

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 複製関連タンパク質の立体構造に基づいた抗植物ウイルス薬剤の探索
プロジェクトリーダー	: (株)ファルマデザイン
所属機関	
研究責任者	: 加藤悦子((独)農業生物資源研究所)

1. 研究開発の目的

従来、作物のウイルス病に対して、抵抗性遺伝子の導入、罹病植物の早期発見と排除、媒介生物の防除、弱毒ウイルス株によるクロスプロテクション等の対策がとられてきた。これらは有効だが完全ではなく、媒介生物の防除に使用される農薬による環境汚染等付随する問題も多い。問題の多くは、感染するとほとんど打つ手がないことに起因する。抗ウイルス薬剤による発病抑制・治療という選択肢が加われば、対策が根本から変わると期待される。本課題では、トマトモザイクウイルス(ToMV)のヘリカーゼドメイン(ToMV-Hel)の立体構造と生化学的な情報を基に、抗 ToMV 薬剤の創出を目指す。これにより農業現場での生産管理の効率化を通して食糧の安定した供給に貢献する。

2. 研究開発の概要

①成果

ToMV-Hel の立体構造を基盤情報としたバーチャルスクリーニングにより、候補化合物を目標の約 300 に対して 177 に絞りこんだ。さらに、それら候補化合物について、抗 ToMV 薬剤のリード化合物を約 10 種類選抜することを目的として、177 化合物について、試験管内 ToMV RNA 翻訳・複製系を用いた活性評価と、等温滴定カロリーメトリーを用いた ATPase 活性阻害実験を併用して行った結果、抗 ToMV 活性がある 5 種類のリード化合物に絞り込むことができた。さらに、これらの化合物ごとに阻害機構の違いがあること、他のウイルスの SF1 ヘリカーゼに対しても ATPase 阻害活性があること等、当初の目標には無かった成果が得られた。

研究開発目標	達成度
①トマトモザイクウイルス(ToMV)のヘリカーゼドメインの立体構造を基盤情報として、バーチャルスクリーニングにより、候補化合物を約 300 に絞り込む。	① 候補化合物を 177 化合物に絞り込んだ。
②それら候補化合物について、試験管内 ToMV RNA 翻訳・複製系を用いた活性評価と物理化学的な評価方法を併用し、抗 ToMV 薬剤のヒット化合物を約 10 種類選抜する。	② 5 種類のリード化合物を得た。

②今後の展開

公的研究開発支援制度により、製品化に向けた抗 ToMV 薬剤最適化と抗動物ウイルスへの展開を進める。前者については、ヒット化合物の構造最適化・合成・活性評価、ToMV-Hel と薬剤候補複合体

の立体構造決定による阻害機構の解明を行う。後者については、動物ウイルスがコードするタンパク質に対して一部のヒット化合物に活性阻害が認められたので、他の化合物について同様の実験を行い抗動物ウイルスへの展開の可能性を模索する。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。本技術は感染ウイルス全般に使えるもので、応用範囲も広く、将来性のある技術と思われる。

以上