助成番号　210176	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	酵素依存的 SARS-CoV-2 RBD ドメインの失活機序の理解		
研究テーマ（英文）	Understanding the inactivation mechanism of the enzyme-dependent SARS-CoV-2 RBD domain		
研究期間	2021年 ～ 2023 年	研究機関名　東北大学	
研究代表者	氏名（漢字）	奥村　正樹	
	氏名（カタカナ）	オクムラ マサキ	
	氏名（英文）	Masaki Okumura	
	所属機関・職名	東北大学　学際科学フロンティア研究所・准教授 (PI)	
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		
	氏名（漢字）		
	氏名（カタカナ）		
	氏名（英文）		
	所属機関・職名		

概要 （600 字～800 字程度にまとめてください。）

世界的流行を引き起こしている新興感染症 COVID-19 の緩和や治療法として、原因ウイルス SARS-CoV-2 の spike Receptor-Binding Domain (RBD)とヒトの Angiotensin I-Converting Enzyme 2 (hACE2)との結合を阻害する抗体医薬やアンタゴニストの開発が盛んに行われているが、これらを使用した治療法の場合、RBD 変異による抗体やアンタゴニストの認識能の低下から様々な RBD 変異体の認識に対する汎用性が低いことが考えられ、機序に基づいた合理的かつ革新的なバイオ医薬品の開発が望まれている。そこで本課題では SARS-CoV-2 RBD の構造安定性に関わる 4 本のジスルフィド結合に着眼し、「RBD の酵素依存的なジスルフィド結合切断を介した立体構造崩壊による SARS-CoV-2 失活化」の作用機序解明に着手した。

全ての生物種でジスルフィド結合触媒酵素が存在し、未だジスルフィド結合の触媒と関連した生体防御システムは不明な点が多い。これまで、体内に侵入したコレラ菌毒素 cholera toxin のジスルフィド結合切断(還元)、構造崩壊(アンフォールディング)、そして機能失活を導く際、生体防御として酵素 Protein Disulfide Isomerase (PDI)が cholera toxin の還元的アンフォールディングの触媒として働くことが報告されている。近年では PDI 以外にもジスルフィド結合の触媒酵素として、ヒトでは 20 種類以上もの酵素 PDI family が存在する。以上のことから、本研究者は SARS-CoV-2 RBD のジスルフィド結合に着眼した酵素依存的かつ効率的な SARS-CoV-2 の失活メカニズムを追求した結果、重要な酵素の特定に至った。現在これら酵素と RBD の複合体構造情報を NMR から得つつある。また、SARS-CoV-2 以外のウイルスの RBD の酵素依存的選択ジスルフィド結合開裂による感染抑制においても検証を進めており、革新的な治療薬の開発に繋がる新たな生体防御システムの理解について、国際一流紙に 2023 年度投稿を目指す。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

In this project, I propose an innovative strategy for the therapeutic development based on the understanding of ″the disulfide-catalyst dependent SARS-CoV-2 inactivation by reductive unfolding method″. This technique aims at the selective cleavage of SARS-CoV-2 RBD disulfide bonds, the unfolding of RBD, and the inhibition of SARS-CoV-2 infection. More than 20 types of PDI family, the disulfide bond-cleaving enzymes, are not only localized in the endoplasmic reticulum, one of organelle, but also present in blood and brain, and are attracting attention as biopharmaceutical for neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. Our data demonstrate that PDI, one of the PDI family, not only promotes the cleavage of the 4 disulfide bonds of SARS-CoV-2 RBD *in vitro*, but also has an inhibitory effect on infectivity evaluation using airway organoids. These not only strongly ensure the feasibility of this approach by reductive unfolding method, but also imply the PDI family as a potential therapeutic drug against infectious diseases such as SARS-CoV-2.