

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	天然物の生合成機構を基盤としたプロテアーゼ阻害剤の創製				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	佐藤 道大
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	恒松 雄太
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	岸本 真治
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	佐藤 道大

講演題目	天然物の生合成機構を基盤としたプロテアーゼ阻害剤の創製
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>[研究目的]</p> <p>2019年にその存在が初めて確認されたウイルス SARS-CoV-2 が引き起こす COVID-19 のパンデミックは 2022 年現在も収まる気配を見せず、全世界を混乱に陥れている。一方で、世界中でワクチン開発が行われ、また抗ウイルス薬の開発研究も進んでいる。最近、コロナウイルスの宿主への侵入には、スパイクタンパク質のプライミングに関わるセリンプロテアーゼ (TMPRSS2) が必須であることおよび TMPRSS2 阻害剤によりウイルスの侵入は強く阻害されることが報告された (Hoffmann M. et al, <i>Cell</i>, 2020)。使用された阻害剤は E-64d であり、アスペルギルス属真菌から見出された強力なプロテアーゼ阻害活性を有する E-64 の誘導体である。E-64 がどのように生産されるか、およびプロテアーゼ阻害活性を引き起こすメカニズムについては不明である。一方、E-64 と同様にプロテアーゼ阻害活性を有し、かつ構造類似性を持つアファノアスカス属真菌が生産する WF14865 という化合物が報告されているが、これはその骨格に非常に珍しいアミノイミダゾール基を持つ。本研究では、E-64 ならびに WF14865 の生合成経路を明らかにし、その生成機構を利用して、類縁化合物の生合成を試みる。本来の化合物よりも強い抗コロナウイルス活性を持つ化合物を見出し、創薬基盤とすることを目指す。</p> <p>[研究成果および今後の展望]</p> <p>本研究では、アスペルギルス属真菌から見出された強力なプロテアーゼ阻害活性を有する E-64 と構造類似性を有する WF14865 (1) 特にそのアミノイミダゾール基の生合成を明らかにすることを目的とした。はじめに、1 生産糸状菌である <i>Anixiopsis hansen</i> のゲノム解読を行った。つぎに E-64 の生産菌である <i>Aspergillus japonicus</i> の全ゲノムデータから、E-64 の生合成遺伝子を探索した。その構造上の特徴から、3つのモジュールからなる NRPS をコードする遺伝子を見出した。本遺伝子破壊株を作成するとともに、本遺伝子のホモログを、<i>A. hansen</i> のゲノムから探索した。NRPS 遺伝子破壊株において E-64 の生産が消失したことから、E-64 生合成遺伝子の同定に成功した。しかしながら、1 生産菌ゲノムからは NRPS ホモログは見出されなかった。このことから、E-64 と構造上高い相同性を有する 1 は、E-64 とは異なる生合成機構であることが示唆された。現在、ランダム変異導入により <i>A. hansen</i> の 1 非生産変異株の作製を行っている。そのゲノムを解読し、1 生合成遺伝子の特定を行っていく予定である。</p>