

【目的】 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は世界全体で 5 億人以上の感染者と 600 万人以上の死者を出しており (2022 年 4 月 26 日現在)、その原因ウイルスである SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬の開発は喫緊の課題である。現在、ウイルスタンパク質の立体構造を利用したバーチャルスクリーニングのヒット化合物や、同じベータコロナウイルスに属する SARS-CoV、MERS-CoV に対して実験室レベルで有効な薬剤等の中から治療薬候補が探索されている。そして、これらの内で安全性や薬物動態が試験済みの既存薬を、短期間で COVID-19 治療薬として適用することを目指すドラッグリポジショニングにより、一定の治療効果が認められた薬剤が選定された。しかしながら、特効薬となる治療効果の高い薬剤はまだ存在しないことから、より効果的な新規抗ウイルス薬の開発が望まれている。本研究の目的は、COVID-19 新規治療薬開発に必要な治療薬シード-ウイルスタンパク質複合体の構造的基盤を提供することである。

【方法】 SARS-CoV-2 由来の組換えスパイク (S) タンパク質、メインプロテアーゼ (M^{pro})、RNA 依存 RNA ポリメラーゼ (RdRp) を調製し、ウイルスタンパク質に対して阻害活性を持つ治療薬シード化合物のスクリーニング、ヒット化合物の評価、治療薬シード-ウイルスタンパク質複合体の立体構造解析を行った。

【結果】 我々は日本国内の研究機関から S タンパク質に結合する創薬シード (中和抗体・ペプチドなど) の提供を受けており、クライオ電子顕微鏡を用いて S タンパク質と治療薬シード複合体の立体構造解析を行うための基礎的な検討を行った。ショウジョウバエ由来 S2 細胞から精製した S タンパク質をクライオ電子顕微鏡で解析したところ、解析に適した粒子は確認できなかった。そこで、S タンパク質の安定性の向上が必要と考え、S タンパク質に対して 6 つのプロリン変異の導入、ジスルフィド結合の導入を行ったところ、それぞれ 3.2 Å、2.7 Å 分解能で構造解析に成功した。国立感染症研究所との共同研究により、ヒト化マウスを用いて SARS 関連コロナウイルスに対して広範な中和活性を持つ抗体 NT-193 を分離した。S タンパク質の受容体結合ドメイン (RBD) と NT-193 の複合体の結晶構造解析を行い、立体構造に基づいて中和メカニズムを明らかにした。東京大学創薬機構との共同研究により、組換え M^{pro} タンパク質に対して阻害活性を持つ化合物を、質量分析機を用いてスクリーニングした。ヒット化合物を、ウイルスを用いた細胞感染阻害実験で評価したところ、抗ウイルス活性を持つ 8 つの化合物が同定された。

ターゲットタンパク質の立体構造

