

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

2022 年度
年次報告書

2020 年度採択研究代表者

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

GTP 代謝制御によるウイルス複製阻害技術の開発

主たる共同研究者:

川口 敦史 (筑波大学 医学医療系 教授)

佐々木 敦朗 (慶應義塾大学 政策・メディア研究科 特任教授)

竹内 恒 (東京大学 大学院薬学系研究科 教授)

中川 草 (東海大学 医学部 准教授)

林 良雄 (東京薬科大学 薬学部 教授)

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、感染した細胞にその作用点を求める事で、より一般的かつ新しい考えに基づく抗ウイルス薬の創成が可能と考えられる。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、ウイルス増殖を抑制することを狙っている。本年度は、引き続き細胞内の GTP センサーである PI5P4K β の阻害剤開発を行うとともに、本研究の基盤となる予想である SARS-CoV-2 感染により細胞内の GTP 濃度が上昇したり、タンパク合成の亢進によって細胞内ストレスが上昇したりするかを SARS-CoV-2 感染細胞に対するメタボローム解析を行うことで確認した。その結果、当初の予想通りにウイルス感染に伴って細胞内の GTP 濃度上昇や細胞内ストレスの上昇が示された。これは、細胞の代謝を外部から制御することで細胞を抗ウイルス状態に変化させるという戦略が可能であることを示している。GTP の生合成に関わる鍵酵素 IMPDH2 に対するアロステリック阻害剤の開発も引き続き行った。候補化合物を得た後に、IMPDH2 と候補化合物との複合体の構造をクライオ電子顕微鏡による単粒子解析により 3.5Å 分解能で解析した。その結果、得られた化合物は IMPDH2 を不活性型の高次構造に変化させていることがわかった。また、IMPDH2 の制御ドメインである CBS ドメインと活性ドメインの構造的な関係を負染色像によって解析し、CBS ドメインに核酸が結合することで、IMPDH2 の8量体は初めて D4(4 2 2)の対称性を持つことがわかった。また、酸化ストレスに対する応答も分子レベルで解析した。3CLpro の阻害剤開発に関しては、これまでの可逆的阻害剤に加えて、新たに不可逆的な阻害剤を開発した。また、SARS-CoV-2 の変異の追跡も引き続き行い、変異とのウイルスの感染性の関係などの解析を続けている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) The GTP responsiveness of PI5P4K β evolved from a compromised trade-off between activity and specificity. Takeuchi K, Ikeda Y, Senda M, Harada A, Okuwaki K, Fukuzawa K, Nakagawa S, Yu HY, Nagase L, Imai M, Sasaki M, Lo YH, Ito D, Osaka N, Fujii Y, Sasaki AT, Senda T. *Structure* (2022) Jun 2; 30(6):886-899.e4. DOI: 10.1016/j.str.2022.04.004
- 2) Genomic diversity of SARS-CoV-2 can be accelerated by mutations in the nsp14 gene. Takada K, Ueda MT, Shichinohe S, Kida Y, Ono C, Matsuura Y, Watanabe T, Nakagawa S. *iScience* (2023) Mar 17; 26(3):106210. doi: 10.1016/j.isci.2023.106210