

2021 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。)

<sup>19</sup>F-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。

現在、世界中で猛威を振っている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。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 PASL1 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。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行うことを計画した。具体的には、まず上記候補の各 PDZ ドメインについて、SC2-E-PBM に相当するペプチドとのアフィニティを名古屋大学で計測したのち、強く結合する主要な PDZ ドメイン最大 3 種とストマチンを標的として、大阪大学蛋白質研究所がこれまで整備してきた <sup>19</sup>F 含有薬剤ライブラリを活用し、それに結合するフラグメントを NMR スクリーニングにより探索する予定であった。しかし、2021 年度の <sup>19</sup>F スクリーニングに関する共同研究は、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定期的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、実施することが出来なかった。 他方、申請書中にあるストマチンの試料の溶液状態を確認するためのノーマルプローブを用いた 500MHz HSQC 測定において、比較的高いリン酸緩衝液中のスペクトル測定に成功し、その解析結果から、ヒトストマチン SPFH ドメインにリン酸イオンの結合部位があること、またそのリン酸とのおよその Kd (約 50mM と非常に弱い) を求めることに成功し、その成果は 2022 年に論文発表に至った。