

単純ヘルペスウイルス

宿主感染のメカニズム解明

北海道大学大学院薬学研究所の前仲勝実教授、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの荒瀬尚教授らの研究グループは、単純ヘルペスウイルスが宿主の免疫細胞から排除されることなく、体内へ入り込む巧妙な感染機構を解明した。免疫細胞表面にある蛋白質のPILRαが同ウイルス表面の糖鎖とペプチドを同時に認識する分子機構を解明した。この成果は、感染症・免疫などの生命現象の理解につながる。新規抗ウイルス薬、免疫調節薬、ワクチンの効果を高める薬(免疫賦活剤、アジュバント)などを開発するための基盤ともなり得る。

北大・阪大グループ

単純ヘルペスウイルスは脳炎や口唇ヘルペス、性器ヘルペス、皮膚疾患、眼疾患、小児ヘルペスなど、多様な疾患を引き起こす難治性の病原性ウイルスで、日本だけでなく年間約7万人が治療を受けていると言われている。特に、性器ヘルペスは既存の抗ウイルス薬では完治が不可能で、ヘルペス脳炎では死亡に至る場合や重度の後遺症が残ることがあり、その感染機構の解明は、これらの

感染を制御する上で重要といえる。

同ウイルスの表面には様々な糖蛋白質が存在し、その中でもグリコプロテインB(gB)が、宿主の免疫細胞表面にあるPILRαと結合することが分かった。逆に、単純ヘルペスウイルスが侵入する際に、この特定

は細胞へ侵入する。しかし、これらの結合機構の構造的な基盤は解明されていなかった。

今回、同研究グループは、リガンド結合前のPILRα(PILRα単体)と結合後のPILRα(複合体)の結晶構造を決定することに成功した。

まず、ウイルス表面のgB蛋白質のうち、PILRα結合に必要な部位の同定を行った。その結果、PILRαは特定のgBペプチドを含むシアル化O型糖鎖を認識することが分かった。逆に、

の(アミノ)酸からなる糖ペプチドを添加すると、PILRαのgB結合部位がふさがれ、侵入阻害剤として利用できることを見出した。

さらに、構造解析した結果、PILRαは典型的な免疫グロブリン様S-サンドイッチ構造を持つことが分かった。また、Sugarファミリーで保存され、シアル酸認識に必須であるアルギニン残基「essential B」がPILRαでも保

存されており、糖との結合に寄与していることが予測された。

次に、単純ヘルペスウイルスgB蛋白質由来の糖ペプチドとの複合体構造の決定を試みた。PILRαは糖部分だけではなく、ペプチド領域も同時に認識するというユニークな結合をしている。また、結合に伴い、PILRαは大きく構造が変化し、変化した部分は糖ペプチドの認識に直接関わっていた。

肥満の新調節機構を発見

PLA2ファミリー解析

都医学総合研

東京都医学総合研究所の村上誠氏らの研究グループは、リン脂質代謝酵素の一群であるホスホリパーゼA2(PLA2)分子ファミリーの生理的機能に関する研究を進める過程で、肥満を調節する新しい仕組みを発見した。これは、脂肪細胞から分泌される2種の脂質分解酵素

また、essential Rに相当する126番目のアルギニン残基は、リガンドである糖ペプチドのシアル酸と直接作用しており、PILRαにおいて、essential Rが糖認識において必須であることを結晶構造から明らかにした。

結晶構造解析によって分子レベル、細胞レベルで変異体解析も行い、糖ペプチドとPILRαの相互作用には糖、ペプチドの両方が必要であることが

それぞれ肥満を改善、または促進することを発見した。この研究成果は、近年増加している肥満や糖尿病などのメタボリックシンドロームの新たな診断法や治療薬の開発につながることを期待される。

脂質代謝の異常は肥満、高脂血症、インスリン抵抗性の病態に密接に関与することが分かっているが、その全体像は十分理解されていない。同研究グループは、PLA2分子ファミリーの生理的機能に関する研究に取り組んでおり、今回の発見につながった。

同研究グループは、高脂肪食を与えて肥満になったマウスと通常食で飼育したマウスの脂肪組織における遺伝子発現をマイクロアレイで比較し、肥満後に発現が誘導

と、essential Rがシアル酸認識に必須であることを確認した。

PILRαのリガンドとなるO型糖鎖修飾蛋白質は近年続々と同定され、PILRαリガンドファミリーを形成し、その特徴の解析が進んでいる。今回の成果は、その認識機構は、他の糖認識受容体とは異なり、糖だけでなく糖とペプチドの両方を同時に認識していることを明らかにした。

一方、PLA2G2E欠損マウスは野生型マウスより肥満、脂肪肝、高脂血症に陥りにくかった。詳しく解析した結果、PLA2G2Eはリポ蛋白質中のPLA2G5の標的リン脂質とは別の種類のリン脂質を選択的に分解していることが分かった。これにより、脂肪組織から分泌されるPLA2G2Eは、リポ蛋白質の微量リン脂質の量を調節することで、脂肪組織や肝臓への脂質の運搬・貯蔵を促進する役割を担う肥満誘導型酵素であると結論づけた。

これを詳しく解析すると、欠損マウスの内臓脂肪組織では炎症促進性のマクロファージ(M1タイプ)が増加するが、炎症抑制性のマクロファージ(M2タイプ)は減少しており、慢性炎症のバランスが促進の方向に傾

いていた。また、PLA2G5はリポ蛋白質粒子のリン脂質から不飽和脂肪酸を動員することで、脂肪組織の慢性炎症を抑制する役割を持つことが分かった。

さらに、マウスと同様に、ヒトの内臓脂肪組織におけるPLA2G5の発現量と血漿低密度リポ蛋白質の量にも有意な逆相関が認められたことから、酵素(PLA2G5)とリポ蛋白質の関係はヒトでも成り立つことを確認した。

これまで分泌性ホスホリパーゼA2は、炎症細胞から分泌され、細胞膜のリン脂質から脂質メデイエーターを動員して炎症の増悪に関わるものと考えられてきた。今回の成果は、脂肪細胞から分泌され肥満を調節する分泌性ホスホリパーゼA2(メタボリックPLA2)を同定した初めてのものと言えるという。

岐阜薬大グループ

岐阜薬科大学薬学解析学部の原英彰教授の研究グループは、目の視機能を低下させるブルーライトを発する発光ダイオード(LED)が視細胞に障害を与えるメカニズムを見出した。光照射による酸化ストレス、小胞体ストレスが視細胞障害に関与していることが考えられた。パソコンやテレビ画面、スマートフォン等に多く利用される等、眼病予防や目の健康維持に

LEDの視機能影響を解析

青色光が酸化ストレス誘発

9日、英学術誌「サイエンス」に掲載された。LEDは日常生活の中で、屋内電灯、パソコン

やテレビ画面、スマートフォン等に多く利用されているものの、目や体に影響を与えるブルーライトを含むことが懸念されている。また、これまでLEDを照射した視細胞

の一種であるマウス錐細胞由来の細胞株を用い、LEDのブルーライトの影響を調べた。その結果、青色LEDと白色LEDを照射した視細胞

では細胞死が引き起こされ、緑色LEDの照射では細胞死は見られないことが分かった。細胞障害の原因となる活性酸素の

LEDのブルーライトが視機能に影響を与えるメカニズムは十分に解明されていなかった。今回、原氏は、視細

量は、青色LED、白色LEDの順に多く、緑色LEDでは増えなかった。このように、LED光が視細胞に障害を与えるメカニズムが明らかに

原氏の研究グループは、光照射による酸化ストレス、小胞体ストレスが視細胞障害に関与している可能性が考えられたとして、ブルーライトから

目を守ることで活性酸素を抑えることが、視機能障害への対応の一助となるとしている。

引き起こされ、その障害は光の波長に依存し、光のエネルギーには依存していなかった。青色LEDは、白色LED、緑色

薬剤師国家試験出題基準に対応した教科書の決定版!

薬事法規・制度及び倫理解説

2014-15年版

国試出題基準の「法規・制度・倫理」分野を網羅し、薬剤師が理解しておくべき法律、制度、経済に関する基本的知識をわかりやすく解説。

編集◎薬事衛生研究会 A4変型判・約600頁 定価3,200円+税

薬事日報社 書籍のご注文は、オンラインショップ(<http://yakuji-shop.jp/>)または、書籍注文FAX03-3866-8408まで。

最新の法改正に対応

- ◆2014年6月施行のインターネット販売に係る薬事法改正
- ◆2014年11月施行予定の医薬品医療機器等法の概要
- ◆平成26年度の診療報酬・調剤報酬改定