令和元年 7 月 16 日	発表者　　外山　詩織

【Journal】

Sci. Adv., **2018**, 4, eaau8408

【Title】

Triterpenoids manipulate a broad range of virus-host fusion via wrapping the HR2 domain prevalent in viral envelopes

【Affiliation & Authors】

Longlong Si, Kun Meng, Zhenyu Tian, Jiaqi Sun, Huiqiang Li, Ziwei Zhang, Veronica Soloveva, Haiwei Li, Ge Fu, Qing Xia, Sulong Xiao, Lihe Zhang, Demin Zhou.

Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University

【Abstract】

天然の triterpenoid は、エンベロープを保持するウイルスを阻害することが報告されているが、その作用機序は不明であった。そこで本論文では、エボラ偽粒子、マールブルグウイルス、HIV および A 型インフルエンザウイルスを用いて、その作用機序を解明した。筆者らは、ウイルスの増殖過程において、ウイルス膜と宿主細胞膜の膜融合により、ウイルス粒子が宿主細胞内に取り込まれる過程に着目した。Triterpenoid ライブラリーを用いたスクリーニングにより、triterpenoid 誘導体を見出した。これらの誘導体に対してジアジリン骨格を導入し、ペプチドマッピング法および HR2 と誘導体とのプラズモン共鳴により、阻害標的がエンベロープに存在するウイルス融合タンパク質の HR2 であることを同定した。さらに、アラニンスクリーニングより、HR2 標的タンパク質を同定し、triterpenoid 誘導体とのドッキングシミュレーションより、triterpenoid 誘導体と HR2 標的タンパク質との相互作用が示唆された。以上の結果より、triterpenoid 誘導体は、ウイルスエンベロープに存在する HR2 を阻害することで抗ウイルス活性を示すことが示唆された。これらの知見は、多種のウイルスに対する阻害剤の創製に貢献すると考えられる。