構造解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
岩田　想（京都大学大学院医学研究科・教授）

FTP

抗体を用いた膜タンパク質構造研究支援

補助事業分担者（所属・職名）　野村　紀通（京都大学大学院生命科学研究科・准教授）

Fast Track Project　背景・目的

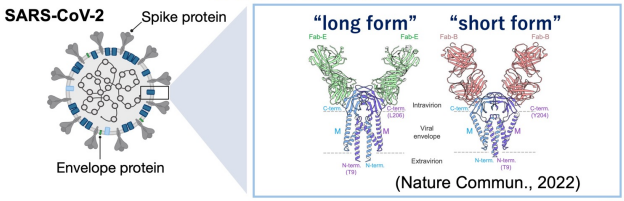
2022年度～2024年度 Fast Track Project 研究課題
「ウイルス感染症関連膜タンパク質のPPIを標的とした構造ベースの創薬基盤構築」

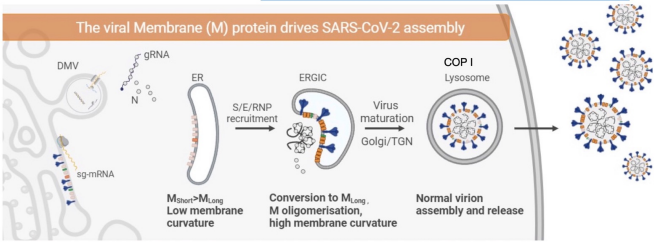
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する既存の治療薬は一定の有効性を示しているものの、併用禁忌の少ない経口投与可能な抗ウイルス薬の開発は依然として重要な医学的課題である。さらに、将来出現し得る新規高病原性コロナウイルスに備える観点からも、既存薬とは作用機序の異なる新規抗ウイルス薬の創出が求められている。

創薬研究においては、標的分子の静的構造のみならず、機能発現に関与する動的構造平衡を理解することが重要である。申請者らはこれまでに、特定の構造状態を選択的に安定化する独自技術「コンフォメーションアレスト抗体」を用いて、SARS-CoV-2の粒子形成に必須な膜タンパク質M proteinが、short formとlong formという少なくとも2種類のコンフォメーションの間で平衡状態にあることを報告した（Nature Communications, 2022）。

本研究では、このコンフォメーション制御技術を創薬へ展開し、SARS-CoV-2の変異株およびSARS-CoVを含む比較的広域のスペクトラムをもつ経口抗ウイルス薬シードを創出した。

Structure of the membrane protein (M protein) of the SARS-CoV-2

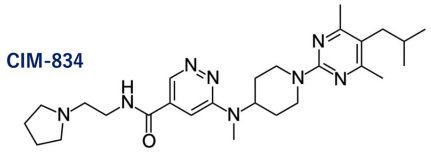




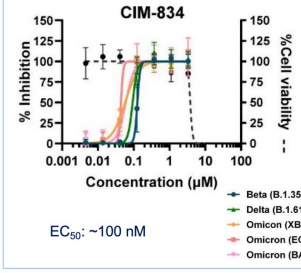
Fast Track Projectの成果

Orally efficacious coronavirus assembly inhibitor, CIM-834

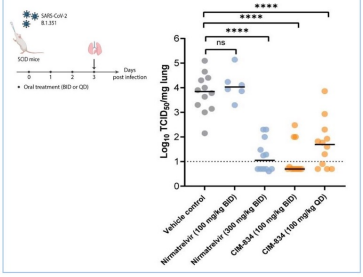
(Nature, 2025)



CIM-834 inhibits the replication of a panel of SARS-CoV-2 variants

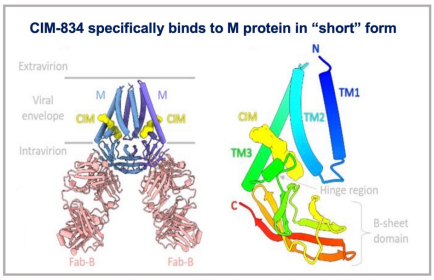


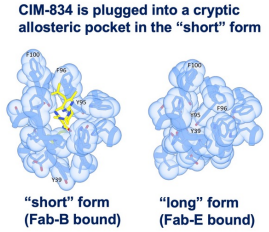
Efficacy of CIM-834 in SARS-CoV2 infected mice (oral administration)

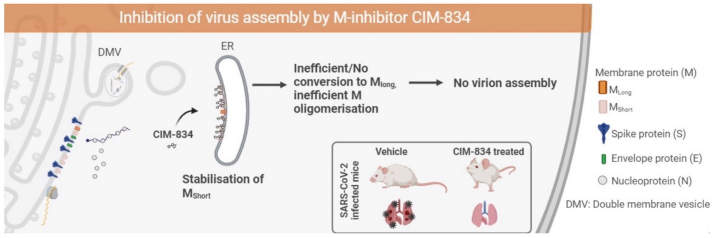


Coronavirus assembly inhibitor CIM-834 targets the M protein

(Nature, 2025)

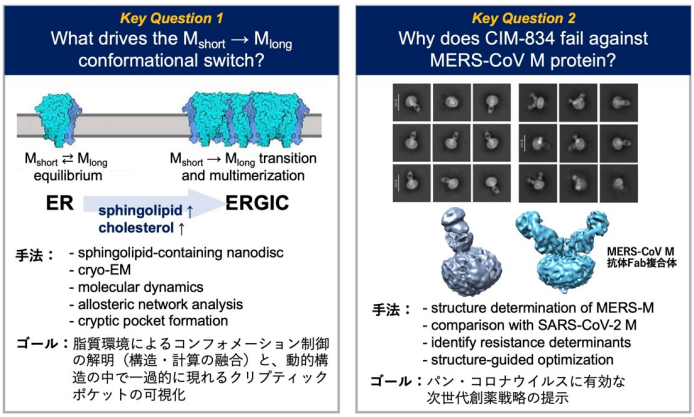






今後の課題

M protein の動的構造原理の解明と広域創薬展開



■ 「膜脂質環境がウイルス膜蛋白質の構造状態分布を制御し、それがウイルスアセンブリと薬剤感受性を決定する重要な因子となる」という仮説の検証

まとめ

コロナウイルスの粒子形成に必須な膜タンパク質M proteinのPPIが創薬標的となり得ることを実証するとともに、その動的構造平衡を制御することでウイルス増殖を阻害できるという新しい抗ウイルス戦略を提示した。

Laporte, M. et al. (2025) A coronavirus assembly inhibitor that targets the viral membrane protein. **Nature**, 640: 514-523.

2025年度～2026年度 Fast Track Project 研究課題

知的財産保護（特許出願）に関わるため、研究課題名および研究成果の詳細については現時点で公開を差し控えます。

構造情報を基盤とした次世代機能性抗体の設計・創出に取り組んでいます。