

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：35408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00853

研究課題名(和文) 食品の機能成分と抗ウイルス薬の併用：薬剤耐性の克服とインフルエンザ予防は可能か？

研究課題名(英文) synergistic effects of functional constituents in food and antiviral drug: is it possible to overcome drug-resistance and to prevent flu?

研究代表者

渡邊 健 (WATANABE, Ken)

安田女子大学・家政学部・准教授

研究者番号：00346909

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ウイルスによって引き起こされる感染症は脅威であり多くの薬が開発されているが、ウイルスは容易に薬剤耐性を獲得する。こうした薬剤耐性を克服するために食品に含まれる機能性成分および、これまでの抗インフルエンザウイルス薬とは作用機序の異なる化合物を見出すこととした。これらの成分や化合物を用いることで、オセルタミビルなど既存の抗インフルエンザウイルス薬との併用に相乗効果を見出す事ができた。異なる作用機序をもつ化合物を複数組み合わせることは耐性ウイルスの出現を防ぐのに有効である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果では、第一にこれまでにない作用機序をもつ抗インフルエンザウイルス薬開発を行った事である。国内特許およびPCT出願まで行った、インフルエンザウイルスポリメラーゼ蛋白質間の結合を阻害する化合物の開発に成功した。第二に食品の機能成分として落花生薄皮抽出液中のポリフェノール類が抗ウイルス活性をもつことを初めて明らかにしたものであり、これらの成果は今後のインフルエンザパンデミックに備えた基礎研究となる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Communicable diseases caused by virus infection are threat to humans. There are many antivirals, however, viruses acquire drug resistance easily. I focused on flu, caused by influenza virus infection. To overcome this issue, I found chemical constituents in food that suppress influenza virus replication. Also, I found that chemical compounds that have novel mechanisms of action. By using these chemicals, I successfully found that synergistic effects when these compounds were used with currently used antivirals, such as Oseltamivir. Combination use of compounds that have different mechanisms of action is useful strategy to prevent acquisition of drug resistance.

研究分野：ウイルス学

キーワード：インフルエンザウイルス 機能性食品 薬剤耐性

令和元年度（最終年度）

平成28年度より継続しているNP蛋白質を作用標的としたキノリノン化合物NUD-1について、作用機序の詳細な検討を行った。NUD-1はNP蛋白質の多量体化を阻害し、結果として遺伝子本体vRNPの細胞核内から細胞質への核外輸送を阻害、ウイルスRNA合成が抑制されることを突き止めた。以上の結果を論文にまとめ受理された。

今後の研究展開であるが、令和元年度より本研究代表者が代表者である基盤研究(C)「食品の新たな機能性：口腔内細菌増殖抑制によるインフルエンザ予防は可能か？」を開始している。本研究で確立した実験系をこれらの研究で発展させることで今後さらに有用な抗ウイルス活性をもった食品由来の天然物資源が見出されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Makau Juliann Nzemi, Watanabe Ken, Otaki Hiroki, Mizuta Satoshi, Ishikawa Takeshi, Kamatari Yuji O., Nishida Noriyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 A Quinolone Compound Inhibiting the Oligomerization of Nucleoprotein of Influenza A Virus Prevents the Selection of Escape Mutants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 337 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v12030337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Makau Juliann Nzemi, Watanabe Ken, Mohammed Magdy M.D., Nishida Noriyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Antiviral Activity of Peanut (Arachis hypogaea L.) Skin Extract Against Human Influenza Viruses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Food	6. 最初と最後の頁 777 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jmf.2017.4121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe Ken	4. 巻 2018
2. 論文標題 Drug-Repositioning Approach for the Discovery of Anti-Influenza Virus Activity of Japanese Herbal (Kampo) Medicines In Vitro: Potent High Activity of Daio-Kanzo-To	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/6058181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mizuta Satoshi, Makau Juliann Nzemi, Kitagawa Ayako, Kitamura Kanami, Otaki Hiroki, Nishi Kodai, Watanabe Ken	4. 巻 13
2. 論文標題 Synthesis of Trifluoromethyl-, -unsaturated Lactones and Pyrazolinones and Discovery of Influenza Virus Polymerase Inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 2390 ~ 2399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201800511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe K, Ishikawa T, Otaki H, Mizuta S, Hamada T, Nakagaki T, Ishibashi D, Urata S, Yasuda J, Tanaka Y, Nishida N.	4. 巻 7
2. 論文標題 Structure-based drug discovery for combating influenza virus by targeting the PA-PB1 interaction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-10021-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Makau JN, Watanabe K, Ishikawa T, Mizuta S, Hamada T, Kobayashi N and Nishida N	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of small molecule inhibitors for influenza A virus using in silico and in vitro approaches	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0173582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1371/journal.pone.0173582	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計15件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 水田 賢志、大滝 大樹、渡邊 健
2. 発表標題 インフルエンザRNAポリメラーゼPA-PB1蛋白質間相互作用阻害剤の開発研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Juliann Nzembi Makau, Ken Watanabe, Satoshi Mizuta, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 Antiviral activity of bean extract against human influenza virus
3. 学会等名 The 18th International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川岳志、大滝大樹、Juliann Nzembi Makau、渡邊健、水田賢志、鎌足雄司、田中義正、西田教行
2. 発表標題 計算化学を利用した薬剤耐性変異予測法の開発とオセルタミビル耐性インフルエンザウイルスでの検証
3. 学会等名 第56回日本ウイルス学会九州支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊健、Juliann Nzembi Makau、石川岳志、大滝大樹、水田賢志、中垣岳大、石橋大輔、浦田秀造、安田二郎、西田教行
2. 発表標題 インフルエンザウイルス複製を標的とした蛋白質 - 蛋白質相互作用阻害剤の開発
3. 学会等名 第55回 日本ウイルス学会九州支部総会・第71回 日本細菌学会九州支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juliann Nzembi Makau, Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Satoshi Mizuta, Nobuyuki Kobayashi, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 Identification of influenza A virus inhibitors targeting viral nucleoprotein.
3. 学会等名 第55回 日本ウイルス学会九州支部総会・第71回 日本細菌学会九州支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊健、Juliann Nzembi Makau ¹ 、水田賢志
2. 発表標題 インフルエンザウイルスポリメラーゼ複合体を標的とした抗ウイルス薬の開発
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juliann Nzembi Makau, Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Satoshi Mizuta, Tsuyoshi Hamada, Nobuyuki Kobayashi, Noriyuki Nishida.
2. 発表標題 Targeting viral nucleoprotein in search for new influenza A virus inhibitors.
3. 学会等名 The 13th Nagasaki-Singapore Medical Symposium / Leading Program International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Juliann Nzembi Makau, Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Satoshi Mizuta, Tsuyoshi Hamada, Nobuyuki Kobayashi, Noriyuki Nishida.
2. 発表標題 Structure-based discovery of inhibitors targeting influenza A virus nucleoprotein.
3. 学会等名 17th International congress of virology (ICV) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊 健
2. 発表標題 新規作用機序をもつ抗インフルエンザ薬の開発
3. 学会等名 第5回TR推進合同フォーラム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊健、Juliann Nzembi Makau, 田島民雄、西田教行
2. 発表標題 ピーナッツ薄皮抽出液の抗インフルエンザウイルス活性
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 健、石川岳志、大滝大樹、水田賢志、濱田剛、浦田秀造、安田二郎、田中義正、西田教行
2. 発表標題 新規作用機序をもつ抗インフルエンザウイルス薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡辺健、石川岳志、水田賢志、中垣岳大、大滝大樹、濱田剛、田中義正、西田教行
2. 発表標題 新たな作用機序をもつ抗インフルエンザウイルス薬の開発
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 2.Juliann Nzemi Makau, Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Tsuyoshi Hamada, Nobuyuki Kobayashi, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 Discovery of influenza virus inhibitors using in silico and in vitro approaches
3. 学会等名 第5回感染症若手フォーラム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 3.Juliann Nzemi Makau, Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Satoshi Mizuta, Tsuyoshi Hamada, Nobuyuki Kobayashi, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 Drug discovery for influenza virus using in silico and in vitro approaches
3. 学会等名 The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 4. Juliann Nzemi Makau, Ken Watanabe, Takeshi Ishikawa, Tsuyoshi Hamada, Nobuyuki Kobayashi, Noriyuki Nishida
2. 発表標題 Drug discovery for influenza virus
3. 学会等名 The 3rd International Symposium for the Promotion of Science and Technology Innovation Cooperation between Africa and Japan (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 キノリノン化合物および抗RNAウイルス薬	発明者 水田賢志, 渡邊健, 西田教行, 濱田剛, 石川岳志 他4名	権利者 国立大学法人長崎大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/013592	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 キノリノン化合物および抗RNAウイルス治療薬	発明者 水田賢志, 渡邊健, 西田教行, 濱田剛, 石川岳志, 田中義	権利者 長崎大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2017-72230	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----