

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・准教授	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	岸本 真治
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	渡邊 正悟
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	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。一方で、<i>A. japonicus</i> の培養液からは、E-64 だけでなく 1 も発見され、これらが同一の生合成遺伝子から作られる類縁体であることが示唆された。現在 NRPS 遺伝子の破壊株の作製を行うとともに、<i>A. hansen</i> と <i>A. japonicus</i> に共通する遺伝子クラスターの絞り込みを行っている。</p>