

2024年10月25日
東京科学大学

新型コロナウイルスに対する新たな治療薬候補の開発に成功 － SARS-CoV-2 の非共有結合型パピイン様プロテアーゼ 阻害剤の創製に成功 －

【ポイント】

- 新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に有効な新規パピイン様プロテアーゼ阻害剤を開発
- 以前のリード化合物 GRL-0048 をもとに、この非共有結合型阻害剤を創製
- 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の新たな治療薬候補として期待

【概要】

東京科学大学 (Science Tokyo) * 総合研究院 生体材料工学研究所 創薬科学系の玉村啓和教授と篠原功紀博士後期課程学生らの研究チームは、国立国際医療研究センター研究所難治性ウイルス感染症研究部の満屋裕明所長グループ、米国国立衛生研究所米国国立がん研究所 レトロウイルス感染症研究部 (NCI/NIH Experimental Retrovirology section) の満屋裕明ヘッドグループとの共同研究により、**新型コロナウイルス SARS-CoV-2** (用語 1) に対する新しい**パピイン様プロテアーゼ阻害剤** (用語 2) を創製しました。この阻害剤は、ウイルス増殖に関与するパピイン様プロテアーゼと非共有結合的に結合します。現在、臨床で使用されている **COVID-19** (用語 3) の治療薬は **RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤** (用語 4) や**メインプロテアーゼ阻害剤** (用語 5) ですが、本研究で見出された化合物をもとに、さらに高活性なパピイン様プロテアーゼ阻害剤が創出されれば、新型コロナウイルス感染症の治療に大きく貢献することが期待されます。

本成果は、10月25日付 (グリニッジ標準時間午後0時) の国際科学誌「*European Journal of Medicinal Chemistry*」誌に掲載されました。

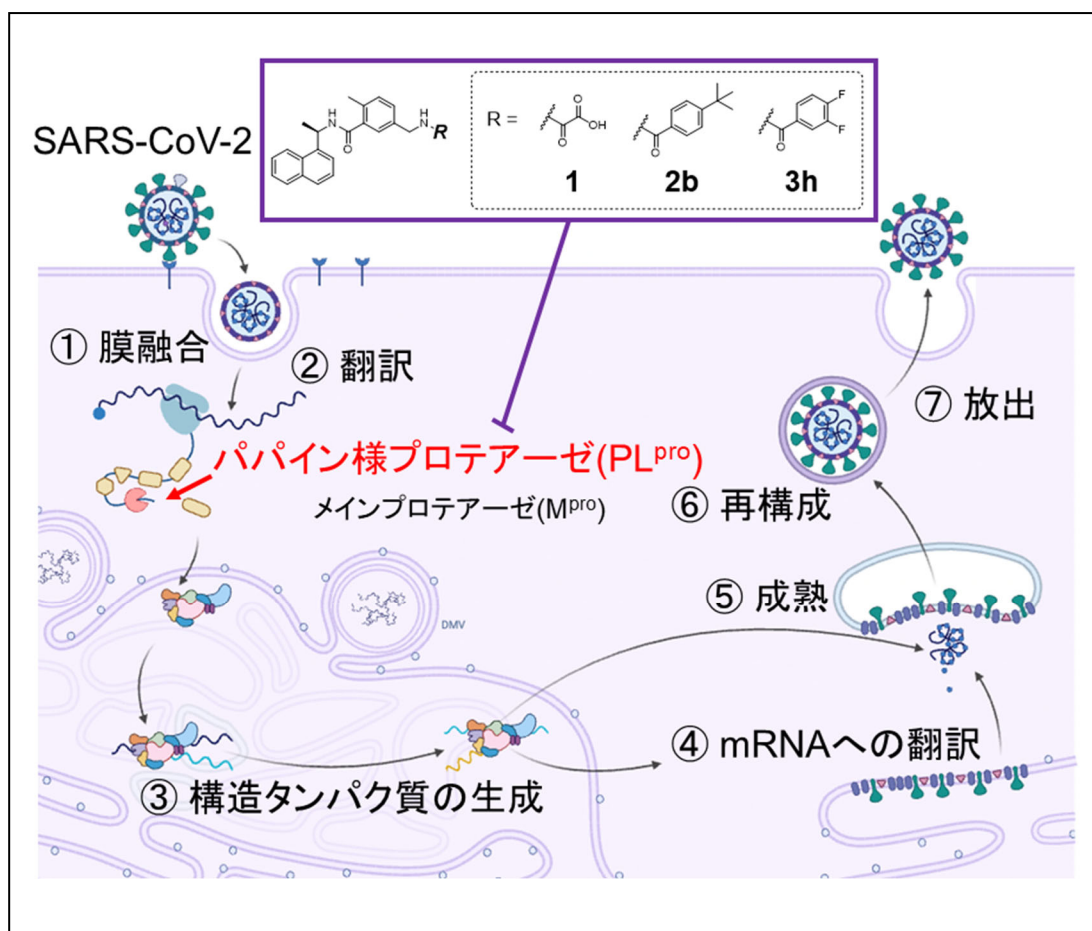


図. SARS-CoV-2 のライフサイクルとそのパピイン様プロテアーゼを標的とした化合物 **1**, **2b**, **3h**

●背景

2019 年末に中国・武漢で発生した COVID-19 は、世界中に甚大な災禍をもたらし、3 年半以上のパンデミックを引き起こしました。そして我が国では、この感染症が 5 類感染症へ移行した後も消えておらず、発生は続いています。COVID-19 の治療薬としては、別用途の既存薬の他に、SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤 (molnupiravir) やメインプロテアーゼ (M^{pro}) 阻害剤 (nirmatrelvir、ensitrelvir) 等が開発され、臨床で使用されています。しかし、nirmatrelvir の耐性株 (用語 6) も出現しており、また、これらの医薬品は 2 種類しかないため、別の作用点をターゲットとした有用な治療薬の開発が望まれています。

●研究成果

満屋博士と Purdue 大学の Ghosh 博士らは以前、パピイン様プロテアーゼ (PL^{pro}) 阻害剤 GRL-0048 および GRL-0068 を見出しました。本研究では、GRL-0048 をもとにして、さらに効果的な PL^{pro} 阻害剤をデザインし、合成しました。そしてコンピューターを用いた GRL-0048 と PL^{pro} の複合体の構造解析により、GRL-0048 は非共有結合的

に PL^{pro} と相互作用することが示されました。これらを踏まえ、GRL-0048 をもとにした構造活性相関研究により、より高活性な PL^{pro} 阻害剤 **1, 2b, 3h** を創出することに成功しました。

●社会的インパクト

国内では、新型コロナウイルス感染症の発生が続いており、現在使用されている特異的な治療薬は RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤とメインプロテアーゼ阻害剤の 2 種類のみです。また、既存薬に対する耐性株の出現も報告されており、他の作用点の阻害剤が開発されれば、有用な治療法となります。さらに、将来、別の新型コロナウイルス感染症や他の新興再興感染症が発生するかもしれません。その際には、本研究のようなストラテジーが活かされると考えられます。

●今後の展開

本研究で見出された PL^{pro} 阻害剤 **1, 2b, 3h** をもとに、さらに高活性で効果的な化合物の創製を目指します。また、体内動態等のプロファイルの向上も考慮し、COVID-19 治療薬の創出につなげたいと考えています。

●付記

この研究は、文部科学省科学研究費補助金ならびに AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS)、TMDU-SPRING の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

- (1) **新型コロナウイルス SARS-CoV-2** : 2019 年以降、世界中でパンデミックを引き起こした「新型コロナウイルス感染症」COVID-19 の原因ウイルスで、一般には、「新型コロナウイルス」と呼ばれています。最初、SARS-CoV-2 は 2019 年 11 月に中国武漢市で発見され、2023 年 9 月までに世界で 6 億 9 千万人以上が感染、690 万人以上が死亡しています。日本では、この感染症が 5 類感染症へ移行した後も発生は続いています。
- (2) **パピイン様プロテアーゼ阻害剤** : コロナウイルスはゲノムとして一本鎖 RNA を有し、宿主細胞に感染すると前駆体タンパク質が RNA から翻訳されます。この前駆体タンパク質が切断されることで構造タンパク質や酵素が生成されます。この切断を行う酵素が、メインプロテアーゼ (M^{pro}、別名: 3CL プロテアーゼ) およびパピイン様プロテアーゼ (PL^{pro}) です。この PL^{pro} の切断活性を阻害することでウイルスの増殖を抑制できると考えられ、本研究では PL^{pro} 阻害剤の創製を行いました。
- (3) **COVID-19** : 「新型コロナウイルス感染症」であり、SARS-CoV-2 によって引き

起こされます。

- (4) **RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤**: RNA 依存性 RNA ポリメラーゼは RNA を鋳型とした RNA の複製を触媒する酵素であり、RNA ウイルス複製において重要です。したがって、本阻害剤は抗ウイルス剤として有用です。SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ阻害剤としては、メルク社が開発した molnupiravir があります。
- (5) **メインプロテアーゼ阻害剤**: SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼ (M^{pro}) の阻害剤です。SARS-CoV-2 の同定後、世界中で M^{pro} 阻害剤の研究が進められ、ファイザー社の nirmatrelvir や塩野義製薬の ensitrelvir が現在臨床で使用されています。本グループも有用な M^{pro} 阻害剤、TKB245, TKB272 等を創出しています。
- (6) **耐性株**: 抗ウイルス剤が効かない、または効きにくくなったウイルス株のことです。SARS-CoV-2 の場合、nirmatrelvir にも耐性株が出現しています。

【論文情報】

掲載誌: *European Journal of Medicinal Chemistry*

論文タイトル: Naphthalen-1-ylethanamine-containing small molecule inhibitors of the papain-like protease of SARS-CoV-2

著者: Kouki Shinohara, Takuya Kobayakawa, Kohei Tsuji, Yuki Takamatsu, Hiroaki Mitsuya, and Hirokazu Tamamura

DOI: 10.1016/j.ejmech.2024.116963

【研究者プロフィール】

玉村 啓和 (タマムラ ヒロカズ) Hirokazu TAMAMURA

東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野

副学長・教授

研究分野: 創薬化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジー、有機化学



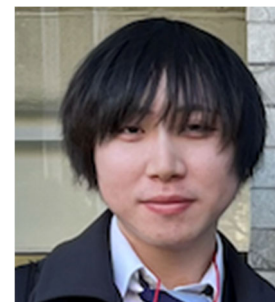
篠原 功紀 (シノハラ コウキ) Kouki SHINOHARA

東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 生命理工医療科学専攻

メディシナルケミストリー分野

博士後期課程 1 年 (Science Tokyo SPRING 生)

研究分野: 創薬化学、ペプチド化学



【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所 メディシナルケミストリー分野
副学長・教授

玉村 啓和

Email: tamamura.mr@tmd.ac.jp

TEL: 03-5280-8036

FAX: 03-5280-8039

(報道取材申し込み先)

東京科学大学 総務企画部 広報課

申し込みフォーム: <https://forms.office.com/r/F3shqsN7zY>



Email: media@ml.tmd.ac.jp

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661