



SARS-CoV-2 メインプロテアーゼ阻害剤エンシトレルビル (S-217622) の投与は、ハムスターの上気道および肺でのウイルス量を減少させ、COVID-19 の症状を改善する

S-217622, a SARS-CoV-2 main protease inhibitor, decreases viral load and ameliorates COVID-19 severity in hamsters



左から佐々木 道仁、佐藤 彰彦、大場 靖子、澤 洋文

佐々木 道仁 Michihito Sasaki
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 講師

佐藤 彰彦 Akihiko Sato
塩野義製薬株式会社 創薬疾患研究所 主席研究員
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 客員教授
北海道大学 ワクチン研究開発拠点 客員教授

大場 靖子 Yasuko Orba
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 教授

澤 洋文 Hirofumi Sawa
北海道大学 ワクチン研究開発拠点 卓越教授
北海道大学 人獣共通感染症国際共同研究所 教授

すべての論文著者についての情報は、右上 URL/QR コードから原文でご確認ください。

Contact
佐々木 道仁 E-mail: m-sasaki@czc.hokudai.ac.jp
佐藤 彰彦 E-mail: akihiko.sato@shionogi.co.jp
大場 靖子 E-mail: orbay@czc.hokudai.ac.jp
所在地: 001-0020 北海道札幌市北区北 20 条西 10 丁目
U R L: <https://www.czc.hokudai.ac.jp/pathobiol/>

Abstract

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する経口抗ウイルス薬は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療において重要な役割を担うことが期待される。経口抗ウイルス薬には、抗ウイルス作用に加えて、標的的特異性、経口吸収性、代謝安定性が良好であることが求められる。培養細胞を用いた実験では、SARS-CoV-2 の感染増殖を阻害する化合物が多数同定されているが、感染動物を用いた実験で有効性が確認された化合物は少ない。本研究では、SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ (Mpro; 別名 3CL プロテアーゼ) の阻害剤であるエンシトレルビル (開発コード: S-217622) の薬効を、実験動物モデルを用いて解析した。エンシトレルビルは、経口投与によりハムスターにおいて良好な体内薬物動態特性を示した。また、SARS-CoV-2 を感染させたハムスターにエンシトレルビルを経口投与すると、非投与群と比較して、上気道および肺でのウイルス量が減少し、COVID-19 の病態が改善した。さらに、エンシトレルビルは病原性の高いデルタ株や流行の主流であるオミクロン株を含む、複数の変異株に対して抗ウイルス活性を示した。今回の研究において、エンシトレルビルが SARS-CoV-2 感染動物において抗ウイルス作用を有し、病態改善効果を示した事実から、本薬剤が COVID-19 の有望な経口治療薬となることが示唆された。



ウイルス性人獣共通感染症の病態解明

人獣共通感染症国際共同研究所 分子病態・診断部門では、ウイルス感染症の病態解明に焦点を当て、節足動物媒介性ウイルス、狂犬病ウイルス、野生動物から見つかった新規ウイルスなど幅広いウイルスを対象とし、ウイルスの細胞感染機構や病原性発現機構の解明に焦点を当てた研究を推進しています。さらに、本研究の様に、研究所内に常駐している塩野義製薬の社員の方たちと一緒に、様々なウイルスを対象とした抗ウイルス薬の共同研究も進めています。ウイルス感染症に興味がある学生の方は、ぜひ当部門の HP をご覧になり、メールにてご連絡ください。

COVID-19 に対する経口治療薬エンシトレルビルの治療効果

抗ウイルス薬は、ウイルスの増殖を阻害し、体内のウイルス量を減少させることから、様々なウイルス感染症の治療薬として使用されます。COVID-19 の流行が起こり、経口抗ウイルス薬の開発が求められてきました。私たちが所属する北海道大学と塩野義製薬株式会社は、COVID-19 の流行初期から、その原因ウイルスである SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬の共同研究を開始し、強い抗ウイルス作用を有する化合物としてエンシトレルビル (開発コード: S-217622) を見出しました (Unoh et al., J Med Chem. 2022;65:6499-6512.)。エンシトレルビルは、SARS-CoV-2 がウイルスの増殖過程で利用するウイルスプロテアーゼ Mpro を阻害します (図 1)。本研究は、エンシトレルビルの抗ウイルス効果について解析しました。

培養細胞を用いた実験において、エンシトレルビルは SARS-CoV-2 に対して、既存の経口抗ウイルス薬およびその類縁化合物と同等以上の抗ウイルス効果を示しました。次に、ヒトの COVID-19 とよく似た病態を示しモデル動物として使用されるハムスターを用いて、エンシトレルビルの抗ウイルス作用を解析しました。エンシトレルビルの経口投与により、SARS-CoV-2 感染後のハムスター肺内のウイルス量が減少し (図 2A)、ウイルス感染に起因する体重の減少が緩和されました。また、投与したエンシトレルビルが肺内におけるウイルス感染の広がりを抑制することで (図 2B)、感染動物における肺炎の発症および同居動物へのウイルス伝播が抑制されることが判明しました。SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質と異なり、ウイルスプロテアーゼ Mpro は変異株間で高度に保存されています。この Mpro を標的とするエンシトレルビルは、高病原性のデルタ株や流行の主体であるオミクロン株を含めた既存の変異株に対して抗ウイルス効果を示すことを確認しました。

本論文を投稿した後に、エンシトレルビルは新型コロナウイルス感染症に対する経口治療薬ゾコーバとして、2022 年 11 月 22 日に厚生労働省の緊急承認制度に基づき製造販売承認され、最初の国産治療薬として臨床で使用されています。エンシトレルビルの創製は、大学と企業が二人三脚で創薬研究に取り組むことで、これまでにないスピードでウイルス感染症の治療薬を開発した成功例であり、今後も発生することが予想される新たなウイルス感染症にも有効なアプローチとして期待されます。

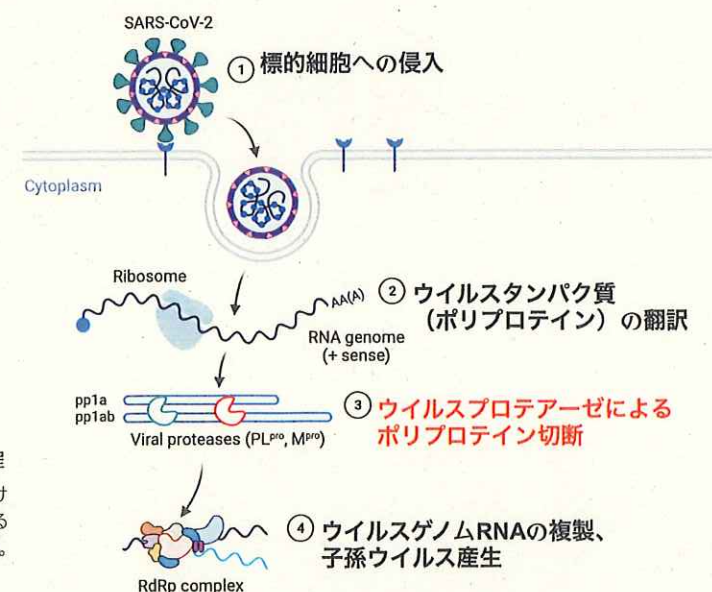


図 1: 標的細胞への SARS-CoV-2 感染過程
エンシトレルビルは図中③のステップにおけるウイルスプロテアーゼの機能を阻害することで、ウイルスの細胞内増殖を抑制する。
図の作成は BioRender を使用した。

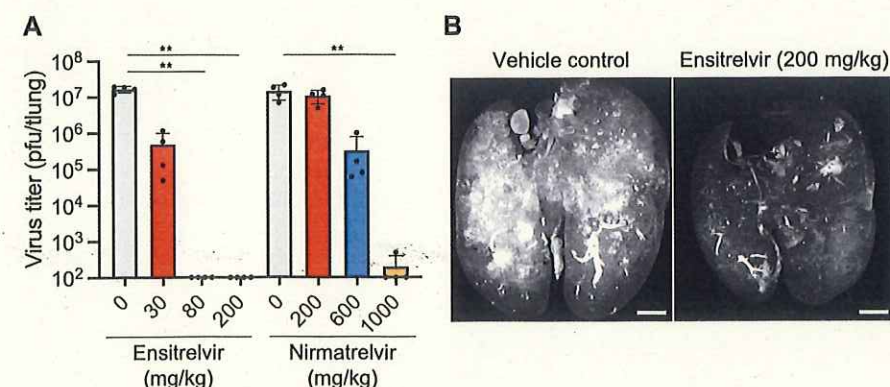


図 2: 肺におけるエンシトレルビルの感染阻害効果

(A) エンシトレルビル投与により肺内ウイルス量が減少した。ニルマトレルビルは対照薬として使用。
(B) 肺組織におけるウイルス抗原 (白色) の 3D イメージング解析。エンシトレルビル投与により感染が抑制されている。