

2025年1月16日

報道関係者各位

国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学

## 新型コロナウイルスのヒト感染時に働くタンパク質を阻害する天然物の探索手法を開発 カフェインの有効性を証明 自然の多様な化合物からなる安全性のある創薬に期待

### 【概要】

奈良先端科学技術大学院大学（学長：塩崎 一裕）先端科学技術研究科 情報科学領域 計算システム生物学研究室の博士後期課程学生 ムハンマド・アルカフ・スバンドコらの研究グループは、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の表面でトゲのように突出したスパイクタンパク質（Sタンパク質、注1）に結合して阻害し、感染を未然に防ぐ分子として利用可能な天然物（二次代謝物、注2）を探索する手法を開発しました。その結果、有力な候補としてカフェインをはじめ、14の物質を明らかにしました。天然物化合物は多様であるうえ、体内に留まらず、適切に分解される可能性があり、安全性などの面でも期待されます。

ウイルスのSタンパク質は、ヒトの細胞の受容体と結合して融合することにより、ウイルス本体のDNAが細胞に移動し感染します。また、ウイルスが突然変異した変異体では、Sタンパク質を構成するアミノ酸の種類も変化します。このため、Sタンパク質に優先的に結合してヒト細胞への感染を阻害する分子がわかれば、ウイルスが変異しても開発に時間がかかるワクチンに先んじて対応できるのです。

研究グループは、生命現象をコンピュータで解析する「生物情報学」の手法により、まず、新型コロナウイルス変異体を持つSタンパク質のアミノ酸配列を5つのパターンにクラス分けしました。次いで、それぞれのSタンパク質に結合する物質について、同研究室が作成している二次代謝物のデータベース「KNAPSAcK（注3）」などを使い、結合状態や薬剤適性を調べることで、候補となる天然物化合物を解明しました。

本研究結果は、Nature Research社刊行のオンライン学術誌「Scientific Reports」に2025年1月2日（木）に掲載されました（DOI：10.1038/s41598-024-83637-4）。

### 【背景と目的】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックは、SARS-CoV-2に対抗するための新しい治療法の緊急性を浮き彫りにしました。ワクチンや抗ウイルス薬がその影響を軽減している一方で、ウイルスの侵入メカニズムを標的とする治療法の実現には依然として重大なギャップが存在しています。研究グループは、ウイルスのSタンパク質と宿主細胞受容体の相互作用を阻害する可能性のある

天然物 (NPs) の特定に焦点を当てています。この初期段階を標的とすることで、これらの阻害剤はウイルス感染に対する効果的な防御となる可能性があります。本研究の目的は、天然化合物の構造的多様性を活用し、革新的でアクセスしやすく、かつ潜在的に安全な抗ウイルス療法を発見することにあります。

#### 【研究の手法】

目的を達成するために、以下の順番で体系的なアプローチを採用しました：

1. 解析のためのデータ収集
  - SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質の配列を調べるため、「日本蛋白質構造データバンク (PDBj)」から 204 件を取得。
  - 結合分子については、米国の「BindingDB」から 33,722 件の分子を収集。
  - 二次代謝物 (SMs) は本学の「KNApSAcK」から 52,107 件を収集。
2. 分子の類似度によって分類するクラスタリングとマッチング
  - 同研究室で独自に開発したクラスタリングアルゴリズム(DPclus)を使用して、スパイクタンパク質の変異体をグループ化。
  - Tanimoto 類似度スコアを用いて、結合分子とスパイクタンパク質および二次代謝物をマッチング。
3. タンパク質の結合状態を分子ドッキング解析 (注 4) で予測
  - 分子ドッキングを実施し、結合エネルギーを評価。
  - 経口投与された薬物の体内吸収の程度を予測する「リピンスキーの法則 (注 5)」を使用して、薬剤適性を評価。

#### 【研究の結果】

上記の手法で解析した結果、まず S タンパク質がアミノ酸配列や機能の類似性に基づいた分類では 5 つの明確なクラスタに分けられることが判明しました。クラスタの特徴としては、大多数の S タンパク質を含み、阻害分子と高い接続性を示すクラスタ (1 と 2)、小規模の S タンパク質を含み、接続性も低い、ユニークな配列変異がまれな構造的特徴による可能性が高いクラスタ (3-5) に分けられました (図 1)。このデータにより、S タンパク質変異体の多様性がわかり、それぞれのグループに特化した阻害剤を特定するための手がかりを提供しました。

クラスタリングを視覚的に示すために、以下の図 1 ではスパイクタンパク質変異体間の関係性を視覚化しています。

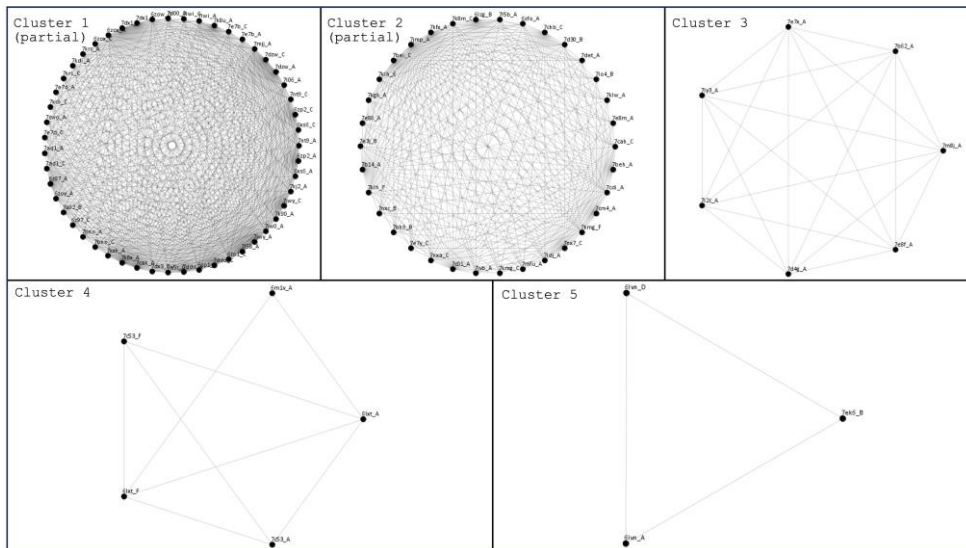


図 1. SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の 5 つの特定されたクラスタの可視化

また、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質の阻害剤として、コーヒーなどに含まれるカフェインが特に注目すべき候補となっていることから、分子ドッキング解析などを行ったところ、S タンパク質の活性部位に強力な親和性で結合し、高い結合安定性を持っていることが分かりました。(図 2)。さらに、薬剤適正解析でも、溶解性などに優れ、経口薬候補としての可能性が示唆されました。

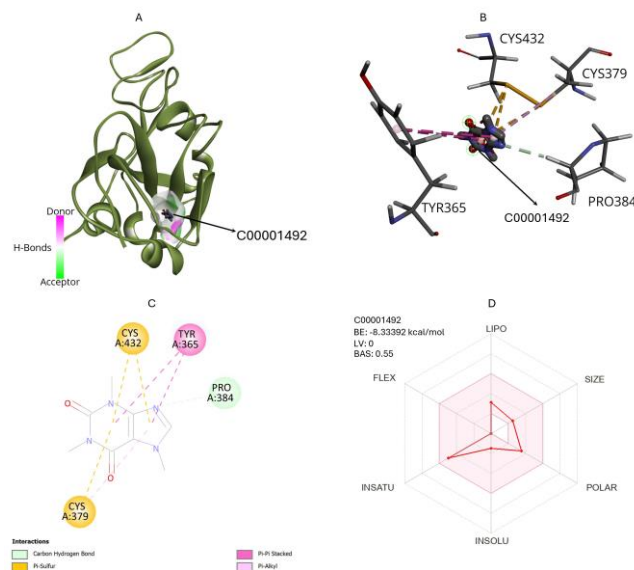


図 2. クラスタ 2 内のスパイクタンパク質の一つに対するカフェインの包括的解析

この例は、各有望候補に適用される厳密な解析プロセスを示しており、高い阻害可能性と優れた薬剤様性を持つ化合物のみをさらなる研究の対象として選定することを保証します。

カフェインのように広く知られ、消費されている化合物が SARS-CoV-2 阻害剤としての機能を発見したことは、興味深い治療の可能性を提示します。ウイルス侵入の阻害に加えて、神経保護や抗がん効果などの広範な医学的応用を持つカフェインの二重の役割は、その汎用性を強調し、世界の健康に対するポジティブな影響の可能性を示しています。

## 【今後の展開】

本研究成果は、以下のような重要な進展への道を切り開きます：

- **治療法の開発**：特定された天然物 (NPs) を前臨床試験に移行し、その有効性と安全性を評価。
- **幅広い応用**：この手法を他のウイルスや新興感染症にも適用。
- **公衆衛生への影響**：特に医療インフラが限られた地域において、天然由来の抗ウイルス剤への世界的なアクセスを向上。
- **協力の機会**：製薬会社、学術機関、公衆衛生組織と連携し、研究と実用化を加速。

## 【用語解説】

注1 スパイクタンパク質：ウイルスがヒトの細胞へ侵入するために必要なタンパク質。

注2 二次代謝物：天然由来の有機化合物。

注3 KNApSAcK：計算システムズ生物学研究室で開発・収集した生物とその生産する代謝物の関係データベースで、米国 NIH (pubchem) との連携となったことで世界に注目され、月 100 万回アクセスがあるデータベース。

注4 分子ドッキング解析：コンピュータ解析による化合物とタンパク質との最適相互作用解析。

注5 リピンスキーの法則：薬物化合物の制約の法則。

## 【掲載論文】

タイトル：Discovering Natural Products as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Spike Proteins

著者：Muhammad Alqaaf, Ahmad Kamal Nasution, Mohammad Bozlul Karim, Mahfujul Islam Rumman, Muhammad Hendrick Sedayu, Retno Supriyanti, Naoaki Ono, Md. Altaf-Ul-Amin, Shigehiko Kanaya

掲載誌：Scientific Reports

DOI：10.1038/s41598-024-83637-4

## 【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 情報科学領域 計算システムズ生物学研究室

教授 金谷 重彦

TEL：0743-72-5952 E-mail：skanaya@gtc.naist.jp

研究室紹介ホームページ：<https://isw3.naist.jp/Research/ai-csb-ja.html>

<報道に関すること>

奈良先端科学技術大学院大学 企画総務課 渉外企画係

TEL：0743-72-5112 FAX：0743-72-5011 E-mail：s-kikaku@ad.naist.jp