

[参考資料 - I] ヒノキチオールが亜鉛イオンノフオアとして作用することから抗ウイルス効果が生じます。

ヒノキチオールは亜鉛イオンが細胞に流れ込むことを可能にします。そこで、RNAウイルスの複製機構が阻止され、ウイルス増幅の阻害に至ります。

研究により、新型コロナウイルスと多くの類似点を持つ別のコロナウイルスである SARS に対して、亜鉛イオンと亜鉛イオノフオアの有効性が検証された。それにより、亜鉛イオンが細胞内のウイルス増幅を阻害し、その作用は亜鉛の流入に依拠するということが明らかになった。

ピリチオン (PT) は、細胞内亜鉛濃度の急激な上昇をもたらす亜鉛イオノフオアであることが知られており、ヒノキチオール (HK) は二価金属イオンのキレート剤である。PT と HK のいずれもが、ウイルスのポリタンパク質プロセッシングを阻害することでウイルスの複製を抑制します。

HeLa 細胞を、PT または HK の存在下または非存在下で、MOI が 20 の HRV 血清型 2 に感染させた。

感染 24 時間後に上清を採取し、ウイルス価を測定した。5 μM および 10 μM の PT の存在により、ウイルス価は約 3 折のオーダーで低下した (図 1A)。同様に、HK はウイルスの増殖を用量依存的に有意に減少させた (図 1B)。

細胞生存率を測定するため、比色生存率アッセイを実施した。HRV2 感染 HeLa 細胞では、感染 24 時間後に生存率が著しく低下した。(図 1C および D) これと対照的に、PT (図 1C) と HK (図 1D) では、生存率が、(PT で 5 μM ~ 20 μM、HK は 62 μM ~ 125 μM の範囲内で) 標準的なレベルに維持された。追加実験に基づいて、50% 阻害濃度は、PT では 3 μM、HK では 42 μM であることが確認された。

Antiviral Activity of the Zinc Ionophores Pyritthione and Hinokitiol against Picornavirus Infections

B. M. Krenn, E. Gaudernak, B. Holzer, K. Lanke, F. J. M. Van Kuppevel, J. Seipelt

Abstract

We have discovered two metal ion binding compounds, pyritthione (PT) and hinokitiol (HK), that efficiently inhibit human rhinovirus, coxsackievirus, and mengovirus multiplication. Early stages of virus infection are unaffected by these compounds. However, the cleavage of the cellular eukaryotic translation initiation factor eIF4G1 by the rhinoviral 2A protease was abolished in the presence of PT and HK. We further show that these compounds inhibit picornavirus replication by interfering with proper processing of the viral polyproteins. In addition, we provide evidence that these structurally unrelated compounds lead to a rapid import of extracellular zinc ions into cells. Imported Zn(2+) was found to be localized in punctate structures, as well as in mitochondria. The observed elevated level of zinc ions was reversible when the compounds were removed. As the antiviral activity of these compounds requires the continuous presence of the zinc ionophore PT, HK, or pyrrolidine-dithiocarbamate, the requirement for zinc ions for the antiviral activity is further substantiated. Therefore, an increase in intracellular zinc levels provides the basis for a new antipicornavirus mechanism.