

令和 4 年 7 月 28 日	発表者 相田恵理香
<p>【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2022, <i>65</i>, 2956–2970.</p>	
<p>【Title】 Potent Anti-SARS-CoV-2 Activity by the Natural Product Gallinamide A and Analogues via Inhibition of Cathepsin L</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 School of Chemistry, The University of Sydney Arthur H. Tang, Max J. Bedding, Alexander Stoye, and Richard J. Payne Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California Pavla Fajtová, Michael C. Yoon, Laura Beretta, Dustin Pwee, Danielle Skinner, James H. McKerrow, Vivian Hook, William H. Gerwick, and Anthony J. O'Donoghue</p>	
<p>【Abstract】 現在、世界的に流行している COVID-19 は、ウイルスである SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質が受容体 ACE2 に結合し、スパイクタンパク質が開裂することでエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれることで感染する。スパイクタンパク質の開裂は、セリンプロテアーゼである TMPRSS2 またはシステインプロテアーゼである cathepsin L (CatL) により引き起こされる。CatL の発現は COVID-19 の重症度と比例していると明らかになっており、COVID-19 の治療標的として注目されている。また先行研究において、海洋シアノバクテリアから単離された gallinamide A は CatL 阻害による抗マラリア活性を有すると明らかであった。そのため、本研究では本化合物とその類縁体の SARS-Cov-2 に対する抗ウイルス活性を検討した。</p> <p>SARS-CoV-2 に感染したアフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来細胞 VeroE6 細胞を用いて本化合物の抗ウイルス活性を評価したところ、$IC_{90} = 88$ nM と強い活性を示した。本化合物はウイルスプロテアーゼ Mpro、PLpro を阻害せず、ヒト CatL を選択的に阻害した。細胞内の本化合物の標的タンパク質をプロテオミクスにより解析したところ、本化合物の主要標的は CatL であると明らかとなった。また先行研究において、本化合物の類縁体を合成していたため、これらの化合物の CatL、Mpro、PLpro 阻害活性を評価した。その結果、どの化合物も Mpro、PLpro に対しては活性阻害が見られず、多くの化合物で CatL に対して強い活性が見られた。中でも活性が強力な化合物 5 種の IC_{50} 値は < 17 pM だった。VeroE6 細胞を用いて SARS-CoV-2 ウイルス感染前後における本化合物のウイルス感染率を評価し、本化合物の抗ウイルス活性が CatL を介した SARS-CoV-2 感染経路阻害か検討した。その結果、感染前、感染時に本化合物をした際に阻害効果が最大となり、感染 60 分後以降の添加では疎外効果が大幅に減少した。また、TMPRSS2 過剰発現細胞株 HEK293 を用い、本化合物と既知 TMPRSS2 阻害剤 Nafamostat の併用による抗 SARS-Cov-2 活性を評価したところ、相乗的な効果を示した。</p> <p>Gallinamide A とその類縁体は CatL の阻害により SARS-CoV-2 の感染を著しく抑制するだけでなく、TMPRSS2 阻害剤との併用により強い抗ウイルス活性を示すと判明した。そのため、本研究結果が今後の COVID-19 の治療薬開発に貢献すると期待される。</p>	