

2026 年 7 月 3 日

慶應義塾大学薬学部・薬学研究科

## SARS-CoV-2 の細胞侵入を防ぐ中分子化合物を発見 —ACE2 受容体の構造変化を利用した新たな感染阻害機構—

慶應義塾大学薬学部・生命機能物理学講座の横川真梨子専任講師、大澤匡範教授、および理化学研究所 計算科学研究センター 創薬化学AIアプリケーションユニット 池田和由ユニットリーダー、東京理科大学薬学部 野口耕司教授、国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細胞科学部 深澤征義部長らによる研究グループは、新型コロナウイルス（以下 SARS-CoV-2）の細胞侵入を防ぐ中分子化合物を発見しました。

SARS-CoV-2 は、ウイルス表面のスパイクタンパク質がヒト細胞表面の受容体 ACE2 に結合することで細胞内に侵入します。したがって、スパイクタンパク質と ACE2 の結合を阻害する化合物を見出すことができれば、SARS-CoV-2 感染阻害薬の創製につながります。

本研究では、中分子化合物を用いた実験結果と文献情報を組み合わせた AI 予測モデル（※1）を用いて、SARS-CoV-2 の細胞侵入を阻害する中分子化合物を発見しました。核磁気共鳴（NMR）（※2）解析とドッキングシミュレーション（※3）により、この化合物が ACE2 に結合し、ACE2 二量体の構造平衡（※4）に影響を与えることでスパイクタンパク質との結合を妨げ、感染を抑える新たな作用機序を提唱しました。

本研究成果は、2026 年 6 月 22 日に国際学術誌『*Journal of Molecular Biology*』にオンライン公開されました。

### 1. 本研究のポイント

- ACE2 に結合し、SARS-CoV-2 の細胞侵入を防ぐ合成中分子化合物（以下 Compound 1）を発見した。
- Compound 1 は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（RBD）と ACE2 のペプチダーゼドメイン（PD）の結合を阻害する。
- NMR 法とドッキングシミュレーションにより、Compound 1 は ACE2 の PD に結合し、ACE2 二量体の構造平衡に影響を与えることで感染を抑える可能性を示した。これにより、ACE2 の二量体界面が SARS-CoV-2 感染阻害剤の新たな創薬標的になりうることを提唱した。

### 2. 研究背景

SARS-CoV-2 は、2020 年にパンデミックとなった感染症 COVID-19 の原因ウイルスであり、ウイルス表面のスパイクタンパク質の受容体結合ドメイン（以下 RBD）がヒト細胞表面の受容体アンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）のペプチダーゼドメイン（以下 PD）に結合することで細胞内に侵入します。したがって、RBD と PD のタンパク質間相互作用（以下 PPI）（※5）を阻害する化合物を創製することができれば、SARS-CoV-2 に対する感染阻害剤になることが期待されます。しかし、RBD と PD の PPI 界面は広く平坦であるため、従来の低分子化合物では阻害が困難であり、阻害化合物の創製は容易ではありませんでした。そこで本研究では、RBD と PD の PPI

阻害活性を評価した実験結果と文献情報を組み合わせた AI 予測モデルを用いてバーチャルスクリーニングを行い、候補化合物を選択しました。さらに、それらの PPI 阻害活性を実験により検証し、得られたヒット化合物の作用機序を明らかにすることを目的としました。

### 3. 研究内容・成果

#### ・ Compound 1 は RBD と PD の PPI を阻害し、SARS-CoV-2 の感染を抑制する

まず、研究グループが独自に開発した PPI 阻害に適した合成中分子化合物を収載した DLiP ライブラリー (※6) 収載の約 5000 化合物を用いて、ELISA 法による RBD と PD の PPI 阻害活性評価を行いました。得られた実験情報と文献情報を組み合わせて、化合物の PPI 阻害活性の AI 予測モデルを構築し、市販の大規模化合物ライブラリーに対するバーチャルスクリーニングを行い、PPI 阻害活性を有する可能性の高い候補化合物を選択しました。候補化合物の PPI 阻害活性を実験により検証し、さらに SARS-CoV-2 の感染を抑える作用を調べることにより、最も有望な化合物として Compound 1 を見出しました (図 1)。

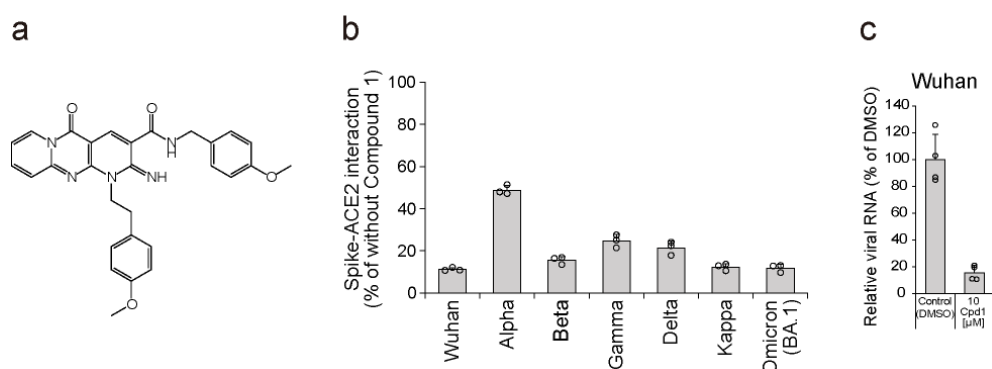


図 1. Compound 1 による PPI 阻害と感染抑制

a Compound 1 の構造式。

b Compound 1 による変異株 SARS-CoV-2 の RBD と PD の PPI 阻害活性。

c Compound 1 による武漢株 SARS-CoV-2 の感染阻害活性。

#### ・ NMR により Compound 1 が RBD ではなく PD に結合し、PD の Trp163 近傍が関与することを示唆

次に、Compound 1 が RBD と PD のどちらに結合するのかを調べるため、NMR を用いた相互作用解析を行いました。NMR は複合体の結晶化が困難な弱い相互作用も鋭敏に検出し、アミノ酸残基レベルで相互作用を解析できるという大きな利点があります。

[<sup>15</sup>N]-RBD または [<sup>15</sup>N]-PD に Compound 1 を添加した際の NMR スペクトルを解析したところ、RBD のシグナルは変化が見られなかったのに対して、PD は一部のシグナルに明確な変化が観測されました (図 2a, b)。シグナル変化を詳細に解析するため、[<sup>2</sup>H, <sup>15</sup>N]-PD に Compound 1 を滴定し、Trp 残基の側鎖シグナルに着目して解析した結果、Trp163 が最も大きく変化し、Trp163 の近傍を含む領域に Compound 1 が結合している可能性が示されました (図 2c, d)。

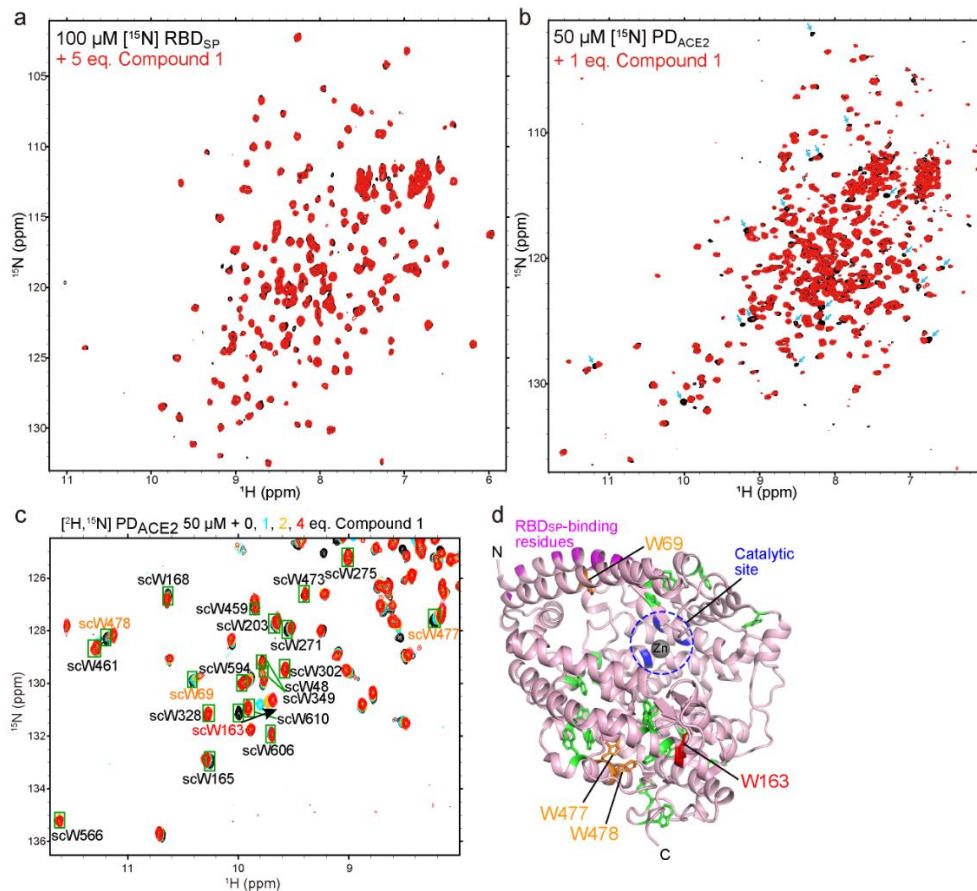


図 2. Compound 1 の添加にともなう NMR スペクトルの変化

a  $^{15}\text{N}$ -RBD 単独 (黒) と 5 当量の Compound 1 添加時 (赤) のスペクトルの重ね合わせ。

b  $^{15}\text{N}$ -PD 単独 (黒) と 1 当量の Compound 1 添加時 (赤) のスペクトルの重ね合わせ。

c  $^2\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ -PD 単独 (黒) と 1, 2, 4 当量の Compound 1 添加時 (水色、黄、赤) のスペクトルの重ね合わせの Trp 残基側鎖シグナル領域。

d シグナル変化した Trp 残基の PD の構造上へのマッピング

### ・ Compound 1 は ACE2 二量体の構造平衡に影響を与え、SARS-CoV-2 感染を阻害する

NMR 解析により推定された PD 上の Compound 1 結合領域は RBD 結合部位から離れているため、Compound 1 は RBD との結合を直接競合的に阻害するのではなく、アロステリック (※7) な機構により感染阻害活性を発揮していると考えられます。NMR 解析では ACE2 の PD のみを用いましたが、全長 ACE2 はネックドメイン (ND) を介して安定な二量体を形成しています。既報のクライオ電子顕微鏡解析により、全長 ACE2 は ND に加えて PD 同士が相互作用した tight 型構造と、PD 同士が離れた loose 型構造の間で構造平衡をとることが知られています。さらに、RBD またはスパイクタンパク質が結合した複合体では、ACE2 が tight 型構造をとることが報告されています。これらのことから、tight 型構造は RBD との効率的な結合に適した状態であり、ACE2 の構造平衡を tight 型から遠ざけることができれば、SARS-CoV-2 の感染を抑制できる可能性があると考えました。

Compound 1 が結合すると推定される Trp163 近傍は、tight 型における PD のダイマー界面の近くにあります。全長 ACE2 に対する Compound 1 のドッキングシミュレーションを行った結果、loose 型の ACE2 では、NMR 解析結果と矛盾しない複合体モデルが得られました (図 3a)。以上

のことから、Compound 1 は ACE2 の PD に結合し、ACE2 二量体の構造平衡を tight 型から遠ざけることにより RBD の結合を低下させ、SARS-CoV-2 の感染を抑制するという作用機序が示唆されました (図 3b)。

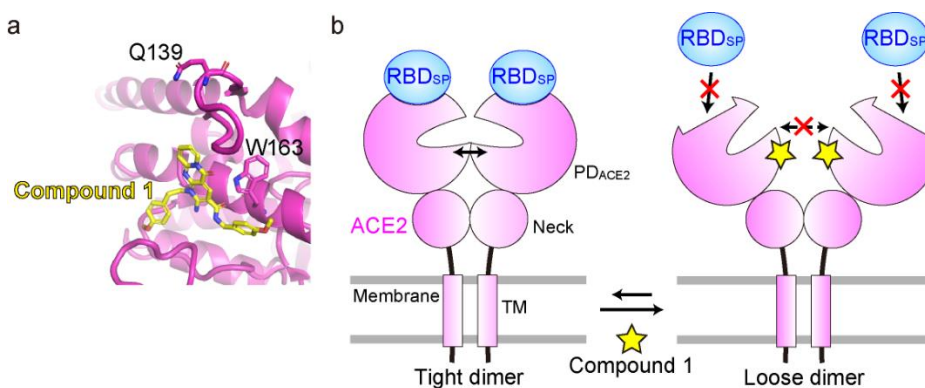


図 3. ACE2 二量体への Compound 1 結合による RBD との PPI 阻害メカニズム

a Loose 型 ACE2 と Compound 1 のドッキングモデル。

b ACE2 二量体に対する Compound 1 の作用機序の模式図。

#### 4. 今後の展開

本研究により、ACE2 二量体の構造平衡を標的とすることが SARS-CoV-2 感染阻害につながる可能性を示し、ACE2 二量体の界面が SARS-CoV-2 阻害剤の新たな創薬標的となりうることを提唱しました。今後は、クライオ電子顕微鏡解析による ACE2 二量体と Compound 1 の複合体構造決定や、立体構造に基づく化合物構造の最適化により、Compound 1 の活性向上と毒性低減が期待されます。

また、本研究では、研究グループが独自に開発した PPI 阻害に適した中分子化合物からなる DLiP ライブラリーを起点として、実験データと AI を組み合わせることにより PPI 阻害活性を有する化合物の探索に成功しました。創薬標的として有望でありながらも困難であった PPI 界面を標的とする創薬に対して、本手法を適用して新たな PPI 阻害化合物の発見が期待できます。

#### 5. 謝辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症研究基盤創生事業 (多分野融合研究領域) (課題管理番号: JP21wm0325032)、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 (課題番号: JP21K06494、JP24K02169)、公益財団法人武田科学振興財団研究助成、および慶應義塾学事振興資金の支援を受けて実施されました。

<原論文情報>

- ・ タイトル Allosteric targeting of the ACE2 dimer interface by a medium-sized compound inhibits SARS-CoV-2 entry
- ・ 著者名 Mariko Yokogawa, Shunki Kaneichi, Mahoro Horiuchi, Taiga Otake, Tomoki Yonezawa, Yugo Shimizu, Kazuyoshi Ikeda, Yuichiro Yamamoto, Shota Sakai, Yoshimi Shimizu, Kohji Noguchi, Masayoshi Fukasawa, Mitsuhiro Ikura, Masanori Osawa\* (\*責任著者)

- ・雑誌 Journal of Molecular Biology
- ・DOI 10.1016/j.jmb.2026.169914

<用語説明>

- ※1 AI 予測モデル：既存の実験データや文献情報をもとに、化合物が目的の活性を示す可能性を予測する計算モデル。本研究では、RBD と PD の相互作用を阻害する可能性が高い化合物を選び出すために用いた。
- ※2 NMR (Nuclear Magnetic Resonance)：強い磁場中で原子核の共鳴現象を観測することで、分子の化学構造や運動性、相互作用を溶液中で解析できる分光法。
- ※3 ドッキングシミュレーション：タンパク質の立体構造上に化合物がどのように結合しうるかをコンピューター上で予測する手法。
- ※4 構造平衡：タンパク質が一つの固定された形だけでなく、複数の構造状態を行き来して存在している状態。本研究では、ACE2 二量体の tight 型と loose 型の間の平衡を指す。
- ※5 タンパク質間相互作用 (Protein-protein interaction; PPI)：タンパク質同士が特異的に結合する相互作用。細胞内外の多くの生命現象を制御する一方、結合面が広く平坦な場合が多く、従来の低分子化合物では阻害が難しい創薬標的とされる。
- ※6 DLiP ライブラリー：タンパク質間相互作用の阻害に適した合成中分子化合物を集めた化合物ライブラリー。
- ※7 アロステリック：分子が本来の結合部位とは離れた場所に結合し、タンパク質の構造や性質を変化させることで機能に影響を与える仕組み。

---

・研究内容についてのお問い合わせ先  
慶應義塾大学薬学部 生命機能物理学講座  
教授 大澤 匡範 (おおさわ まさのり)  
TEL : 03-5400-2487 E-mail : [osawa@keio.jp](mailto:osawa@keio.jp)  
<https://square.umin.ac.jp/keio-skb/index.html>