PRESS RELEASE（2022/10/14）

新型コロナウィルスの増殖を抑えるコバレントドラッグを開発

-COVID-19 の新たな治療薬として期待-

ポイント

① 新型コロナウィルス感染症(COVID-19)に対する新しい治療薬の開発が求められている。
② 新型コロナウィルスの増殖を抑える新薬候補となるコバレントドラッグの開発に成功。
③ 今後、新型コロナウィルス感染症(COVID-19)に対する経口治療薬の創製が期待できる。

概要

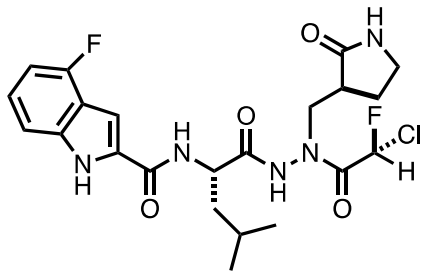
新型コロナウィルス感染症(COVID-19)による世界的なパンデミックは、世界中の国々で医療、健康上の深刻な脅威であり、経済面も含めて大きな障害となっています。現在、COVID-19 の治療に用いられている治療薬は、効果が不十分である、使用上の制限があるなどの問題をかかえており、より強いウイルス増殖抑制効果と高い安全性を示す新しい治療薬の開発が求められています。

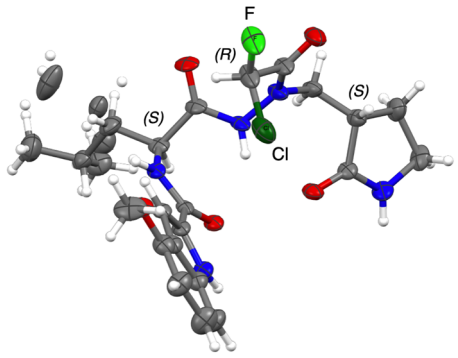
今回、九州大学大学院薬学研究院の王子田 彰夫 教授、川西 英治 講師、進藤 直哉 助教らの研究グループは、新型コロナウィルスの増殖を抑制するコバレントドラッグ(※1)YH-6 の開発に成功しました。YH-6 は、新型コロナウィルスの 3CL-プロテアーゼ(※2)の機能を強力に阻害して、コロナウィルスの増殖を阻害し、抗ウイルス作用を示す、新型コロナウィルス感染症(COVID-19)経口治療薬候補です。

本研究は、北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所の澤 洋文 教授ならびに佐藤 彰彦 客員教授（塩野義製薬）との共同研究の成果であり、日本医療研究開発機構(AMED)の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業ならびに創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)の助成のもとに行われた研究です。

今後は、YH-6 の化学構造をさらに進化させ、新しいタイプの新型コロナウィルス感染症(COVID-19)経口治療薬の創製を目指して研究開発を進めていきます。

本研究成果は、米国化学会の学術誌「Journal of Medicinal Chemistry」に 2022 年 10 月 14 日(金)に掲載されました。





YH-6

新しく開発した新型コロナウィルス感染症経口治療薬候補 YH-6 の分子構造

【研究の背景と経緯】

新型コロナウィルス感染症(COVID-19)による世界的なパンデミックは、世界中の国々において医療、健康上の深刻な脅威であり、経済活動においても大きな障害となっています。現在、いくつかのワクチンが開発され、極めて深刻な状況からは脱しつつありますが、未だに感染者数は多く、パンデミック以前と同じ生活や経済活動を再開することは依然として困難な状況にあります。これまでに注射剤としてのワクチン以外にいくつかの経口抗ウイルス薬が厚生労働省の承認をうけて、感染者の治療に用いられています。しかし効果が不十分であることや、安全性の問題から使用上の制限があるなどの問題を抱えています。以上の背景から、より強いウイルス増殖抑制効果と高い安全性を示す新しいタイプの経口治療薬の開発が求められています。

【研究の内容と成果】

九州大学大学院薬学研究院の王子田教授、川西講師、進藤助教らの研究グループは、コバレントドラッグの独自の分子デザインを用いて、新型コロナウィルスの増殖を強力に抑制する YH-6 の開発に成功しました。YH-6 はで新型コロナウィルスの 3CL-プロテアーゼと共有結合を形成することで、ウイルス増殖を強力に阻害します。また YH-6 は、オミクロン株を含むほぼすべての変異株に対して抗ウイルス作用を示すことが細胞におけるコロナウィルス感染実験から明らかになりました。一方で、その細胞毒性は低いことから、YH-6 は 新型コロナウィルス感染症(COVID-19)の有望な新薬候補と考えられます。

【今後の展開】

YH-6 の化学構造をさらに進化させ、様々な変異株に対して強い抗ウイルス効果と高い安全性を示す新しいタイプの新型コロナウィルス感染症(COVID-19)経口治療薬の創製を目指して研究開発を進めていきます。

【用語解説】

(※1)コバレントドラッグ…

阻害標的となるタンパク質と共有結合を形成することで効果を発揮する阻害剤分子

(※2)3CL-プロテアーゼ…

新型コロナウィルスが発現するウイルス増殖に重要な酵素タンパク質

【参考図】

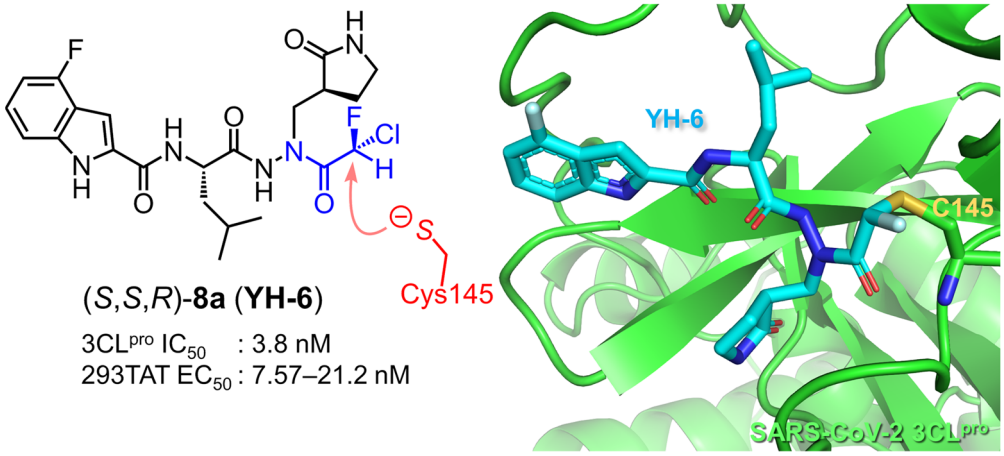


図 1 . YH-6 の分子構造とメインプロテアーゼとの反応様式（左図）. YH-6 とメインプロテアーゼの複合体構造（右図）.

【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業(課題番号：20fk0108519h0001)および創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS) (課題番号：JP22ama121031)の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌： Journal of Medicinal Chemistry

タイトル： Discovery of Chlorofluoroacetamide-Based Covalent Inhibitors for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 3CL Protease

著者名：Yuya Hirose, Naoya Shindo, Makiko Mori, Satsuki Onitsuka, Hikaru Isogai, Rui Hamada, Tadanari Hiramoto, Jinta Ochi, Daisuke Takahashi, Tadashi Ueda, Jose M.M. Caaveiro, Yuya Yoshida, Shigehiro Ohdo, Naoya Matsunaga, Shinsuke Toba, Michihito Sasaki, Yasuko Orba, Hirofumi Sawa, Akihiko Sato, Eiji Kawanishi, Akio Ojida

ＤＯＩ：10.1021/acs.jmedchem.2c01081

【お問合せ先】

＜研究に関すること＞

九州大学大学院薬学研究院　教授　王子田 彰夫（オウジダ アキオ）

ＴＥＬ：092-642-6596

Mail：ojida@phar.kyushu-u.ac.jp

＜報道に関すること＞

九州大学広報室

ＴＥＬ：092-802-2130　ＦＡＸ：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp