

別紙 HP 公開資料

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)関連 国際緊急共同研究・調査支援プログラム(J-RAPID) 終了報告書 概要

1. 研究課題名:「海洋天然物由来の抗新型コロナウイルスリード化合物の探索」
2. 研究期間:2020 年 7 月～2021 年 3 月
3. 主な参加研究者名:

日本側(研究代表者を含め6名までを記載)

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	酒井隆一	教授	北海道大学水産科学研究	試料採集・活性物質の探索
共同研究者	田中良和	教授	東北大学生命科学院	タンパク質発現・構造研究
共同研究者	チムナロン サリン	助教	マヒドン大学	デングウイルス試験
共同研究者	高田礼人	教授	北海大学研究院	コロナウイルス、シュードタイプウイルス試験
共同研究者	横山武司	助教	東北大学生命科学院	構造研究
研究期間中の全参加研究者数			5 名	

相手側(研究代表者を含め6名までを記載)

	氏名	役職	所属	研究分担
研究代表者	ロモ、 ダニエル	教授	バイラー大学	化合物合成
共同研究者	ハル、 ケネス	副 研 究 主任	バイラー大学	化合物合成
共同研究者	ベンカタ コヴァーリ	研究員	バイラー大学	化合物合成
研究期間中の全参加研究者数			3 名	

4. 共同研究調査の目的

生理活性物質の宝庫と呼ばれる海洋生物、特に医薬品の探索源として注目されている海綿やホヤなどの底生生物を採集し、それらの抽出物より新型コロナウイルス SARS-CoV2 をはじめとした感染症原因ウイルスを阻害する化合物を探索することを目的とした。

5. 共同研究調査の成果

5-1 共同研究調査の成果、今後の展開見込、社会への波及効果

海洋生物 390 種の採集を行いその抽出物 30 種に SARS-CoV2 を阻害する活性を見出した。またその一つに強い抗 SARS-CoV2 活性を持つ分画物を得た。さらに、エボラウイルス感染モデルにおいても 30%程度の抽出物や化合物に何らかの作用が見いだされた。これは既存薬から新型コロナウイルス阻害物質を探索するアプローチに比べても高いヒット率であり、海洋生物が感染症薬の探索源として優れていることを示した。また本研究では SARS-CoV2 を強く阻害する新規化合物を発見し、その化合物が独特な阻害機構を有することを示唆する結果を得た。今後これらの化合物の詳細な作用を明らかにすることで、これまでにない抗ウイルス薬の開発につながる成果を得た。

5-2 国際連携の成果

抗ウイルス阻害作用を持つ天然物の構造をベースに海外共同研究やである Romo 教授の持つ合成手法で迅速に構造の展開を行い、活性に必要な最小構造を見出すことを目指した。今回デングウイルスに活性を示した海洋天然物の構造展開を行ったところ、エボラウイルスのモデルウイルスによる細胞の損傷を阻止する物質が得られた。

6. 本研究調査に関連したワークショップ等の開催、主な口頭発表・論文発表・その他成果物(例:提言書、マニュアル、プログラム、特許)、受賞等(5 件まで)

発表/論文/ 成果物等	・主催したワークショップ、セミナーなど:名称、開催日 ・口頭発表:発表者名、タイトル、会議名 ・論文: 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・その他成果物(例:提言書、マニュアル、プログラム、特許)、 ・メディア
2021年3月16日	J-RAPID/e-Asia合同シンポジウムを開催、高田礼人教授を招待講演者として日米グループによる成果発表会を開催した。
2021年2月17日	合同セミナーを開催、日米の参加者が研究の進捗を発表した
2020年7月20日	ワークショップ 北大の参加者が、分子ドッキングの手法についてYu氏の講習を受けた。
2020年7月16日	キックオフミーティング 日米の参加者で今後の研究の進め方について話し合った。

Attachment to be posted on HP

International Urgent Collaborative Projects Regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) within the J-RAPID Program

1. Title of the Project: "Discovery of anti-SARS-CoV2 leads from marine organisms"

2. Research/Investigation Period: 2020.7 ~ 2021.3

3. Main Investigators:

Japanese Team (up to 6 people including Principal Investigator)

	Name	Title	Affiliation	Project role
Principal Investigator	Ryuichi Sakai	Professor	Hokkaido University	Screening and isolation
Collaborator	Yoshikazu Tanaka	Professor	Tohoku University	Protein expression
Collaborator	Ayato Takada	Professor	Hokkaido University	Antiviral assay
Collaborator	Sarin Chimnaronk	Associate Professor	Mahidol University	Antiviral assay
Collaborator	Takeshi Yokoyama	Assistant Professor	Tohoku University	Structure determination
Total Number of participating researchers in the project: 5				

Counterpart Team (up to 6 people including Principal Investigator)

	Name	Title	Affiliation	Project role
Principal Investigator	Daniel Romo	Professor	Baylor University	Synthesis
Collaborator	Kenneth Hull	Assistant director	Baylor University	Synthesis
Collaborator	Kovvuri Venkata	Researcher	Baylor University	Synthesis
Total Number of participating researchers in the project: 3				

4. Objectives and Challenges

The purpose of this study is to search for compounds that contribute to the control of SARS-CoV-2 infection and other infectious viruses by using the research resources of our on-going international collaboration to search for anti-flaviviral lead

compounds from marine organisms. First, we will evaluate the activities of marine extracts and existing marine natural products library, and isolate and determine the structures of the active components. The active compounds will predict the mechanism of action against SARS-CoV2.

5. Results of the research/survey activities

5-1. Results of joint research. Expected future development, ripple effect on society

We collected 390 species of marine organisms and found that 30 of their extracts had activity to inhibit SARS-CoV2. In addition, about 30% of the extracts and compounds were found to have some effect in the Ebola virus infection model. This is a higher hit rate than the approach to search for new coronavirus inhibitors from existing drugs, indicating that marine organisms are an excellent source for searching for infectious disease drugs. In this study, we also discovered novel lectins that strongly inhibit SARS-CoV2, suggesting that the compounds have a unique inhibition mechanism. By clarifying the detailed action of these compounds, results we have obtained here will lead to the development of unprecedented antiviral drugs.

5-2. Added Value from International collaborative work

Based on the structure of a natural product with antiviral inhibitory activity, our overseas collaborator, Professor Romo, rapidly synthesizes analogues and aims to find the minimum structure necessary for the activity. In this study, as a proof of concept, a marine natural product that showed activity against dengue virus was used as lead structure and obtained an analogue that prevents cell damage by a pseudo type virus with Ebola virus envelope glycoprotein.

6. Organized workshops/seminars, presentations, papers and other deliverables

	<ul style="list-style-type: none"> •Organized workshop/seminar: Title, date •Presentation: Presenters, title, conference •Papers: Authors, title, journals, vol, page, publish year •Other deliverables: •Media
2021/ 3/16	e-Asia/J-Rapid joint symposium was held inviting Prof Ayato Takada who joined the team newly.
2021/ 2/17	US-Japan joint seminar was held. Japanese and US researchers presented recent progress of the project.
2020/ 7/20	Workshop. Professor Yu gave a workshop for molecular docking simulation.
2020/ 7/16	Kickoff meeting. US and Japanese researchers met online and discussed about research plans.