



## 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

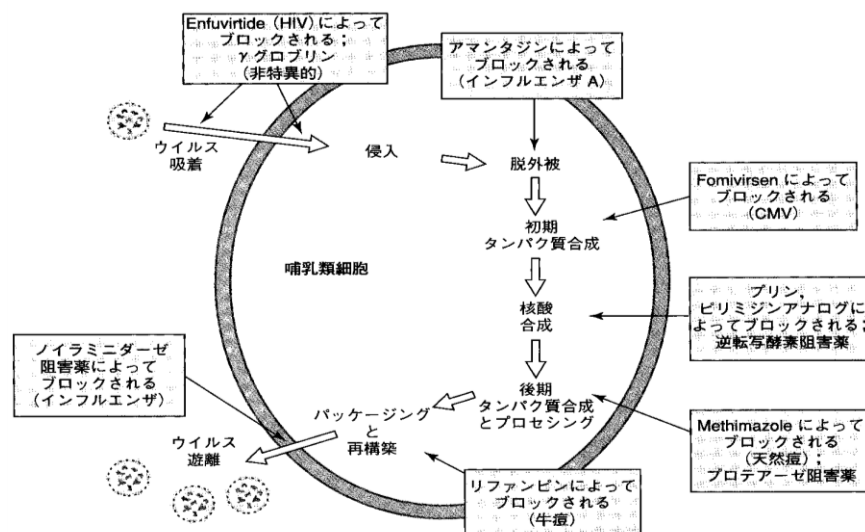
## 感染対策の基礎知識

#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<sup>1)</sup>)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<sup>®</sup>)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<sup>®</sup>)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<sup>+</sup>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。【③ RT (逆転写酵素)、インテグラーゼ、プロテアーゼ 阻害薬】レトロウイルスは自己の RNA を宿主の DNA に転写して統合する。ウイルス RNA→宿主 DNA に RT、統合ゲノムの作成にインテグラーゼ、宿主 DNA から造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あり、各過程に阻害薬がある。【④ウイルスゲノムの複製阻害／(非)ヌクレオシド系 DNA/RNA ポリメラーゼ阻害薬】ウイルスのゲノムの複製は 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 G. B.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あり (#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<sup>®</sup>)、オセルタミビル(タミフル<sup>®</sup>)。【CAP 依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬】バロキサビルマルボキシル (ゾフルーザ<sup>®</sup>) は詳細は #126, #164~5 を参照。

<sup>1</sup> 図は Katzung 薬理書 9 版から。