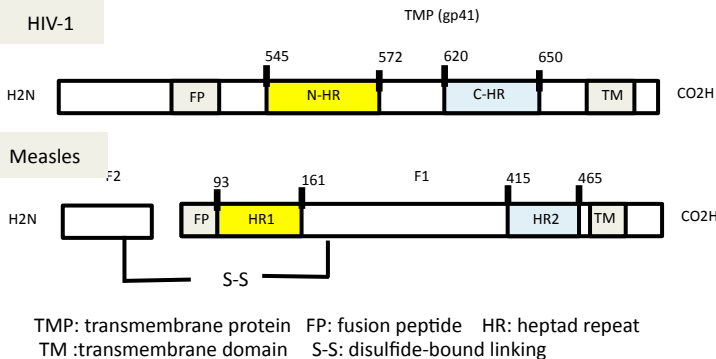


膜融合蛋白を標的とした新規ペプチドによる 亜急性硬化性全脳炎の新たな治療戦略

研究分担者: 福島県立医科大学医学部小児科学講座 細矢光亮

1 Heptad repeat (HR)領域におけるHIV-1とmeasles virusの類似性



3 抗SSPE効果 (in vitro)

	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (μ M)	Selective index (CC ₅₀ /EC ₅₀)
M1	10.5 \pm 5.6	>100	>9524
M2EK	15.2 \pm 4.8	>100	>6579
Enfuvirtide	>1000	>100	-

EC₅₀: 50% Effective concentration
CC₅₀: 50% Cytotoxicity concentration

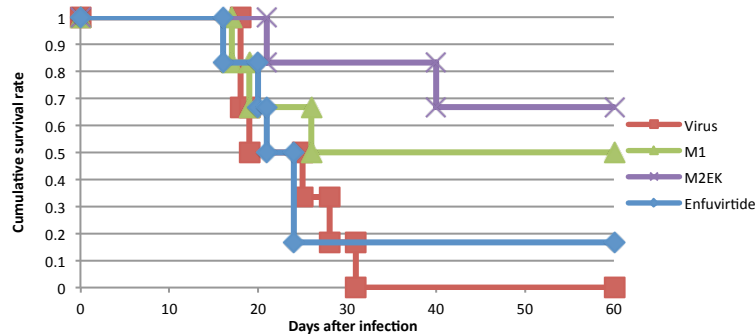
2 合成ペプチドのアミノ酸配列

M1: Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996; 93: 2186-2191
M2EK: 新規合成ペプチド
EK配列挿入により安定性を高めた
E: glutamate E, K: lysine

peptide	Sequence data of the measles HR2 domain (Measles Virus)
	420- IDLGPPISLERLDVGTNLGNIAIKLEDAKELLESSDQILRSMKGLSST -470
M1 (Measles V) M2EK (Measles V)	ISLERLDVGTNLGNIAIKLEDAKELLESSDQILRS VEENLKKAEELKKAEEELKKSEILKKMEELSKK
Enfuvirtide (HIV-1)	YTSLIHSLEESQNNQEQKNEQLLELDKWASLWNWF

4 抗SSPE効果 (in vivo)

SSPEマウスモデルでの検討



解 説

1. 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) は麻疹ウイルスの変異株 (SSPEウイルス) の持続感染が原因であり治療法の確立が切望されている。感染拡大に膜融合蛋白 (F蛋白) が重要であり、F蛋白には2つのHeptad repeat (HR) 領域 (HR1, HR2) が存在し (図1)、これらの立体構造変化により細胞への感染が成立する。
2. 麻疹ウイルスとHIV-1のHR領域は構造的、機能的に類似している。HIV-1ではHRに相補的なペプチド (Enfuvirtide) がHRの立体構造変化を阻害し、膜融合 (感染) を阻害することが実証され、臨床で用いられている。
3. 麻疹ウイルスF蛋白のHR1領域に相補的なHR2領域由来のアミノ酸配列をモチーフにし、EK配列挿入による塩橋形成により安定性を高めた新規ペプチド (M2EK) を合成し (図2)、in vitro、in vivo (マウスモデル) で抗SSPE効果を検討した。コントロールとして抗HIV薬のEnfuvirtideを用いた。M2EKはnMオーダーで抗SSPEウイルス効果を示し、細胞毒性は認められなかった (図3)。
4. 新規ペプチド (M2EK) は既報のM1と同レベルの抗SSPE効果がin vitro、in vivoで認められた。 (図4)