

(様式 1-2)

提出日：2020 年 6 月 2 日

2019 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		19F-フラグメントライブラリを活用した新規抗ウイルス薬シーズのスクリーニング	
研究代表者	氏名	廣 明 秀 一	
	所属機関名・部局名	東海国立大学機構 名古屋大学 創薬科学研究科 構造分子薬理学分野	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		共同研究員	
		超高磁場NMR 共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名		宮ノ入洋平	
<p>2019 年度は、当初、フラビウイルス科に含まれるウイルス（デングウイルス・DENV、ジカウイルス、ZIKV、豚コレラウイルス・CSFV）の抗ウイルス薬を開発すべく、当該ウイルスの増殖に関わる哺乳動物細胞の宿主タンパク質を試料とし、19F NMR ライブラリによりフラグメント化合物をスクリーニングする予定であった。しかし試料調製ならびに実験の進行上、スクリーニングを開始する状況に至らなかった。他方、標的とするウイルスを一部変更し、抗 HIV 薬開発の創薬標的である逆転写酵素に着目した。HIV の逆転写酵素に含まれる RNaseH ドメインと構造相動性の高いヒトの RNaseH1 のうち、真核生物に特有なドメインである HBD を試料として 19F ライブラリによる 19F NMR スクリーニングを実施した。</p> <p>その結果、標的タンパク質試料共存下で、19F NMR シグナルの強度が優位に低下する化合物が 5 化合物、コントロール実験においてシグナルが観測できなかったため判別が難しいものの、先に見つかった 5 化合物と類似骨格を有することから結合する可能性の高い化合物 2 個の計 7 個を同定することができた。これらは、これまで RNaseH1 に結合する可能性が報告されていない新規のフラグメントであり、RNaseH1 阻害剤のケミカルスペースの大きな拡張につながると考えられた。</p>			
<p>今回用いたタンパク質の図</p>			
<p>A</p> <p>ヒトRNaseH1 27 74 128 286 HBD Hドメイン 天然変性領域</p>			
<p>B</p> <p>HBD-100 MBP 27 74 100 精製量 △ HBD-112 MBP 27 74 112 ○ HBD-123 MBP 27 74 123 ×</p>			
<p>C</p> <p>11 10 9 8 7 6 110 115 120 125 130 135 11 10 9 8 7 6 ω₁-¹⁵N (ppm) ω₂-¹⁹F (ppm)</p>			
<p>D</p> <p>PDB:3BSU</p>			