

異分野融合による新型コロナウイルスをはじめとした感染症との共生に資する技術基盤の創生

2020年度採択研究代表者

2020年度 年次報告書
-----------------

千田 俊哉

高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所/構造生物学研究センター  
教授/センター長

GTP 代謝制御によるウイルス複製阻害技術の開発

## § 1. 研究成果の概要

抗ウイルス剤の開発においては、ウイルスのゲノム情報や構造情報に基づきウイルスの生活環を破壊する化合物を開発する方法が一般的であるが、(1)ウイルスの変異により薬剤が無効化する場合がある、(2)個々のウイルスに対する特異的な薬剤開発では、パンデミック対応としては“遅きに失する”などの問題がある。このため、ウイルスに対する一般的な対処法としてウイルスをターゲットにするだけでなく、感染した細胞にその作用点を求める事も重要である。そこで本研究では、ウイルス以外の作用点として我々が研究してきた GTP 代謝を取り上げ、これを制御することで細胞内のタンパク質合成と分解のサイクルを変化させ、ウイルス増殖の抑制を狙う。更に SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼである 3CLpro 阻害剤も高度化し、GTP 代謝制御と併用することで、SARS-CoV-2 に対する新規かつ効果的な創薬を目指す。本年度は、GTP 代謝の制御のために、GTP のセンサー分子である PI5P4K  $\beta$  の阻害剤の効果を細胞レベルで解析する実験を開始し、予備的な結果を得た。さらに PI5P4K  $\beta$  に特異的な阻害剤を開発するために、本酵素の isotype である PI5P4K  $\alpha$  の結晶を得て、ATP および GTP 類似体や阻害剤との複合体の結晶構造解析を進めている。SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ 3CLpro の阻害剤に関しては、細胞を用いた抗 SARS-CoV-2 アッセイを開始した。その結果、抗 SARS-CoV-2 活性が認められたが、P-gp による薬剤の排出が阻害剤の効果を低下していることが疑われた。P-gp 阻害剤を同時に加えることで、阻害剤の効果が上昇することを確認している。これらの細胞実験に加え、阻害剤の分子設計をさらに進めるために、3CLpro と阻害剤との複合体の結晶構造を複数決定している。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 構造解析 千田グループ

- ① 研究代表者: 千田 俊哉 (高エネルギー加速器研究機構 物質構造科学研究所 教授)
- ② 研究項目
  - ・ GTP エネルギー代謝に作用しウイルス感染を阻害する化合物探索とスクリーニング
  - ・ YH-53 構造のさらなる最適化及び PROTAC や新規の光酸素化触媒技術との融合による 3CL プロテアーゼ阻害剤の高度化
  - ・ IMPDH2 の複合体化による SARS-CoV-2 感染細胞間エネルギー調整システムの役割
  - ・ SARS-CoV-2 感染細胞での GTP エネルギー代謝の制御機構の解析と各種化合物による抗 SARS-CoV-2 活性の解析

### (2) 生化学・インシリコ解析 竹内グループ

- ① 主たる共同研究者: 竹内 恒  
(産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 研究グループ長)
- ② 研究項目

- ・ GTP エネルギー代謝に作用しウイルス感染を阻害する化合物探索とスクリーニング

(3)GTP 代謝制御解析 佐々木グループ

- ① 主たる共同研究者:佐々木 敦朗 (慶應義塾大学大学院 政策 メディア研究科 特任教授)
- ② 研究項目
  - ・ PI5P4K  $\beta$  による SARS-CoV-2 感染細胞間エネルギー調整システムの包括的解析
  - ・ IMPDH2 の複合体化による SARS-CoV-2 感染細胞間エネルギー調整システムの役割

(4)3CL 阻害剤開発 林グループ

- ① 主たる共同研究者:林 良雄 (東京薬科大学 薬学部 教授)
- ② 研究項目
  - ・ YH-53 構造のさらなる最適化及び PROTAC や新規の光酸素化触媒技術との融合による 3CL プロテアーゼ阻害剤の高度化

(5)SARS-Cov-2 解析 川口グループ

- ① 主たる共同研究者:川口 敦史 (筑波大学 医学医療系 教授)
- ② 研究項目
  - ・ SARS-CoV-2 感染細胞での GTP エネルギー代謝の制御機構の解析と各種化合物による抗 SARS-CoV-2 活性の解析

(6)分子進化解析 中川グループ

- ① 主たる共同研究者:中川 草 (東海大学 医学部 講師)
- ② 研究項目
  - ・ SARS-CoV-2 のゲノム多型解析と薬剤耐性の可能性についての検証

【代表的な原著論文情報】

1. Izumi Kimura, Yoriyuki Konno, Keiya Uriu, Kristina Hopfensperger, Daniel Sauter, So Nakagawa, Kei Sato, Sarbecovirus ORF6 proteins hamper induction of interferon signaling. *Cell reports*, 34, 108916, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108916>