

2022 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

超高磁場 NMR

(2) 研究代表者

氏名：廣明 秀一

所属機関名・部局名・職名：東海国立大学機構名古屋大学・大学院創薬科学研究科・教授

(2) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

¹⁹F-フラグメントライブラリを活用した新規抗コロナウイルス薬シーズのスクリーニング

(3) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：宮ノ入洋平准教授 (研究室名：高磁場NMR分光学研究室)

(4) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で1ページ以内で記載。

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2/ 以下 SC2) は、RNA ウイルスであり、約 27 種類のタンパク質をコードしている。そのうちの少なくとも 2 つ、E protein (SC2-E) と ORF8 タンパク質の C 末端には PDZ ドメインに結合する可能性のあるアミノ酸モチーフ (PBM, PDZ-binding motif) が存在する。このうちとくに E protein の PBM は、2000 年代に流行した SARS-CoV の E protein (SC-E) でもよく保存されていて研究が進んでいる。SC-E においては、PBM に変異を有するウイルスは、細胞中でのウイルス増殖率に減少が見られウイルスの細胞傷害性も軽減されたため、SC-E の PBM はウイルスの毒性・感染性に強く関連すると考えられた。応募者は、E protein の配列保存性と旧 SARS-CoV と SC2 のゲノム類似性から、この PBM と宿主 (ヒト細胞) に含まれる PDZ ドメインタンパク質の相互作用を阻害することで、SC2 感染症の治療ないし重症化軽減ができるのではないかと考えた。先行研究によれば、SC-E は PALS1 ならびに Syntenin と結合することが知られている。また PBM を介さずにストマチンとも結合することが知られている。当初、本課題では、新型コロナウイルスのエンベロープ形成と細胞内での集積に関わる可能性がある E protein に焦点を絞り、宿主因子とウイルスタンパク質のタンパク質・タンパク質相互作用を阻害する新規抗ウイルス剤の探索を計画した。フラグメントスクリーニングには、大阪大学蛋白質研究所がこれまで整備してきた ¹⁹F 含有薬剤ライブラリを活用し、児嶋教授 (現横浜国立大学) の指導のもと、児嶋らが開発してきた方法 (¹⁹F-NMR の線幅変化を指標としたスクリーニング) に従う予定であった。加えて、細胞の状態を保つ働きを有する p53 の機能保持を目的とした、p53 の凝集体の構造解析も計画していた。しかし、2022 年度の共同研究は、新型コロナウイルスの影響により、大阪大学蛋白質研究所に来所することが出来ず、また試料を冷蔵発送しての委託測定も、スケジュール調整が難しかったため、共同研究を実施することが出来なかった。当該共同研究のうち昨年度の成果に基づく論文発表、学会発表を進めた。