

令和 5 年 3 月 6 日	発表者 上野 航太郎
【Journal】 <i>RSC Adv.</i> , 2022 , <i>12</i> , 29983-29990.	
【Title】 Anti-SARS-Cov-2 and cytotoxic activity of two marine alkaloids from green alga <i>Caulerpa cylindracea</i> Sonder in the Dardanelles	
【Affiliation & Authors】 Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakif University, Drug Application & Research Center; Ebru Erol, Muge Didem Orhan, Timucin Avsar, Atilla Akdemir, Emine Sukran Okudan, Gulbahar Ozge Alim Toraman and Gulacti Toqcu	
【Abstract】 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 (SARS-Cov-2) は 2019 年末に中国で発生し、世界中で深刻な健康被害を与えている。そのため、副作用の少ない抗ウイルス剤の創薬が求められる。SARS-Cov-2 はヒト細胞膜上のアンジオテンシン変換酵素 II (ACE2) にスパイクタンパク質 (S protein) が結合することで、宿主細胞へ感染する。したがって、S protein-ACE2 結合阻害活性を示す化合物の発見は SARS-Cov-2 を標的とした抗ウイルス剤への応用が期待される。本研究では、抗ウイルス活性が知られている caulerpin および類縁体 mono methyl caulerpinate を単離し、ウイルスの複製に不可欠である 3CL プロテアーゼ阻害活性と S protein-ACE2 結合阻害活性を評価した。 北エーゲ海ダーダネルス海峡で採取した緑藻 <i>Caulerpa cylindrsea</i> より 4 種類の化合物を単離した。NMR 解析により既知化合物 caulerpin, mono methyl caulerpinate, β -sitosterol, palmitic acid と決定した。単離した caulerpin, mono methyl caulerpinate の 3CL プロテアーゼ阻害活性を評価した結果、caulerpin は活性を示さなかった一方、mono methyl caulerpinate は高濃度で活性を示した。Caulerpin, mono methyl caulerpinate の S protein-ACE2 結合阻害活性の評価の結果、両化合物で活性が見られた。そのため、caulerpin, mono methyl caulerpinate の S protein-ACE2 結合阻害様式の解析を試みた。Docking study の結果、両化合物が S protein の結合ポケット (PDB : 6m0j) と相互作用を形成していることが判明した。特に、mono methyl caulerpinate は広範囲に相互作用を形成した。この結果より、caulerpin, mono methyl caulerpinate が S protein-ACE2 複合体の形成を競合的に阻害していることが示唆された。また、mono methyl caulerpinate はアロステリック部位 (PDB : 7l4z) とも相互作用を形成した。これにより Mono methyl caulerpinate がアロステリック阻害剤であることが示唆された。また、caulerpin, mono methyl caulerpinate の細胞毒性について評価した。Mono methyl caulerpinate は健常細胞株 CCD-1079Sk に対して細胞毒性を示さなかった。また両化合物がヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 および MCF7 に対して細胞毒性を示した。この結果より、mono methyl caulerpinate の乳がん治療薬への応用が期待される。 本研究では、SARS-Cov-2 に対する caulerpin, mono methyl caulerpinate の抗ウイルス活性を見出し、docking study により両化合物の阻害様式を推定した。この研究結果は、両化合物が SARS-Cov-2 感染予防のための新規抗ウイルス剤のリード化合物となる可能性を示している。	