

公益財団法人 立松財団 御中
様式 2021A1,A2,B

2024年8月6日

所属： 岐阜大学
糖鎖生命コア研究所
糖鎖分子科学研究センター

氏名： 田中秀則



2021年度助成 研究経過・終了報告書

※ゴシック文字で記入下さい。

研究テーマ	高病原性コロナウイルス治療薬開発のための分子ツールの創製
研究の結果	<p>人類史上経験したことのない規模のパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス(ウイルス名:SARS-CoV-2)に対する創薬研究開発では、パンデミック初期に大手製薬会社により「予防する」ワクチンの開発が達成された。一方で、ワクチンと同様に重要な「治す」治療薬の開発は既存の抗ウイルス薬を転用する研究が中心に進められていたが、新型コロナウイルス感染症を劇的に治療できる特効薬は開発されていない。</p> <p>我々はこのような状況下、SARS-CoV-2を含む高病原性コロナウイルスが宿主(ヒト)で作る酵素活性を示す非構造タンパク質に着目した。特に、過去の報告[Fehr et al. mBio 2016, 7, e01721-16]でコロナウイルスの病原性および自然免疫応答回避能との相関が指摘されているADP-リボース加水分解酵素 Mac1 は創薬標的として期待でき、Mac1の機能を阻害する化合物は新型コロナウイルス治療薬開発のリード化合物として期待できる。そこで本研究では、Mac1阻害剤開発を見据え、ADP-リボース加水分解酵素の活性を「見える化」できる分子ツールを創製することを目的とした。「見える化」には、溶媒の極性やpHの影響を受けないBTP固体発光性色素を利用する。すなわち、ADP-リボース還元末端にBTPが結合した無蛍光性分子ツールがMac1によるグリコシド結合開裂を受け、BTPが遊離し、酵素活性の「見える化」を実現する。</p> <p>市販のリボースメチルグリコシドを出発原料として、BTPのα選択的リボシル化、アミダイト試薬を用いた5位水酸基のリン酸エステル化を経てBTPリボシド5-リン酸を合成した。続いて、合成したBTPリボシド5-リン酸と2-メチルイミダゾール脱離基を導入した活性AMPとをリン酸-リン酸カップリング反応に付すことで、良好な収率で目的とする分子ツールの化学合成を達成した。最後に、本分子ツールを用いてリコンビナントMac1のADP-リボース加水分解酵素活性の「見える化」を試みたところ、酵素反応液において蛍光を検出することに成功した。</p>
研究発表 (実績)	1. 田中秀則, 萩野瑠衣, 海老原章郎, 特願 2024-027675「脱ADP-リボシル化酵素活性検出用蛍光プローブとして有用な化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物」(提出日:令和6年2月27日)

提出期限：研究期間終了後、すみやかに助成金の「必要経費使途明細書」「領収書」と合わせて提出下さい。
年度をまたぐ場合は毎年3月末日までに、途中経過をご記入の上、報告願います。