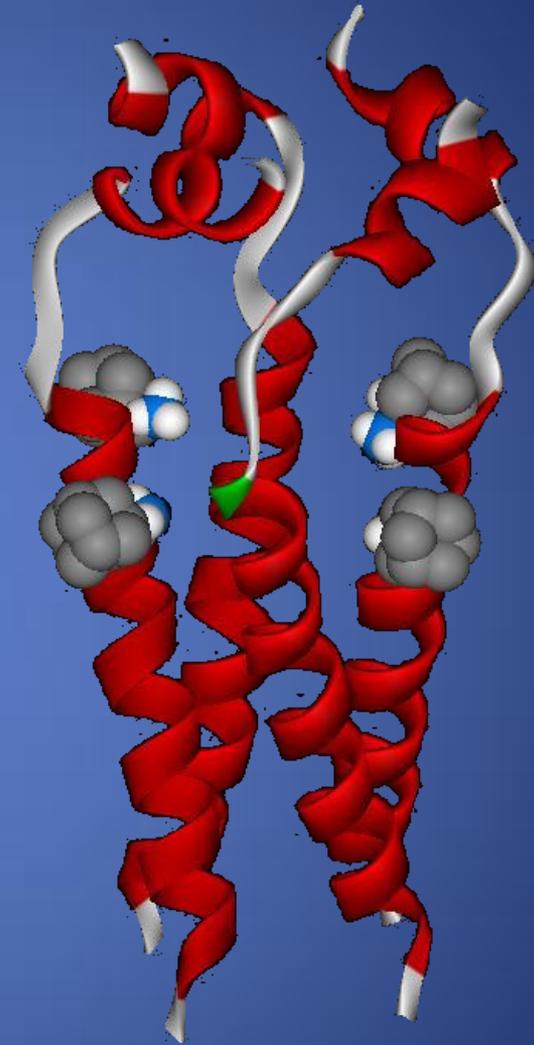
一つの細胞に複数のウイルスが感染し、異なる型のRNAが混合・組み換えを起こす「フルモデルチェンジ」  
新型インフルエンザは、ヒト・豚・鳥の3種混合  
現行のワクチンなどは全く効果なし

# インフルエンザ治療薬へのアプローチ

# 標的1:M2タンパク質



M2タンパク質に結合し、プロトンの  
ウイルス内への流入を防ぐことにより  
脱殻を阻害する

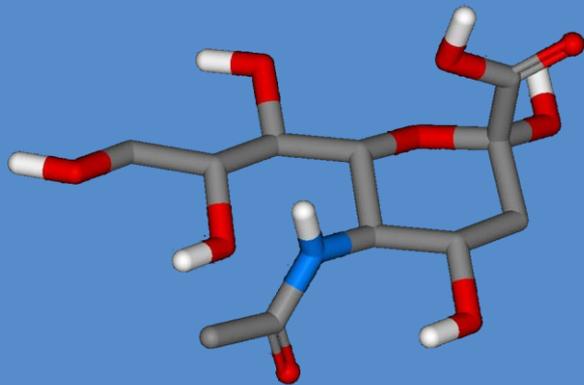


ただし、近年は耐性ウイルスが多く発生している

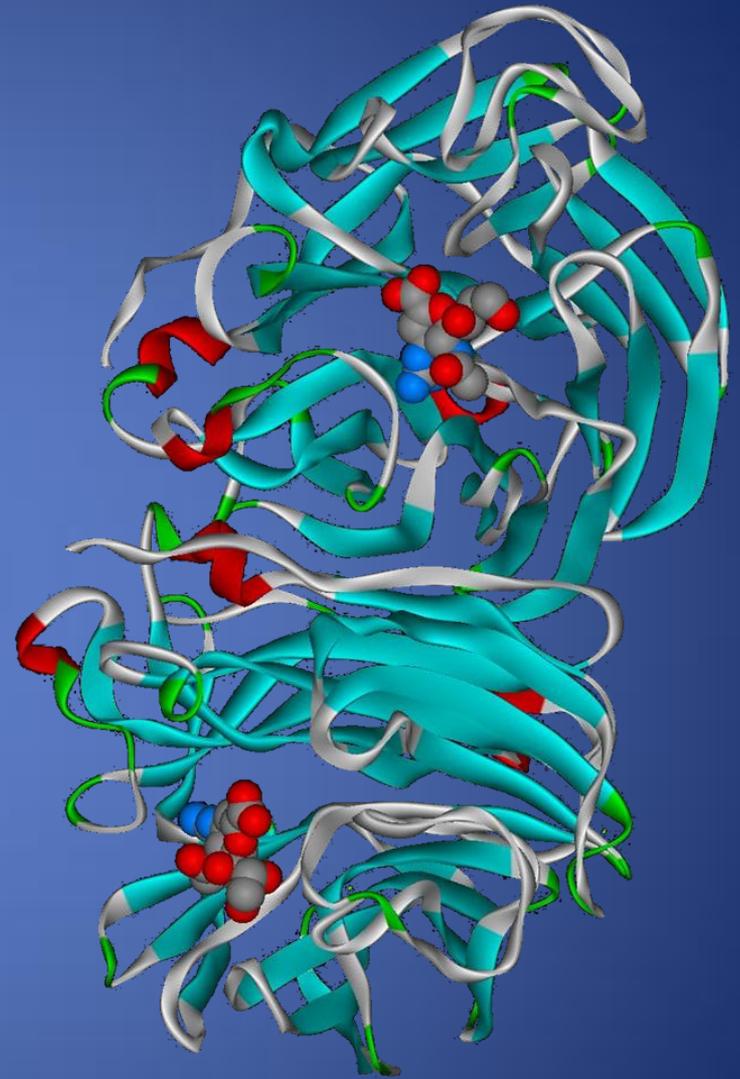
## 標的2: ノイラミニダーゼ

ウイルスが感染細胞表面から  
離脱する際に働き、シアル酸を  
糖鎖から切断する

その阻害剤を創れば、有力な  
抗ウイルス剤となると考えられた

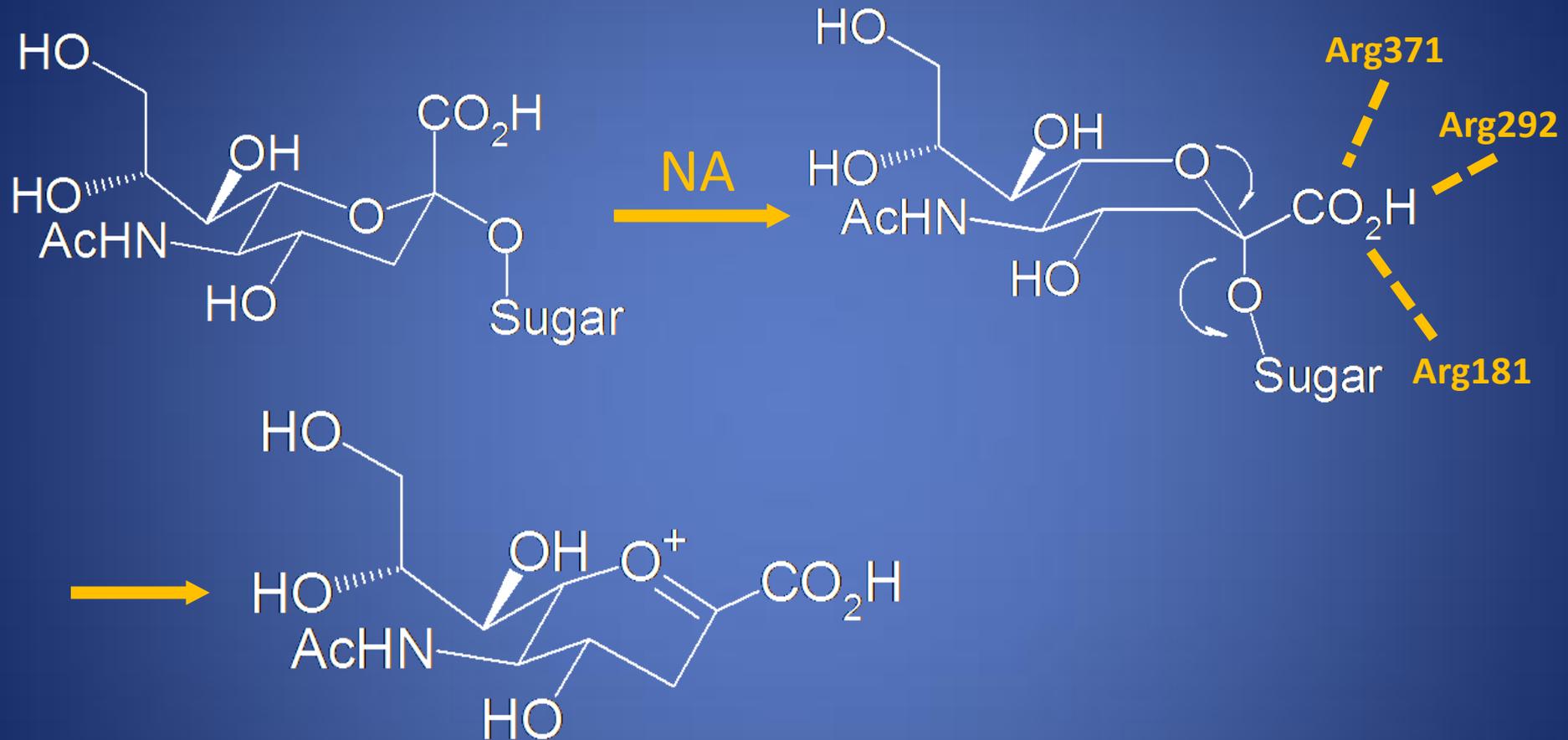


シアル酸



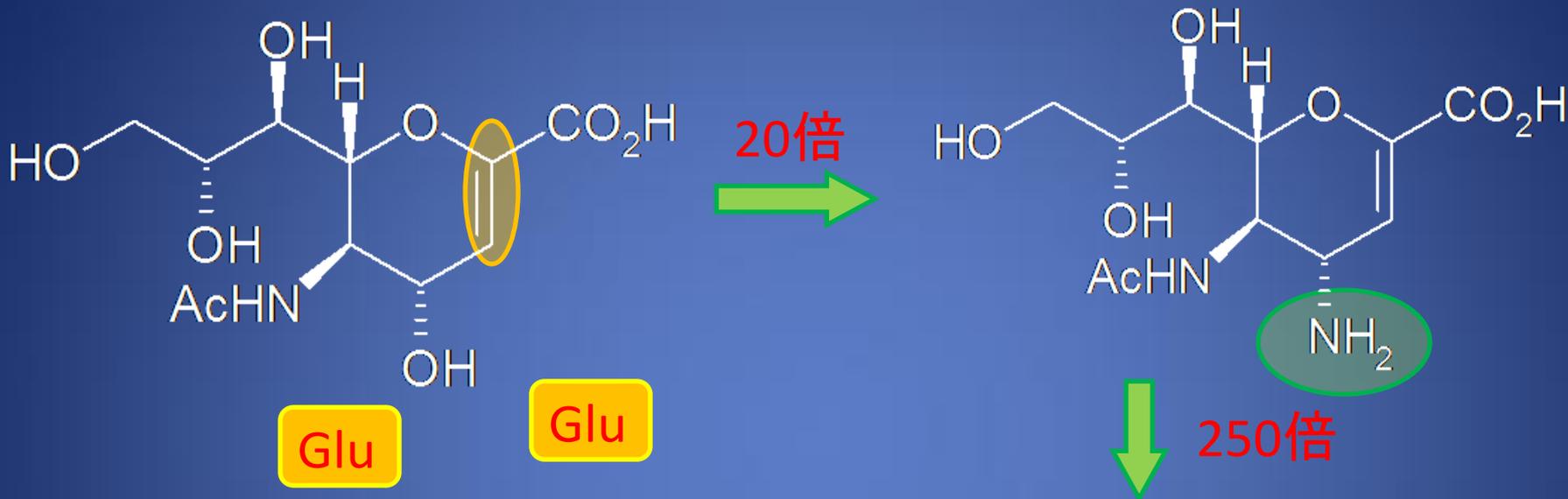
ノイラミニダーゼ

# ノイラミニダーゼ阻害剤のデザイン(1)

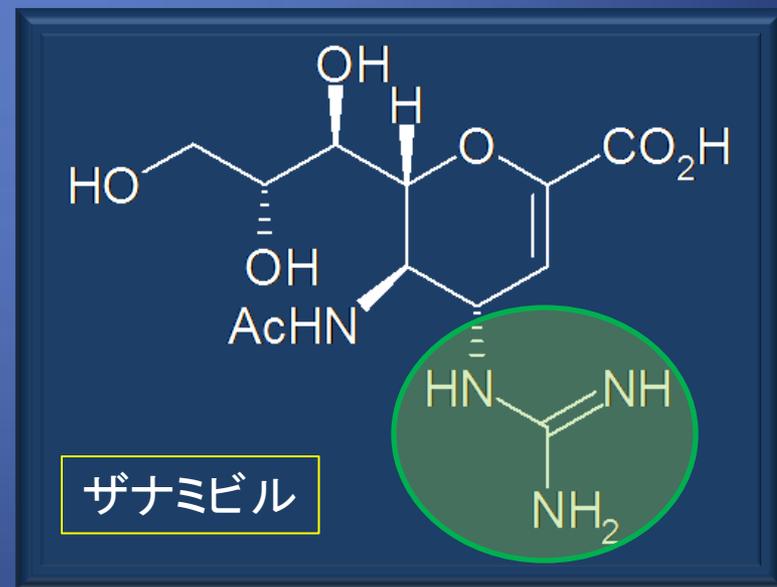


中間体のふね型構造またはオキソニウム構造をミミックしたものが阻害剤になりうると考えられた

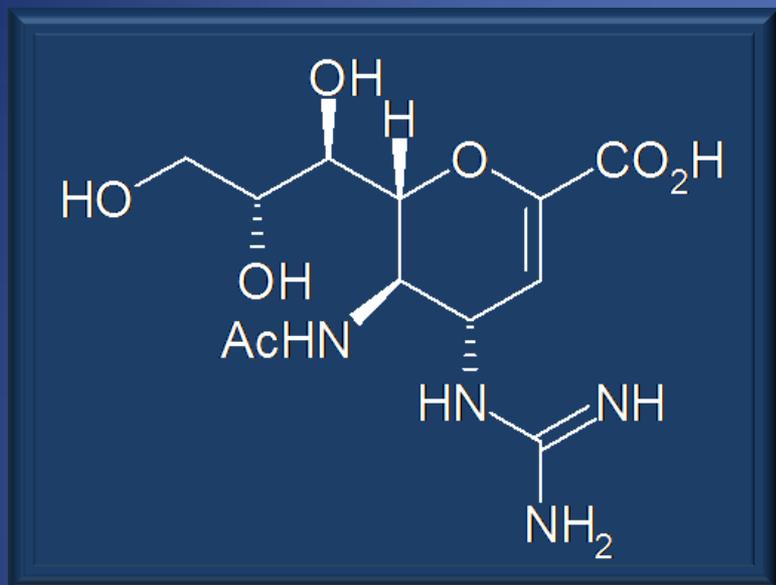
# ノイラミニダーゼ阻害剤のデザイン(2)



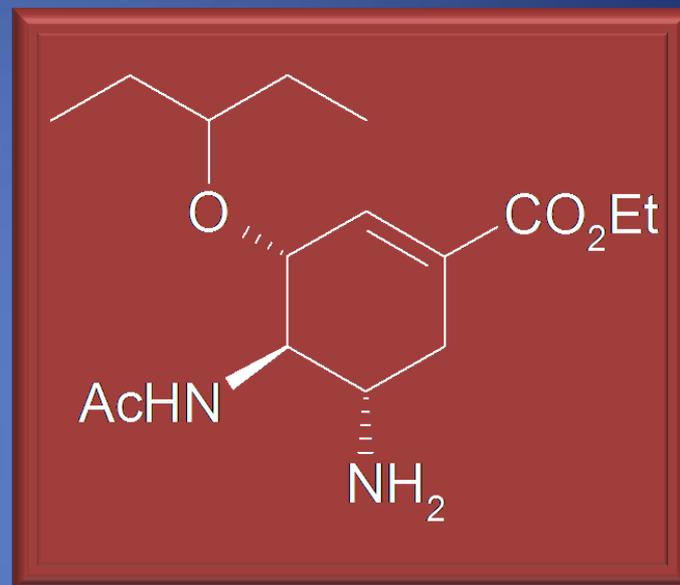
- ・ピラン型化合物が弱い阻害剤となる
- ・4位ヒドロキシ基の近辺に酵素のGluが接近
- ・正電荷を持つアミノ基にして20倍、さらに強いグアニジノ基にして250倍の活性向上



# ノイラミニダーゼ阻害剤のデザイン(3)



ザナミビル

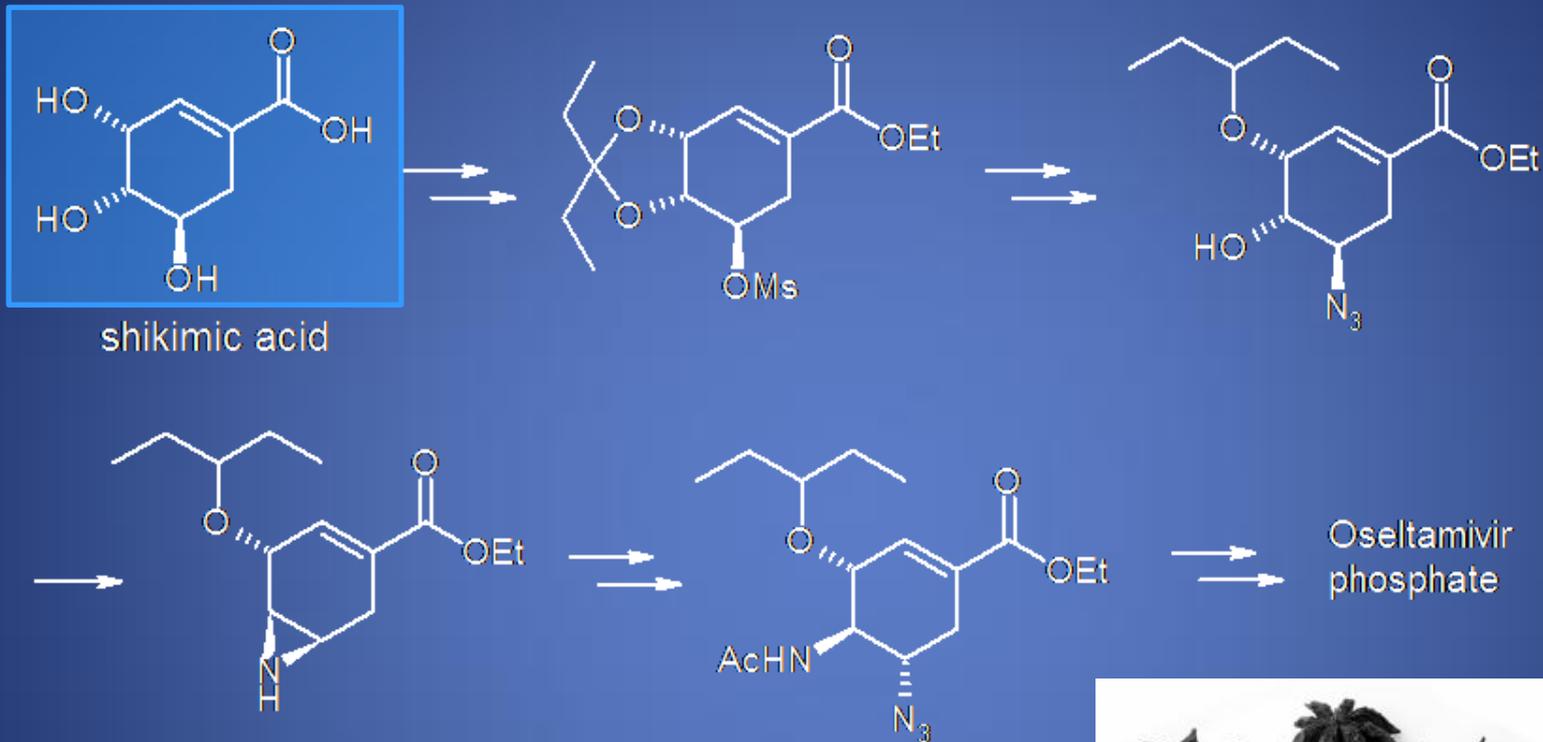


オセルタミビル

ザナミビルは安定性が低く、経口吸収性も悪いため、専用器具を使っでの吸入投与に頼らざるを得ない

骨格をシクロヘキセンに、カルボキシ基をエチルエステルのプロドラッグに変換するなど、経口吸収性を改善

# ロシュ社によるオセルタミビルの合成



シキミ酸より11工程にて合成  
アジド使用の必要はあるが、  
高収率の優れたルート



シキミ酸の原料・八角の実

# 抗ウイルス薬の使用方針

日本:

可能な限り全例に対する発病早期からの  
抗インフルエンザ薬による治療開始が最も重要

(5月21日、感染症学会緊急提言)

アメリカ:

健康な人は新型インフルエンザに感染しても、  
タミフルやリレンザなど抗ウイルス薬による  
治療は原則として必要なし

(9月8日、疾病対策センター)

# 日米の状況

(11月13日現在)

日本： 感染者数：738万（推定）  
死者数：53 （患者1万人当たり0.072人）

米国： 感染者数：2200万（推定）  
死者数：3900 （患者1万人当たり1.77人）

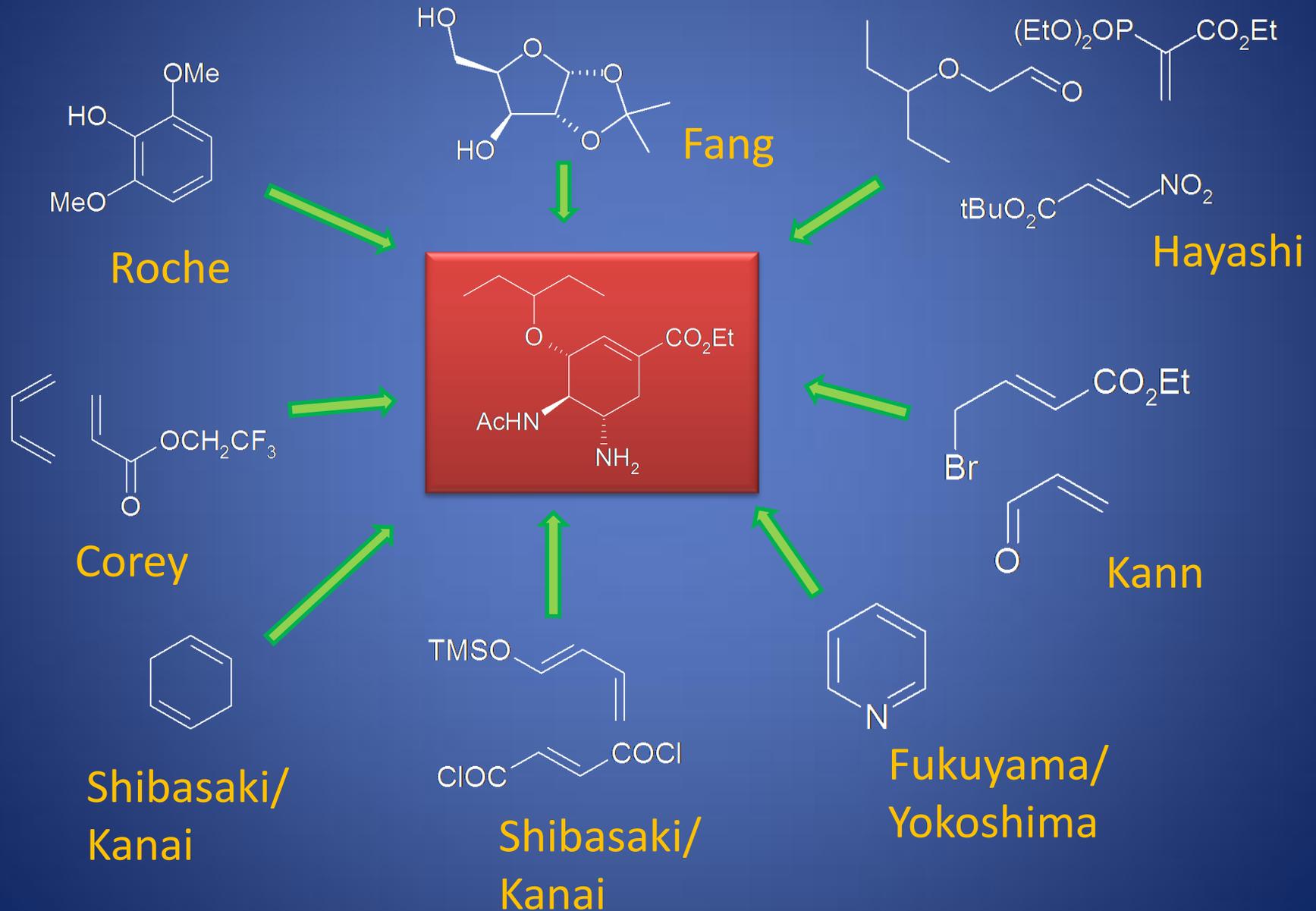
WHOでも、日本の死者数が少ないことを指摘  
タミフル早期投与を推奨する方針を発表

問題：

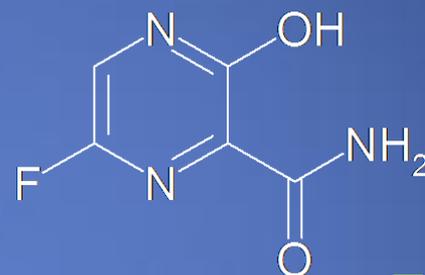
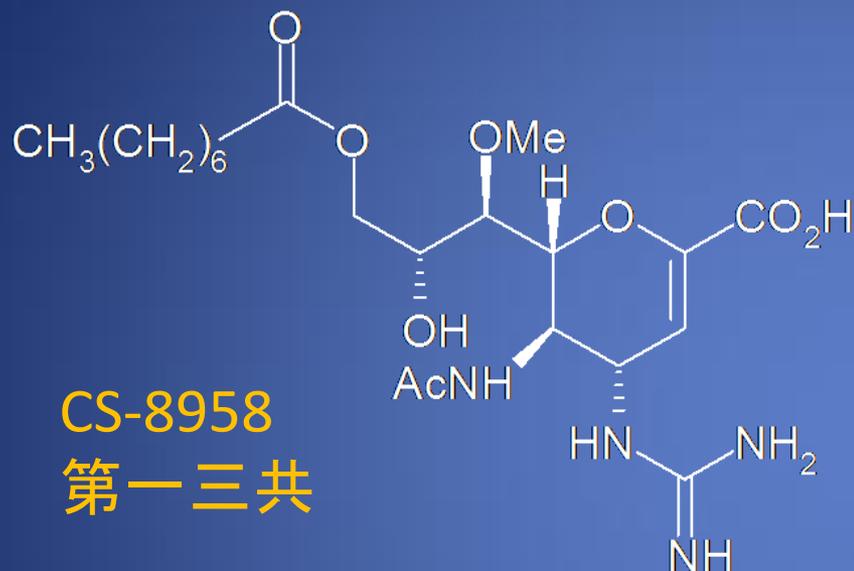
タミフルの供給

耐性ウイルスの出現

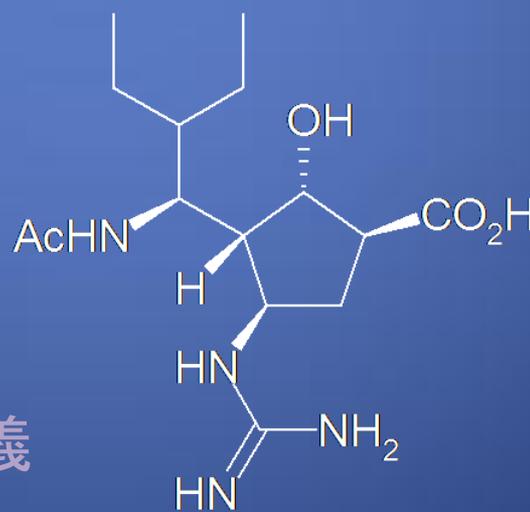
# タミフルの供給：新ルート続々発表



# 耐性ウイルス対策：新薬の開発進行中



ペラミビル  
Biocryst/塩野義



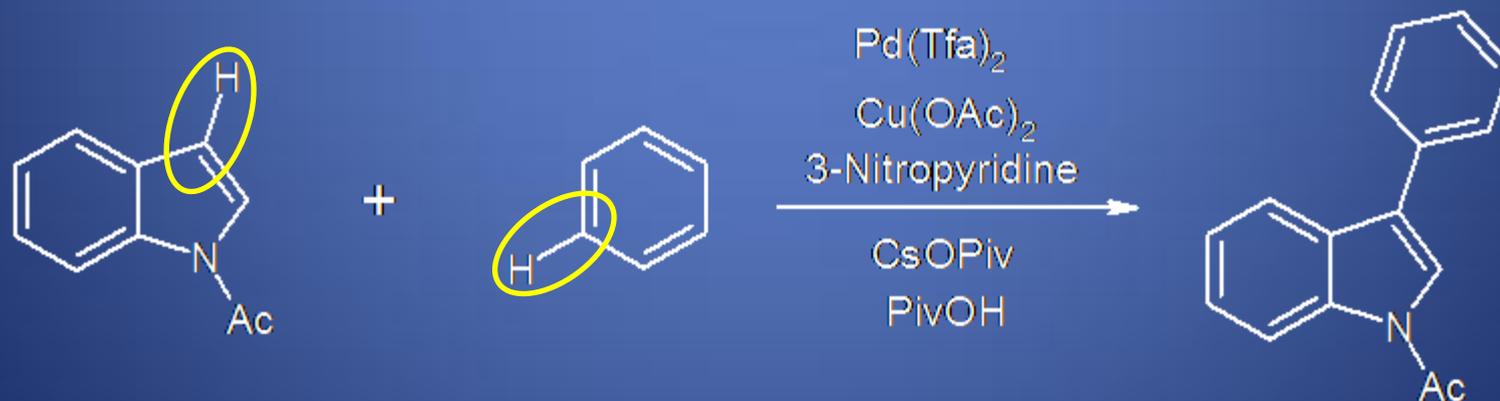
# 最後に:

- ・抗インフルエンザ薬は、異常行動など副作用問題、過剰使用などネガティブな面が多く指摘されてきたが、その反面恩恵も大きく、うまく使っていくべきと考える
- ・医療関係者の努力、対応の徹底などにより、日本のインフルエンザによる死者は極めて低いレベルに抑えられている
- ・抗インフルエンザ薬の新規合成ルートや、タミフルやリレンザに続く新薬が次々と登場しているのは、日本の化学界の貢献として大いに誇ってよいことではないか

# 追悼: Keith Fagnou教授

C-H活性化反応など、優れた論文を数多く発表してきたオタワ大学のFagnou教授が、2009年11月11日H1N1インフルエンザのため、38歳にて死去されました。

ご冥福を心よりお祈り致します。



Stuart, D.R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, 316, 1172