

デングウイルスや新型コロナウイルス等の増殖を抑える広域阻害薬を発見

～デング熱等の新興・再興ウイルス感染症治療薬開発に期待～

ポイント

- ・北大創薬科学研究教育センターの核酸化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを実施。
- ・デングウイルスや新型コロナウイルスを含む複数のウイルス種に対して強力な抗ウイルス活性を示す s2U を同定。
- ・デング熱等の治療薬のない新興・再興ウイルス感染症に対する広域的抗ウイルス薬の開発に期待。

概要

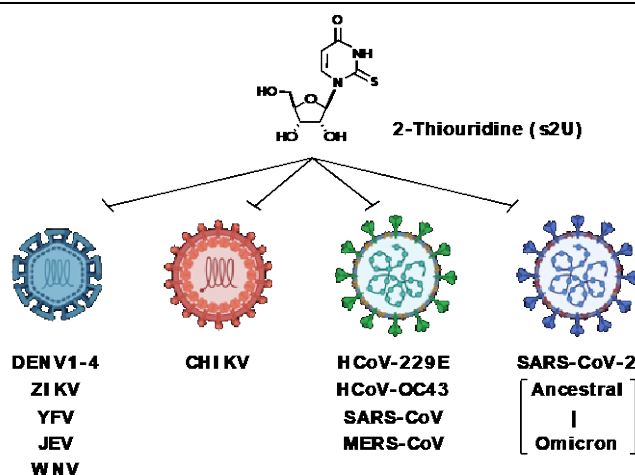
北海道大学大学院薬学研究院の前仲勝実教授、同大学の松田 彰名誉教授、同大学大学院生命科学院博士後期課程（当時）の上村健太郎氏（現：大阪大学感染症総合教育研究拠点 特任助教）、同大学人獣共通感染症国際共同研究所の澤 洋文教授（当時、現：同大学創成研究機構ワクチン研究開発拠点 教授）と佐藤彰彦客員教授らの研究グループは、2-Thiouridine (s2U) がデングウイルス (DENV)^{*1} や新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 等に対して強力な抗ウイルス活性を有することを発見しました。

本研究で特に着目した DENV は、これまで多くのワクチン及び治療薬の開発研究が行われてきましたが、未だ有効な治療法は確立されていません。そこで研究グループは、新たな治療薬候補の探索を目的として、同大学大学院薬学研究院創薬科学研究教育センターの化合物ライブラリーを用いたスクリーニングを実施し、抗ウイルス活性を有する核酸代謝拮抗薬^{*2} の同定を試みました。その結果、細胞に対して強い毒性を示すことなく、DENV や SARS-CoV-2 を含む複数のウイルス種に対して強力な抗ウイルス活性を有する s2U を見出しました。また、本化合物は市中に流行しているオミクロン株に対しても抗ウイルス活性を示すことを確認しました。

続いて、本化合物の作用メカニズムを解析した結果、本化合物はウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp)^{*3} により媒介されるウイルス RNA の合成伸長を阻害することが示唆されました。加えて、実験動物を用いたウイルス感染実験の結果から、本化合物の投与によりウイルス感染マウスにおける症状改善（致死抑制効果）が認められました。

本研究において、ヒトに重篤な疾患を引き起こす DENV 等の蚊媒介性ウイルスや、SARS-CoV-2 をはじめとするコロナウイルス等、幅広いウイルス種に対して本化合物が強力な抗ウイルス活性を有することを見出しました。DENV 等の新興・再興ウイルス感染症に対する有効かつ安全な治療薬は存在しないため、本研究成果によって、新たな治療薬の開発が進むことが期待されます。

なお、本研究成果は、2023年10月13日（金）公開の Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) 誌にオンライン掲載されました。



s2U は様々なプラス鎖 RNA ウイルスの増殖を抑制する。

【背景】

近年、世界では様々な新興・再興ウイルス感染症が流行しており、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）に関しては、人々の健康のみならず、経済活動にも大きな影響を及ぼしています。また、デング熱やチクングニア熱等の顧みられない熱帯病についても、有効なワクチンや治療薬は存在せず、公衆衛生学的な問題となっています。

北海道大学大学院薬学研究院の創薬科学研究教育センターは、日本承認薬の約3,000化合物をはじめ、これまでに本学で合成された様々なタイプの化合物を保有しています。DENVやSARS-CoV-2等のRNAウイルスは、自身のゲノムを複製する際にRdRpを介した核酸合成を行います。このRdRpはウイルスによって形は様々ですが、機能的には似ている部分があります。そのため、ウイルスのRdRpに作用する核酸化合物は、様々なウイルスに対して有効に働くことが期待されます。本研究では、創薬科学研究教育センターが保有する、核酸化合物を母核とする化合物ライブラリーに着目し、フラビウイルス^{*4}をはじめとする様々なウイルスに対して増殖抑制効果を示すか検討することにしました。

【研究手法及び研究成果】

研究グループは初期評価として、創薬科学研究教育センターの核酸化合物を母核とするライブラリーを用いたスクリーニングを実施し、DENV感染モデルによる薬効評価から、2-Thiouridine (s2U) が強力な抗ウイルス活性を有することを見出しました。その後、DENVと同属であり、ヒトに重篤な疾患を引き起こすジカウイルス (ZIKV)^{*5}、黄熱ウイルス (YFV)^{*6}、日本脳炎ウイルス (JEV)^{*7}、ウエストナイルウイルス (WNV)^{*8}や、チクングニアウイルス (CHIKV)^{*9}、複数のコロナウイルス (HCoV-229E、HCoV-OC43^{*10}、SARS-CoV^{*11}、MERS-CoV^{*12})、さらに SARS-CoV-2 (従来型からオミクロン株まで) に対する抗ウイルス活性を調べた結果、s2Uはこれら全てのウイルスに対して、その複製を強力に抑制することを見出しました。複数の抗ウイルス活性試験の結果から、s2UがウイルスRNAの複製を阻害することで、それに続くウイルスタンパク質の発現や子孫ウイルスの産生を阻害することが示唆されました。一方で、リフトバレー熱ウイルス^{*13}等のマイナス鎖RNAをゲノムに持つウイルスやヘルペスウイルス (DNAウイルス) に対しては抗ウイルス活性を示さなかったため、s2Uはフラビウイルス等のプラス鎖RNAをゲノムに持つウイルスに特異的な阻害薬であることが示唆されました。

次に、s2Uの作用メカニズムを調べるために、薬剤耐性ウイルス分離試験を実施した結果、DENVのRdRpをコードする領域にアミノ酸置換が認められ、この変異を有するウイルスを人工的に作出し、同様に抗ウイルス活性を調べた結果、s2Uの抗ウイルス活性の低下を確認しました。核酸代謝拮抗薬は、細胞に取り込まれた後にリン酸化され、3リン酸化体となることで抗ウイルス活性等を発揮します。そこで、s2Uの3リン酸化体 (s2UTP) がウイルスRdRpによるRNAの合成伸長を阻害するか検討したところ、阻害が確認されました。以上の結果から、s2UはウイルスのRdRpに作用し、ウイルスRNAの合成伸長を阻害することで、ウイルスの増殖を抑制することが示唆されました。

また、DENV2及びSARS-CoV-2感染マウスモデルを用いた薬効試験を行った結果、DENV2では1日2回の経口投与 (150 mg/kg)、SARS-CoV-2では1日1回の静脈内投与 (20 mg/kg) により、ウイルス感染マウスの生存率の向上 (致死抑制効果) が認められました。また、s2Uの投与量依存的にマウス体内のウイルス量の減少が認められたことから、s2Uの投与によりマウス体内におけるウイルスの増殖が抑制されることで、ウイルス感染マウスの症状改善に繋がったと考えられました。

【今後への期待】

現在までに、DENVやCHIKV等の新興・再興ウイルス感染症に対する有効かつ安全な治療法は確立

されていません。よって、本研究成果は新たな治療薬の開発研究に大いに貢献できると考えられます。今後、さらなる最適化研究により、より高活性かつ安全な化合物へと仕上げることで、プラス鎖 RNA ウイルスに起因する新興・再興ウイルス感染症の広域的治療薬の開発に貢献することが期待されます。

【謝辞】

本研究は、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所のシオノギ抗ウイルス薬研究部門、東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構の金光佳世子特任講師ら、大阪大学感染症総合教育研究拠点の松浦善治特任教授及び University College of Dublin の William W. Hall 教授との共同研究として行われました。

また、本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 [JP20ae0101047、JP21fk0108463、JP17am0101093、JP22ama121037 (前仲教授)、JP21wm0225018 (大場靖子准教授)、JP22wm0225017 (澤教授)、ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 北海道シナジーキャンパス (JP223fa627005)]、文部科学省科学研究費助成事業 (JP20H05873: 前仲教授)、国立研究開発法人 科学技術振興機構 ムーンショット型研究開発事業 (JPMJMS2025: 大場准教授、松浦特任教授)、公益財団法人 武田科学振興財団 (前仲教授) の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	2-thiouridine is a broad-spectrum antiviral nucleoside analogue against positive-strand RNA viruses (2-チオウリジンはプラス鎖 RNA ウイルスに対して広域的な抗ウイルス活性を示す核酸アナログである)
著者名	上村健太郎 ^{1, 2, 3} (いずれも当時)、 ⁴ 、登 治謙 ² 、佐藤彰彦 ^{2, 3, 5} 、鳥羽晋輔 ^{2, 3} 、日下部伸治 ^{2, 3} 、佐々木道仁 ³ 、田畑耕史郎 ³ 、松野啓太 ^{3, 6} 、前田直良 ¹ 、伊東詩織 ¹ 、田中真悠 ¹ 、安楽佑樹 ¹ 、喜多俊介 ¹ 、石井真由美 ⁷ 、金光佳世子 ⁷ 、大場靖子 ³ 、松浦善治 ⁴ 、William W. Hall ^{8, 9} 、澤 洋文 ^{3, 5, 6, 9} 、喜田 宏 ³ 、松田 彰 ¹ 、前仲勝実 ^{1, 3, 5, 10} (¹ 北海道大学大学院薬学研究院、 ² 塩野義製薬株式会社、 ³ 北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、 ⁴ 大阪大学感染症総合教育研究拠点、 ⁵ 北海道大学創成研究機構ワクチン研究開発拠点、 ⁶ 北海道大学One Health Research Center、 ⁷ 東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構、 ⁸ University College of Dublin、 ⁹ Global Virus Network、 ¹⁰ 北海道大学バイオサーフィス創薬グローバルステーション)
雑誌名	Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) (米国科学アカデミー紀要)
DOI	10.1073/pnas.2304139120
公表日	2023年10月13日(金)(オンライン公開)

【参考図】

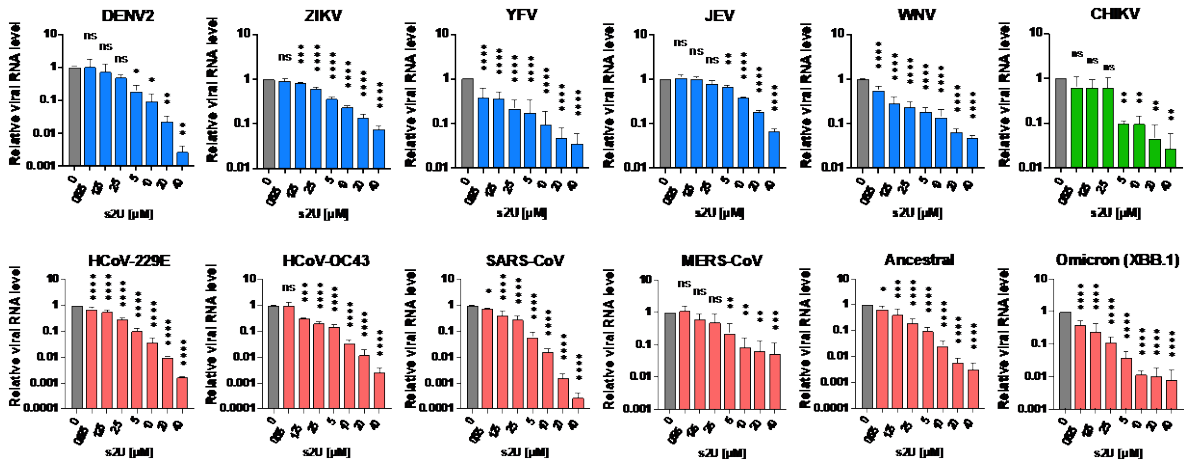


図 1. 種々のプラス鎖 RNA ウイルスに対する s2U のウイルス複製阻害効果

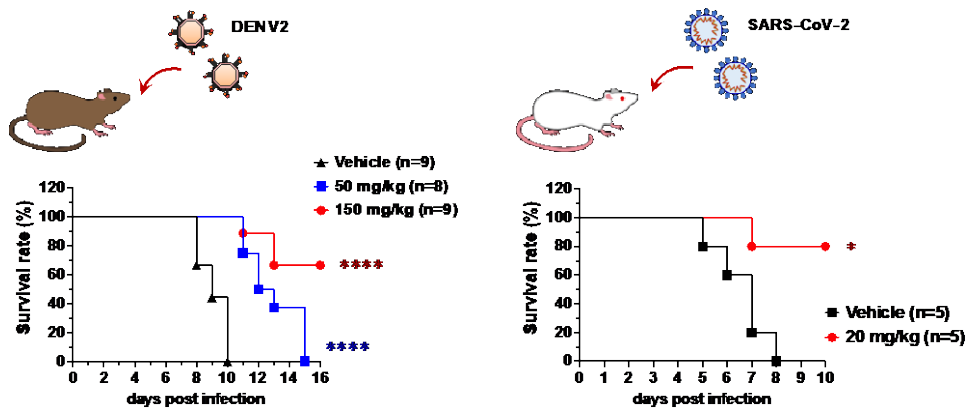


図 2. DENV 及び SARS-CoV-2 感染マウスモデルにおける s2U の致死抑制効果

【用語解説】

- *1 デングウイルス (DENV) … デング熱やデング出血熱を引き起こすウイルス。
- *2 核酸代謝拮抗薬 … 細胞やウイルス等の DNA または RNA 複製 (核酸代謝) に必要な基質に似た構造をもち、細胞内に取り込まれた後に、活性物質となって DNA または RNA 合成を阻害する。
- *3 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRp) … RNA を鋳型に RNA を合成する酵素である。RNA をゲノムにもつ RNA ウイルスにとっては、自身の複製に必須のタンパク質である。
- *4 フラビウイルス … ウイルス分類上の総称。DENV、ZIKV、YFV、JEV、WNV 等が属する。
- *5 ジカウイルス (ZIKV) … ジカ熱や小頭症の原因となるウイルス。
- *6 黄熱ウイルス (YFV) … 黄熱病の原因となるウイルス。
- *7 日本脳炎ウイルス (JEV) … ヒトに重篤な急性脳炎 (日本脳炎) を引き起こすウイルス。
- *8 ウエストナイルウイルス (WNV) … ウエストナイル熱の原因となるウイルス。
- *9 チクングニアウイルス … チクングニア熱の原因となるウイルス。
- *10 ヒトコロナウイルス (HCoV) … 風邪を引き起こすウイルス。
- *11 SARS-CoV … 重症急性呼吸器症候群 (SARS) を引き起こすコロナウイルス。2002 年から 2003 年にかけて流行し、その後終息した。
- *12 MERS-CoV … 中東呼吸器症候群 (MERS) を引き起こすコロナウイルス。2012 年に発生し、中東地域を中心に現在も感染報告が続いている。
- *13 リフトバレー熱ウイルス … リフトバレー熱の原因となるウイルス。