



抗 SARS 薬開発に向けた SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の 分子設計、合成とその評価 Design, Synthesis and Evaluation of SARS 3CL Protease Inhibitors

大沼拓巳¹、若林雅貴¹、矢野成和¹、照屋健太²、赤路健一³、今野博行¹
(山形大院理工¹、東北大院医²、京都薬大³)

SARS (重症急性呼吸器症候群) は 2002 年に中国南部で発生した SARS コロナウイルスが病原体の重篤な呼吸器感染症である。SARS 3CL プロテアーゼはウイルス増殖の前駆体蛋白質プロセシングを担い、ウイルス増殖に不可欠な蛋白質であるため、抗 SARS 薬の分子標的として期待される。演者らの研究グループは基質配列を模倣した戦略により、高い阻害活性を有するテトラペプチド阻害剤 (1) の創製に成功している。しかし、このペプチド阻害剤 (1) は消化安定性や酵素選択性に改善の余地があった。そこで演者らは、このペプチド阻害剤 (1) の構造を基に、化合物の低分子化に向けた分子設計と合成を行った。

まず、セリンを基本骨格にし、テトラペプチド (1) の必須官能基を修飾した化合物、ならびにその誘導体を合成し、阻害活性を評価した。その結果、3 つの官能基が抽出され、中程度の阻害活性を有する SK23 を見出した。そこで、さらなる阻害活性の向上を期待し、ドッキングシミュレーションによって骨格の最適化を行った。するとフェニル基を追加した SK80 が SK23 と同等の阻害活性を有することがわかった。また、SK80 は直鎖上のアミド結合が近い位置に存在し、分子内で水素結合を形成していることが示唆された。そのため、環状骨格を導入することで、官能基の自由度を抑制し、阻害活性の向上を期待した。様々な環状骨格に SK80 と同様の官能基を修飾した化合物を設計し、ドッキングシミュレーションによるスクリーニングを行ったところ、ピペリジン骨格を用いた化合物 SK130 が最も良い結果を示した。

一方で、今後の構造活性相関研究を効率的に行うため、プロテアーゼの安定性を高めた R188I 3CL プロテアーゼの作製を試みた。このプロテアーゼに切断認識部位を含むペプチドを基質として用い、ペプチドの切断率を HPLC によって分析することで、阻害活性評価を可能にした。

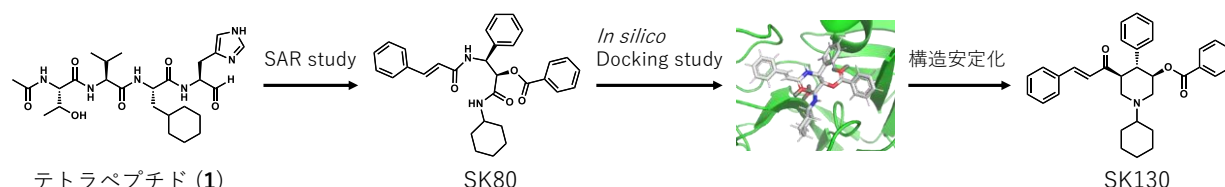


Figure 1. SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の分子設計

<参考文献>

- 1) Akaji, K., Konno, H. *et al.* (2011) *J. Med. Chem.*, **54**, 7962-7973.
- 2) Konno, H., Wakabayashi, M. *et al.* (2016) *Bioorg. Med. Chem.*, **24**, 1241-1254.
- 3) Konno, H., Onuma, T. *et al.* (2017) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 2746-2751.

発表者紹介

氏名 大沼 拓巳 (おおぬま たくみ)
所属 山形大学大学院 理工学研究科
バイオ化学工学専攻
学年 博士課程前期 2 年
研究室 生物有機化学分野 (今野研究室)

