

令和元年 11 月 25 日	発表者 外山 詩織
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2019 , 62, 4056–4073	
【Title】 Discovery, Optimization, and Target Identification of Novel Potent Broad-Spectrum Antiviral Inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Yiqing Yang, Lin Cao, Hongying Gao, Yue Wu, Yaxin Wang, Fang Fang, Tianlong Lan, Zhiyong Lou, and Yu Rao. MOE Key Laboratory of Protein Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, MOE Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry & Chemical Biology, and School of Medicine and Collaborative Innovation Center of Biotherapy, Tsinghua University.	
【Abstract】 ウイルス感染は、世界でも深刻な問題となっており、未知または既存のウイルス阻害薬として、宿主細胞因子を標的とする hosttargetingantivirals (HTAs) の開発が求められている。新たな HTAs 探索のため、抗マラリア <i>Pf</i> NDH2 活性を示す化合物の創製より構築されたビリアルキノロン骨格を持つ化合物ライブラリーのスクリーニングを行った。HCV のライフサイクルは、多くのウイルス増殖阻害剤のターゲットになることから、HCV 増殖阻害活性を示す RYL-552S (化合物 2 , $EC_{50} = 0.36 \mu M$) をもとに構造最適化を検討した。その結果、ビリアリール基にフッ素およびジエチルアミン、リンカー部分に酸素を導入した RYL-634 (化合物 1) は、化合物 2 と比べ、HCV 増殖阻害活性が向上 ($EC_{50} = 0.005 \mu M$) した。また、化合物 1 は HCV だけでなく DENV ($EC_{50} = 0.007 \mu M$)、ZIKV ($EC_{50} = 0.02 \mu M$) などの RNA を持つウイルスに対して増殖阻害活性を示すことから、RYL-634 が宿主を標的とする分子であることが示唆された。続いて、化合物 1 の標的分子の妥当性を調べるため、activity based protein profiling および遺伝子オントロジー解析を実施した。その結果、標的タンパク質は生物学的プロセスに加え、ウイルスのライフサイクルやウイルスの転写に関与しており、reverse docking より、DNA および RNA のピリミジン合成に関与するフラビン依存性ミトコンドリア酵素の DHODH であることが同定された。また、RYL-634 と <i>Hs</i> DHODH のドッキングシミュレーションより、RYL-634 と <i>Hs</i> DHODH のアミノ酸残基との水素結合や π - π スタッキング相互作用が予測された。これらの結果より、化合物 1 は、ピリミジン塩基の合成を妨げ、ウイルスの増殖を阻害することが示唆された。本研究で見出された化合物 1 は、マラリア <i>Pf</i> NDH2 と <i>Pf</i> DHODH の二重阻害剤としても利用できることが期待されている。	