

日本における新型コロナウイルス・メインプロテアーゼ (**3CL^{pro}**) 変異株の消長と新薬開発への手がかかり

9月までの慶應義塾大学病院の臨床データ・ウィルスゲノムデータ・生化学実験データを統合し、以下の結論を得た。

- 1) 去年の第2波で初夏から秋口にメインプロテアーゼ酵素（3CLPro）に変異（Pro108S変異）のある株、B.1.1.284が急速に増えた。メインプロテアーゼ酵素は、連なって作られる長いタンパクを、部品として切り出して働かせる分子のスイッチである。
- 3) この変異株のウィルスに罹患した患者は重症化（酸素投与を要する）する割合が、非変異株に感染した患者に比べて1/4程度であった。つまり軽症となる可能性が高かった。
- 4) この変異株のメインプロテアーゼ酵素の働き（基質結合能）は半減していた。

コメント

■ 9月以降の慶應の多施設共同研究として公開しているデータおよび国立感染症研究所等が公共データベースに公開している日本由来データの解析では、この変異株B.1.1.284は夏から秋の第2波では増えたが、第3波では消退傾向にある。

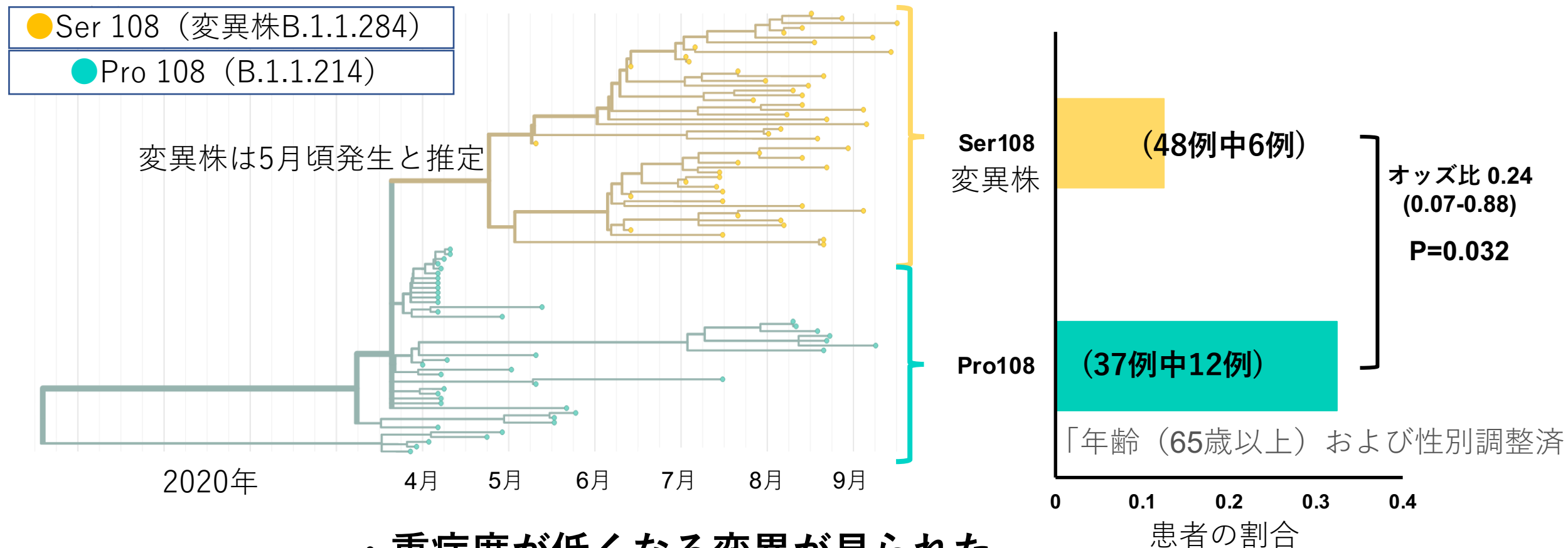
今は、このメインプロテアーゼ変異がなく酵素の働きの高い株（B.1.1.214）が日本の株の主流を占めている。

→「今は気を抜くべき時ではない」

■メインプロテアーゼ酵素阻害剤は、同じ酵素を持つコロナウィルス的一种である「ネコ感染性腹膜炎ウイルス」に感染した猫の特効薬である。

本研究のデータは、メインプロテアーゼ酵素の抑制薬が、ヒトでも効果が期待できる事をさししめす。

2020年夏の日本独自の変異株の発生と軽症化



・重症度が低くなる変異が見られた

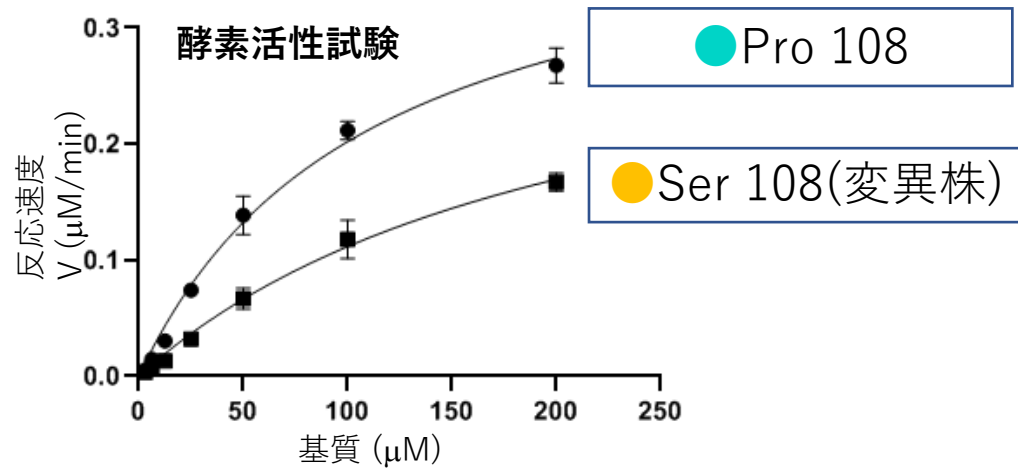
(慶應義塾大学医学部 阿部紘大医師、石津大嗣講師、岩崎由香准教授、塩見春彦教授、小崎健次郎教授らの研究)

medRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.24.20235952> より

タンパク質解析からわかった新型コロナウイルス治療の可能性

(慶應義塾大学医学部 医化学教室 加部泰明准教授・末松誠教授、大阪大学工学研究科 内山進教授らの研究)

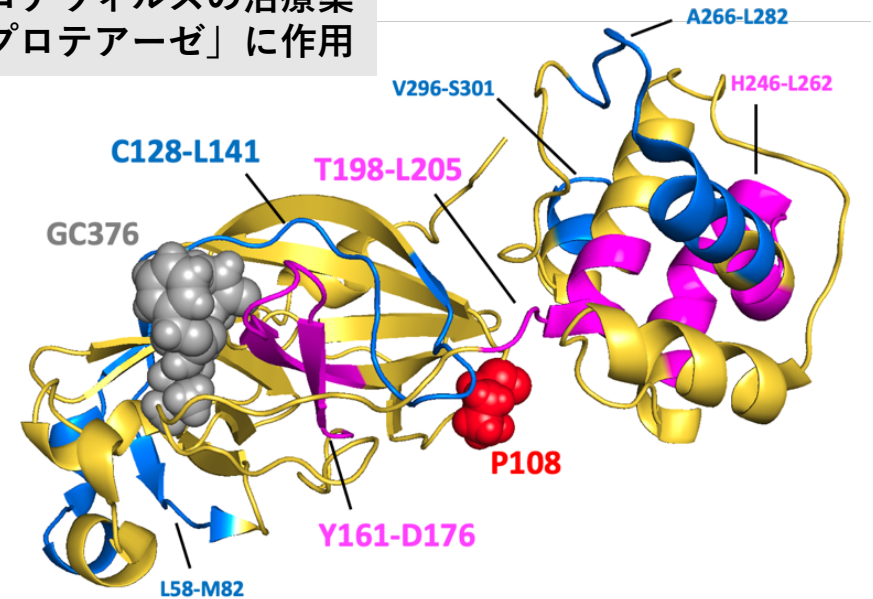
Pro108→Ser108により、メインプロテアーゼの
酵素活性が低下していた ↓



水素・重水素置換質量分析法による
タンパク質の「緩み（青）」「硬さ（マゼンタ）」の
状態を変異のない既知の3CL^{pro}の結晶像の上に記述

Pro108→Ser108により、メインプロテアーゼの
基質結合部位の周囲（ライトブルーで示した部位）に
「緩み」が生じて酵素活性が低下したと考察された。

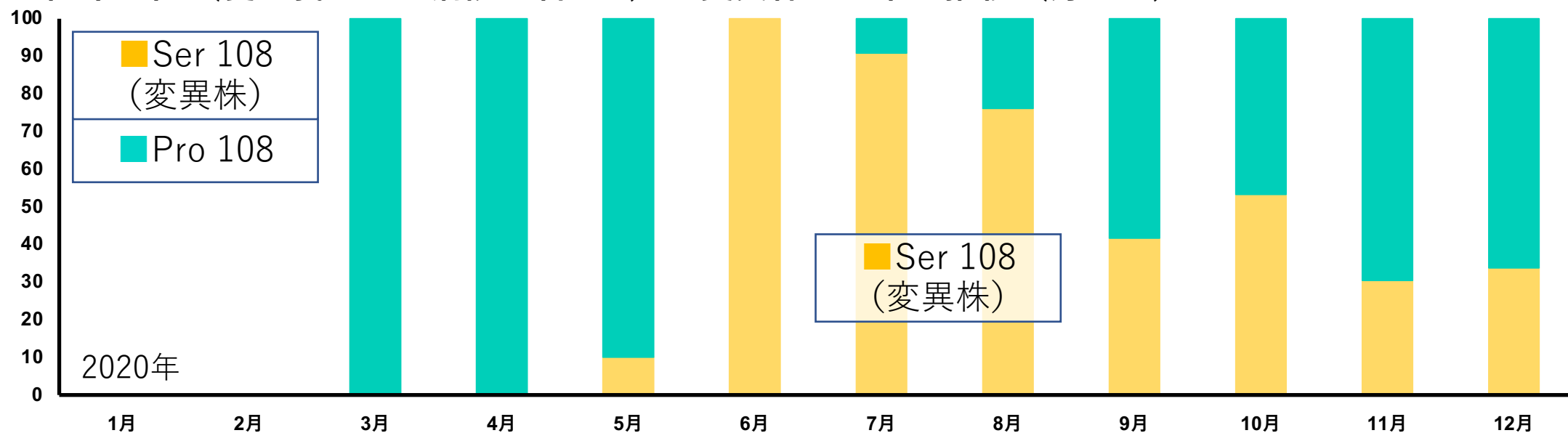
化合物GC376
ネコのコロナウィルスの治療薬
「メインプロテアーゼ」に作用



→新型コロナウイルスの「メインプロテアーゼ」が創薬のターゲットとなる可能性

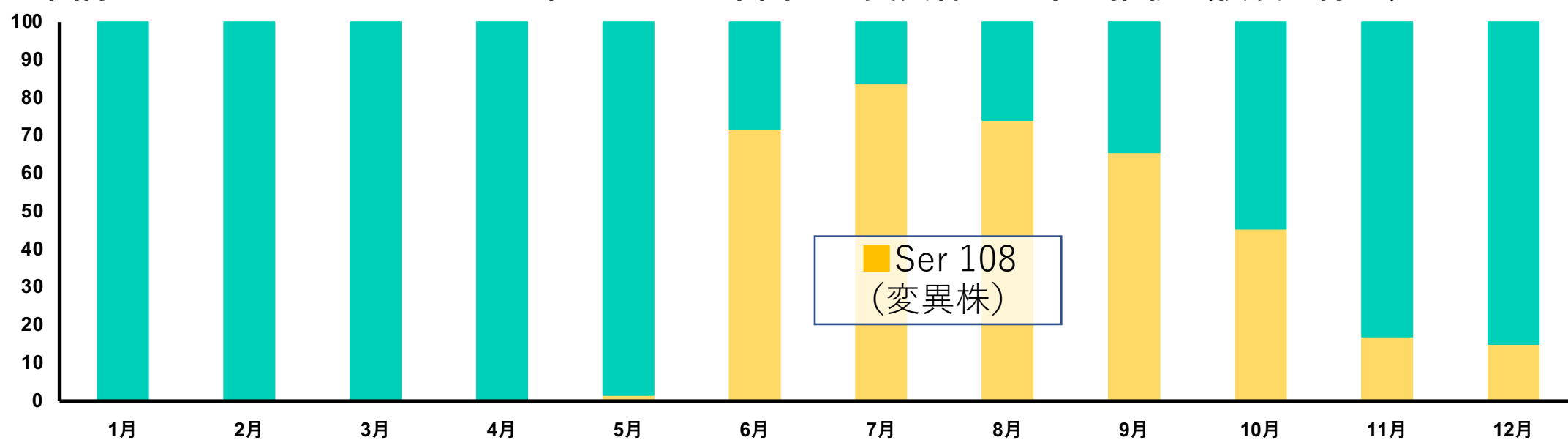
変異株の占める比率 (%)

関東地区（慶應義塾大学病院を含む*1）の変異株の比率の推移（月ごと）



変異株の占める比率 (%)

国際データベースGISAID*2に公開された日本国内の変異株の比率の推移（検疫を除く）



*1 済生会横浜市東部病院・横浜市立市民病院・平塚市民病院・川崎市立川崎病院・荻窪病院・東京医療センター・東京都済生会中央病院・都立小児総合医療センター

*2 国立感染症研究所・埼玉医科大学・長崎大学・名古屋医療センター・慶應義塾大学・藤田医科大学・広島大学・横浜市立大学からの登録検体に基づくデータ

関東におけるSARS-CoV-2分子系統樹

- https://cmg.med.keio.ac.jp/covid19/sars-cov-2_in_grater_tokyo_area/