

【目的】2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症 COVID-19 は、2024年3月現在においてもなお感染報告が続いている。2024年3月10日現在、COVID-19の累計感染者数は7億7,000万人を超え、700万人以上の死亡者が確認されている。次々と現れる新たな変異株にも対応可能な SARS-CoV-2 に有効な阻害剤の開発は喫緊の課題である。現在までに、メルクやファイザー、塩野義製薬により SARS-CoV-2 に対する経口投与可能な酵素阻害剤が開発されている。一方で、これまでに開発されたモノクローナル中和抗体の点滴剤などは変異株への対応力に課題が残されている。そこで注射剤および点鼻剤として投与可能なペプチド性医薬品が嚥下困難な重症患者などに対する治療法開発の一助になると考え、新規ペプチド性 SARS-CoV-2 阻害剤の創製を試みることにした。

【方法】本研究ではウイルスの宿主細胞との膜融合に必須の Heptad Repeat (HR) 領域に着目した。膜融合過程において、3量体の HR1 領域に対し、3本の HR2 領域が外側から相互作用し6量体構造 (6-helix bundle : 6HB) を形成することで膜融合が進行する。この6HBの形成を阻害することで抗 SARS-CoV-2 活性を発揮する種々の HR2 誘導体ペプチドの合成、活性評価を行った。我々はこれまでに SARS-CoV-2 と同様の膜融合過程を経る human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) の阻害剤開発において HIV-1 の HR2 領域を模したペプチド C34 誘導体が強力な抗 HIV-1 活性を有し、その C 末端側二量体が単量体に比しさらに100倍以上の抗 HIV-1 活性を有することを明らかにしている。そこで本研究ではこの二量体化戦略を基に SARS-CoV-2 HR2 ペプチドおよびその二量体の合成、活性評価により新規 SARS-CoV-2 膜融合阻害剤の創製を行った。

【結果】HIV-1 膜融合阻害剤の開発戦略および標的領域の結晶構造情報を基に種々の HR2 誘導体ペプチド (単量体、C 末端側二量体、N 末端側二量体) を設計、合成した。合成した HR2 ペプチド誘導体のプラークリダクションアッセイによる活性評価の結果、新たにデザインした mutant 1 およびその C 末端側二量体、mutant 2 の C 末端側二量体において抗 SARS-CoV-2 活性の向上を確認した。

SARS-CoV-2 膜融合および阻害剤による膜融合阻害機構の概略

