

地球規模保健課題解決推進のための研究事業（日米医学協力計画）
「日米医学協力計画の若手・女性育成のための日米共同研究公募」
事後評価 課題評価委員会における主な指摘事項

研究開発課題名	広域アレナウイルス感染症治療の候補となる抗ウイルス薬の薬効評価 / Development of small compounds for pan-arenavirus therapy
研究開発機関	北海道大学
研究開発代表者	大場 靖子
研究期間	令和3年10月1日-令和5年3月31日

○評価委員会コメント

強み：

- アレナウイルスに対して抗ウイルス効果のある化合物を複数見出しており、In vitro、In vivo の活性を評価している。BSL4 レベルの施設での実際の高病原性ウイルスを用いた In vitro、In vivo 活性評価も確認しており、十分な達成状況と考える。製薬企業が化合物の提供、BSL3 までの化合物活性評価を日本側で、BSL4 レベルの高病原性ウイルスを使用した活性評価はアメリカで実施されており、共同研究の成果ありと判断する。活性を見出した阻害剤を治験に乗せることができれば、さらに展開が期待できる。
- 死亡率が高く世界的流行拡大の可能性もあるウイルス性出血熱に対する治療法開発のため、日本では低病原性アレナウイルスを用いた候補化合物のスクリーニングと薬効確認を行い、BSL4 施設が必要で日本では実施が困難なラッサウイルス等の高病原性アレナウイルスを用いた感染実験を米国で行い薬効を検証するなど日米協力の成功例である。
- 抗アレナウイルス効果を示し CEN 阻害剤候補を複数同定しており、さらに他のブニヤウイルス目の南米出血熱ウイルスなどにも有効な化合物の選定も期待でき、これまで治療薬のない新興・再興ウイルス感染症に対する新規治療薬の開発研究への貢献が期待できる。
- 日本での、化合物スクリーニングと一部のウイルスを用いた薬効評価、BSL4 を有する海外施設でのラッサウイルスの薬効評価と共同研究の役割分担により、複数のウイルスで、in vitro, in vivo での薬効を確認し、シーズ候補化合物が、複数同定されるという成果が得られた。非臨床等の成果に期待したい。
- 予備的な蓄積として既に LCMV に対し抗ウイルス効果のある CEN 阻害剤の周辺化合物について、分析が進んでいたおかげで複数の候補化合物から、アレナウイル

スへの効果が認められた化合物候補を選び出すことができた。新たなキャップエンドヌクレアーゼをターゲットとした BSL-4 感染病原体の創薬を行った点、今回の結果が PNAS への発表につながった点で評価できる。

弱み：

- 化合物の安全性の評価試験結果が十分提示されていない。長期培養における薬剤耐性株の遺伝子解析から、阻害剤の薬効機序を推測しているが、変異ウイルスを用いた In vivo での確認が望ましい。他のブニヤウイルスへの活性は評価されていないので、応用可能性は不明である。
- 特許出願のためだと考えられるためやむを得ないが、候補化合物が既存のキャップエンドヌクレアーゼ (CEN) 阻害剤の周辺化合物と記載されているだけでその新規性や発展性の評価が困難である。
- シーズ候補が抽出されたが、EC50 は nM オーダーであるが、動物実験での濃度は比較的高い。作用機序のデータが不足している。
- 若手研究者の育成がどの程度成し遂げられたかの記載が無く、その成果が読み取れない。
- 製薬企業の本研究における contribution の程度が不明である。法律的な問題はクリアされていると思われるが、製薬企業との知財関係の取り決めには問題はないのか懸念が残る。