助成番号　210333	５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	独自の反応基を利用した新規 SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ阻害剤の開発			
研究テーマ（英文）	Development of novel irreversible SARS-CoV-2 main protease inhibitors			
研究期間	2021年 ～ 2022年		研究機関名　九州大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	進藤 直哉	
		（カタカナ）	シンドウ ナオヤ	
		（英文）	SHINDO Naoya	
	所属機関・職名		九州大学大学院薬学研究院・助教	
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）		
		（カタカナ）		
		（英文）		
	所属機関・職名			
	氏名	（漢字）		
		（カタカナ）		
		（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。）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは、世界の公衆衛生および経済に深刻な影響を及ぼした。有効なワクチンが開発され、世界中で接種が進んでいるものの、病原体である SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬の開発が今も強く望まれている。SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ（別名 3CL プロテアーゼ）は、ゲノム RNA から翻訳されたポリタンパク質を機能性ユニットに分解するシステインプロテアーゼであり、ウイルス増殖に必須である点、ヒトに対応するホモログが存在しない点から、COVID-19 の治療標的として有望である。これまでに、Pfizer 社のニルマトレルビルや、塩野義製薬のエンシトレルビルがメインプロテアーゼ阻害剤として緊急承認を受けている。ところで本研究者は、標的タンパク質選択的な共有結合性阻害剤の開発を指向し、新規システイン反応性求電子基の探索を行ってきた。これまでに、システインチオールと穏やかに反応し、かつ共有結合修飾が可逆性を示す新規反応基としてクロロフルオロアセタミド（CFA）基を見出し、標的選択的な不可逆的チロシンキナーゼ阻害剤に応用した。そこで本研究では、CFA 基を応用し、メインプロテアーゼの触媒性システイン残基との共有結合により酵素活性を不可逆的に阻害する新規阻害剤の開発を検討した。はじめに、Ugi 多成分反応によって得られるジペプチド骨格の化合物を検討したところ、CFA 型化合物が精製メインプロテアーゼの活性を強力に阻害することを見出した。クロロフルオロ酢酸を光学分割する新規手法を確立し、Ugi 生成物の立体異性体を単離して評価したところ、興味深いことに (R)-CFA 基を有する化合物のみが強いメインプロテアーゼ阻害活性を示した。さらに、メインプロテアーゼの基質配列を模したアザペプチドに CFA を導入したペプチドミメティクス型化合物を検討したところ、細胞アッセイ系でニルマトレルビルと同等の阻害活性を示す新規阻害剤の創出に成功した。

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	Selective covalent targeting of SARS-CoV-2 main protease by enantiopure chlorofluoroacetamide				
	著者名	D. Yamane et al.	雑誌名	Chemical Science		
	ページ	3027～3034	発行年	2022	巻号	13
雑誌	論文課題	Discovery of chlorofluoroacetamide-based covalent inhibitors for Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 3CL protease				
	著者名	Y. Hirose et al.	雑誌名	Jounal of Medicinal Chemistry		
	ページ	13852～13865	発行年	2022	巻号	65
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。）

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has necessitated the development of antiviral agents against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The main protease (M^{pro}) is a promising target for COVID-19 treatment. In this study, we developed irreversible SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitors possessing chlorofluoroacetamide (CFA) as a warhead for the covalent modification of the catalytic cysteine. Ugi multicomponent reaction using chlorofluoroacetic acid enabled the rapid synthesis of dipeptidic CFA derivatives that identified a potent inhibitor of SARS-CoV-2 M^{pro}. We established a protocol to obtaine enantiomerically pure chlorofluoroacetic acids and isolated the four diastereomers of CFA-dipeptides. Interestingly, the (*R*)-configuration of the CFA moiety is essential for potent inhibitory activity against M^{pro}. We also synthesized peptidomimetics based on an azapeptide scaffold. We identified YH-6 as the most potent inhibitor that blocked SARS-CoV-2 replication in infected cells, and its potency is comparable to that of nirmatrelvir. X-ray structural analysis showed that YH-6 formed a covalent bond with Cys145 at the catalytic center of M^{pro}.