



ウイルス感染の化学療法 2

- 抗ウイルス薬の薬理学的分類 -

<https://l-hospitalier.github.io>

2021.1

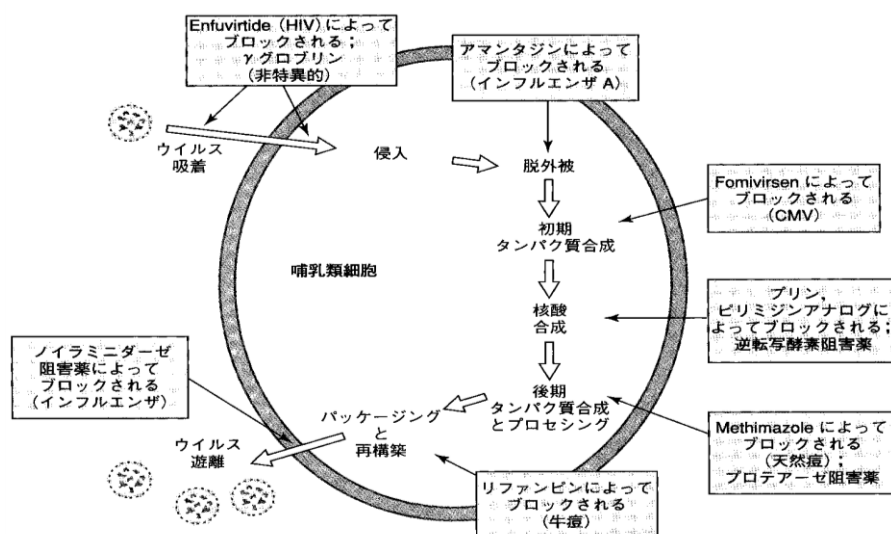
感染対策の基礎知識

#275

(→続き) G.B.エリオンが開発した初の効果的抗ウイルス薬はウイルスのチミジンキナーゼで活性化されるヌクレオシドアナログ。【抗ウイルス薬の薬理学的分類】ウイルスの生活環(下図¹⁾)の各段階の阻害薬は抗ウイルス剤になりうる。生活環は①ウイルスが宿主の受容体に結合 ②細胞内に侵入したウイルスが脱殻、遺伝子として機能可能に ③レトロウイルスでは宿主のDNAに逆転写酵素によりコピーされ、インテグラーゼが宿主のDNAにウイルスDNAを統合する ④ウイルス遺伝情報をポリメラーゼで宿主DNAからコピーして増殖 ⑤宿主リボソームに作らせたウイルスの蛋白をプロテアーゼで切り離す ⑥完成したウイルスに宿主細胞膜のエンベロープをかぶせてノイラミニダーゼで宿主細胞の受容体から切り離し細胞の外に出る。【①受容体結合阻害薬】ウイルスはインフルはシアル酸糖鎖、HIVはCCR5 (C-C chemokine receptor 5)、COVID19 新型コロナはACE2 (angiotensin converting enzyme 2)と特定の宿主細胞の受容体に結合する。このため鳥インフルや豚コレラは受容体のないヒトには簡単には感染しない。マラビロク(シーエルセントリ[®])はCCR5ケモカイン受容体に結合する阻害薬。HIVに感染しないヒトの遺伝形質の調査からCCR5欠損症が判明、開発された(2008年承認)。但しCXCR4受容体を利用するHIVには無効。enfuvirtide(ENF, T-20, Fuzeon[®])は受容体に結合したHIV蛋白gp41が宿主細胞膜に融合するのを防ぐ。

【②脱殻阻害薬】A型インフルは宿主受容体シアル酸と結合、エンドゾームに取り込まれる。エンドゾーム内はプロトンポンプで酸性環境、ウイルス表面のヘマグルチニン蛋白の構造が変化、エンドゾーム膜と融合。次いでウイルスエンベロープのM2蛋白イオンチャンネルからウイルス内にH⁺が流入、これでウイルス・ビリオンの基質蛋白

がリボ蛋白から解離してRNA遺伝子として活動できる。アマンタジンとリマンタジンはM2蛋白に結合、イオンチャンネルを閉に保ちウイルスリボ蛋白からRNAが遊離できなくする。現在のインフルは耐性が多くこれらの使用は勧められない。【③RT(逆転写酵素)、インテグラーゼ、プロテアーゼ阻害薬】レトロウイルスはRTで自己RNAを宿主のDNAに転写し、インテグラーゼで統合する。ジドブジン(AZT)²はGエリオンが開発したRT阻害剤。



宿主DNAが作るウイルスの成熟にはウイルス蛋白を開裂させるプロテアーゼが必要、これら各過程に阻害薬がある。【④ウイルスゲノムの複製阻害/(非)ヌクレシド系DNA/RNAポリメラーゼ阻害薬】ウイルスゲノムの複製はDNA/RNAポリメラーゼが行う。阻害薬には基質のヌクレオシドに似たアナログと全く別の構造のものがある。前者はエリオンが開発したアシクロビル(ACV)他、後者はホスカルネットが代表。抗結核(RNAポリメラーゼ阻害)薬リファンピ(シ)ンも抗ウイルス作用がある(#271参照)。【ノイニラミダーゼ阻害薬】インフルエンザA/Bなどエンベロープウイルスでは宿主細胞の脂質2重膜構造の細胞膜エンベロープを被って細胞から離脱する時にノイニラミダーゼで切断。これを阻害するとビリオンは細胞から出られない。ザナミビル(リレンザ[®])、オセルタミビル(タミフル[®])。【CAP依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬】パロキサビルマルボキシル(ゾフルーザ[®])は詳細は#126, #164~5を参照。

¹ Katzung 薬理書9版。 ²ジドブジンはデオキシチミジン類似のヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NRTI)。最初の認可HIV薬で、3リン酸化合物は逆転写酵素に高い親和性を持ちウイルスDNAに組み込まれてDNA鎖を未成熟で終了、宿主DNAへの組み込みを防ぐ。HIVが宿主DNAに組み込まれると永久的になるので血中濃度の持続的維持が必要。