

新型コロナウイルス増殖阻害剤開発

～新規の作用機序でウイルス増殖を抑える化合物の探索～

工学研究科 応用化学専攻

◎M1 たなかりん 田中凜、教授 いまたかひろあき 今高寛晃、准教授 まちだこうだい 町田幸大

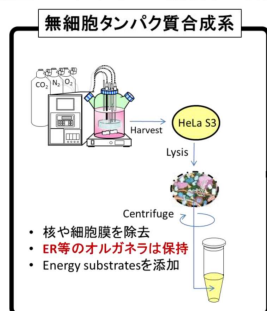
キーワード

新型コロナウイルス、増殖（翻訳）阻害剤、無細胞タンパク質合成系スクリーニングシステムの開発

研究概要

本研究は『新型コロナウイルスの RNA 合成酵素を作らせないようにする新規の治療薬を開発する』というものである。コロナウイルスは、宿主細胞に感染後、細胞内の翻訳関連因子群を利用して、自身の RNA の遺伝情報をウイルスタンパク質群へと変換（翻訳）する。それらウイルスタンパク質の一つに RNA 合成酵素があり、RNA 合成酵素はウイルス RNA のコピーを増産する。増産された RNA のコピーとウイルスタンパク質群に細胞膜が融合すると成熟ウイルスが形成されるため、RNA 合成酵素の産生はウイルス増殖のトリガーとなっている。その一方で、RNA 合成酵素はフレームシフトという特殊な翻訳機構を経た時にのみ産生されることも知られているが、この機構を標的とした治療薬の開発例はない。従って我々は、フレームシフトを止める化合物は、RNA 合成酵素の産生を止め、結果的にウイルス増殖も止める『新規の治療薬』になると考えた。そこで我々は、独自に開発した無細胞タンパク質合成系を利用してコロナウイルスのフレームシフトを *in vitro* で再現できるようにし、フレームシフトの有無を蛍光で識別できるような実験系を構築した。この実験系を日本医療研究開発機構の創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム：BINDS に登録し、化合物の提供を受ける契約を結んだ。

独自の技術を利用した
新型コロナウイルス遺伝子の合成



新型コロナウイルス増殖阻害剤候補化合物のスクリーニング



これまでに創薬等先端技術支援基盤プラットフォームが保持するライブラリーのうち、初期アッセイ用の 9,600 化合物に対してスクリーニングを実施したが、フレームシフトを阻害する化合物は発見できていない。現在、9,600 化合物のスクリーニング結果から得られた情報を基に実験条件を精査して、構造多様性をさらに拡大させた 22,400 化合物に対してのスクリーニングを実施中である。本発表では、研究内容の詳細と合わせて最新の研究結果についても分かりやすく報告する。

アピールポイント

独自の無細胞タンパク質合成技術を利用して、新型コロナウイルスの増殖機構の一部を *in vitro* で再現できるようにした。これにより新型コロナウイルスの新規治療薬のスクリーニングの高効率化に成功した。