

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

2021 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、本研究では感染した細胞にその作用点を求める事で、より一般的な抗ウイルス薬の創成を目指す。そこで本研究では、細胞の活動度に関わる 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活性を低下させ、ウイルス増殖の抑制を狙う。本年度は GTP のセンサー分子である PI5P4K β の阻害剤の効果を細胞レベルで解析する実験を SARS-CoV-2 及びインフルエンザウイルスに対して行った。PI5P4K β 阻害剤の細胞での効果を明らかにするために、トランスクリプトーム及びメタボローム解析も行った。トランスクリプトーム解析からは、レジリエンスに関係する転写因子が浮かび上がるとともに、メタボローム解析からは PI5P4K β シグナルの阻害により細胞内還元力やアミノ酸代謝回転が低下することが示唆された。化合物開発においては、isotype 特異性を示す阻害剤を開発するために、化合物と PI5P4K α 、PI5P4K β との複合体の結晶構造解析を進めた。SARS-CoV-2 の増殖を阻害すると考えられる IMPDH2 の阻害剤に関しては、in silico 解析により候補化合物の絞り込みを行うとともに、IMPDH2 の生化学解析およびクライオ電顕解析を開始した。また、IMPDH2 の活性が SARS-CoV-2 由来のタンパク質と相互作用することにより亢進することを発見し、この相互作用が創薬のターゲットとなり得る可能性を示した。SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ 3CL^{pro} の阻害剤に関しては、すでに得られている化合物を展開して PROTAC への応用を開始している。分子進化的な解析から、これまで得られている阻害剤及び今後のターゲット分子には変異による影響がないことが示唆されている。

§ 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 (東京大学 大学院薬学系研究科 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

(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 β 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) Konno, S., Kobayashi, K., Senda, M., Funai, Y., Seki, Y., Tamai, I., Schäkel, L., Sakata, K., Pillaiyar, T., Taguchi, A., Taniguchi, A., Gütschow, M., Müller, C. E., Takeuchi, K., Hirohama, M., Kawaguchi, A., Kojima, M., Senda, T., Shirasaka, Y., Kamitani, W., Hayashi, Y.* (2021) 3CL Protease Inhibitors with an Electrophilic Arylketone Moiety as Anti-SARS-CoV-2 Agents. *J. Med. Chem.* in press doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00665
- (2) Motozono C, Toyoda M[†], Zahradnik J[†], Saito A[†], Nasser H[†], Tan TS, Ngare I, Kimura I, Uriu K, Kosugi Y, Yue Y, Shimizu R, Ito J, Torii S, Yonekawa A, Shimono N, Nagasaki Y, Minami R, Toya T, Sekiya N, Fukuhara T, Matsuura Y, Schreiber G, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Ikeda T*, Nakagawa S*, Ueno T*, Sato K*. (2021) SARS-CoV-2 spike L452R variant evades cellular immunity and increases infectivity. *Cell Host & Microbe* 29(7): 1124-1136. DOI: 10.1016/j.chom.2021.06.006
- (3) Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada TA, Kaneda A, Nakagawa S, Sato K*; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. (2021) Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. *New England Journal of Medicine*. 385(25): 2397-2399. DOI: 10.1056/NEJMc2114706
- (4) Saito A, Irie T, Suzuki R, Maemura T, Nasser H, Uriu K, Kosugi Y, Shirakawa K, Sadamasu K, Kimura I, Ito J, Wu J, Iwatsuki-Horimoto K, Ito M, Yamayoshi S, Loeber S, Tsuda M, Wang L, Ozono S, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Shimizu R, Shimizu K, Yoshimatsu K, Kawabata R, Sakaguchi T, Tokunaga K, Yoshida I, Asakura H, Nagashima M, Kazuma Y, Nomura R, Horisawa Y, Yoshimura K, Takaori-Kondo A, Imai M; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Tanaka S*, Nakagawa S*, Ikeda T*, Fukuhara T*, Kawaoka Y*, Sato K.* (2022) Enhanced fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Delta P681R mutation. *Nature*. 602(7896): 300-306. DOI: 10.1038/s41586-021-04266-9.
- (5) Kimura I, Kosugi Y, Wu J, Zahradnik J, Yamasoba D, Butlertanaka EP, Tanaka YL, Uriu K, Liu Y, Morizako N, Shirakawa K, Kazuma Y, Nomura R, Horisawa Y, Tokunaga K, Ueno T, Takaori-Kondo A, Schreiber G, Arase H, The Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium, Motozono C, Saito A, Nakagawa S*, Sato K*. (2022) The SARS-CoV-2 Lambda variant exhibits enhanced infectivity and immune resistance. *Cell Reports* 38(2): 110218. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.110218