



東北大学

TOHOKU
UNIVERSITY

TOHOKU UNIVERSITY

Press Release



九州大学
KYUSHU UNIVERSITY



2023年5月16日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

国立大学法人九州大学

国立医薬品食品衛生研究所

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）

COVID-19 治療薬の副作用の仕組みを解明

—受容体経路を抑制することで副作用改善の可能性—

【発表のポイント】

- COVID-19 治療薬として使われるレムデシビルについては、頻度は低いものの心機能の副作用が報告されていましたが、そのしくみは不明でした。
- 受容体を網羅的に探索することにより、レムデシビルが心筋細胞に発現するウロテンシン受容体^(注1)を活性化することを見出しました。
- レムデシビルの副作用は、ウロテンシン受容体経路を抑制することで改善される可能性が示されました。

【概要】

COVID-19 に対する抗ウイルス薬として使用されるレムデシビルは、頻度は低いものの、洞性徐脈（どうせいじょみやく）^(注2)や低血圧、QT 時間^(注3)延長といった心機能への副作用が報告されており、その影響が懸念されています。しかし、その機序は不明でした。

東北大学加齢医学研究所の小川亜希子助教、魏范研教授、同大学医学部生の 大平晟也氏、大学院薬学研究科の井上飛鳥教授らは、九州大学大学院薬学研究院、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究により、レムデシビルが心筋細胞に発現するウロテンシン受容体を活性化することで受容体応答を引き起こし、心機能に影響を与えることを発見しました（図1）。

核酸の一種であるアデノシンが細胞膜上に存在する受容体を活性化することは古くから知られていましたが、そのアナログ製剤であるレムデシビルの受容体活性については知られていませんでした。本研究で新たに明らかにした受容体経路を抑制することで、レムデシビル使用による副作用の改善が期待されます。

本研究結果は、2023年5月12日付で科学誌 Communications Biology に掲載されました。

研究

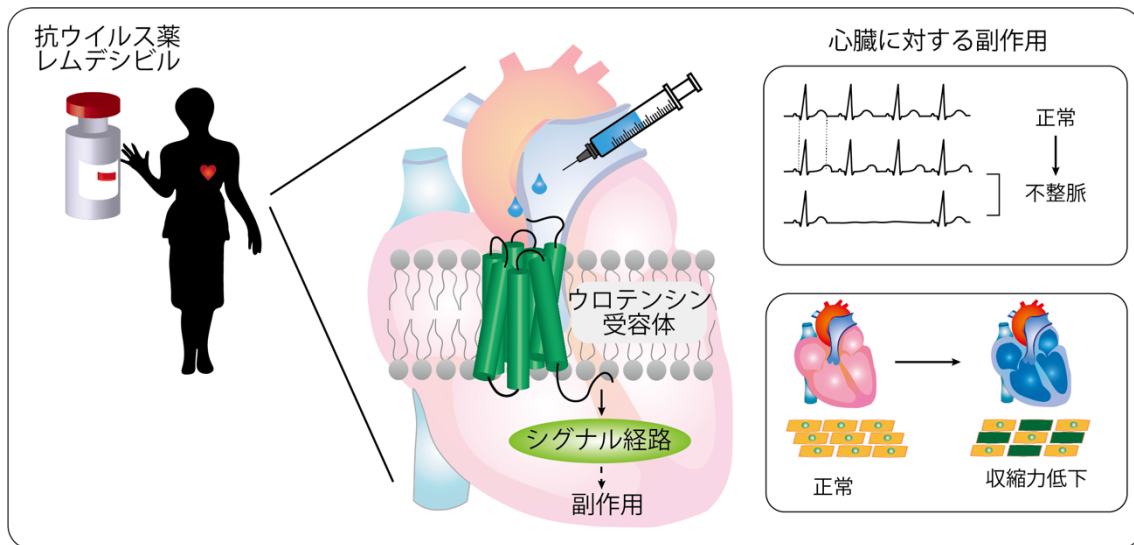


図 1 本研究の概要

【詳細な説明】

研究の背景

COVID-19 の治療薬として用いられているものには様々な機序や投与方法の薬剤がありますが、レムデシビルは約 50 カ国で承認されている、最も使用症例数の多い COVID-19 治療薬の 1 つです。レムデシビルはアデノシンという核酸のアナログ製剤で、SARS-CoV-2 由来の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害し、ウイルス RNA 合成を阻害することで薬効を発揮します (図 2)。レムデシビルは静脈注射で投与後、加水分解されて代謝活性型のヌクレオシド体 (GS-441524) となり、様々な臓器や中枢神経に移行することが知られます (参考文献 1)。

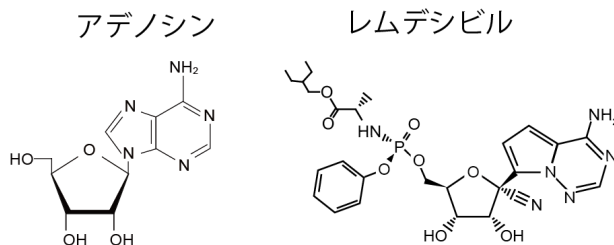


図 2 アデノシンとそのアナログであるレムデシビルの構造式

レムデシビルは元来エボラウイルス感染症の治療薬として開発されましたが、SARS-CoV-2 に対して良好な活性を示すことが発見されました (Wang et al., Cell Res, 2020)。レムデシビルは COVID-19 治療薬として使用されており、多国間医師主導治験として実施された欧米・アジアでのランダム化比較試験^(注 4) ACTT-1 では、標準治療群に対してレムデシビル群で臨床的改善までに要する時間が短縮されることが示されています (参考文献 2)。

一方で、WHO データベースに基づく最近の研究で、レムデシビルが徐脈や低血圧といった心臓や血管に由来する副作用と関連する可能性があり、ヒト iPS 細

胞由来の心筋細胞に対して細胞毒性が報告されたことからその副作用について警鐘が鳴らされました（参考文献 3）。しかしながらそのメカニズムについては不明であり、これらの心毒性に対する特異的な対処方法もありませんでした。

今回の取り組み

レムデシビルがアデノシン骨格を持つため、研究グループはアデノシンのように細胞膜に存在する受容体に作用することで予期しない副作用をもたらしているのではないかと想定しました。350 種類近い受容体に対する活性能を調べたところ、レムデシビルはウロテンシン受容体に活性を有していることがわかりました（図 3）。このウロテンシン受容体活性能は、レムデシビルのヌクレオシド体（GS-441524）や構造アナログ、あるいは他の抗ウイルス薬にはありませんでした。

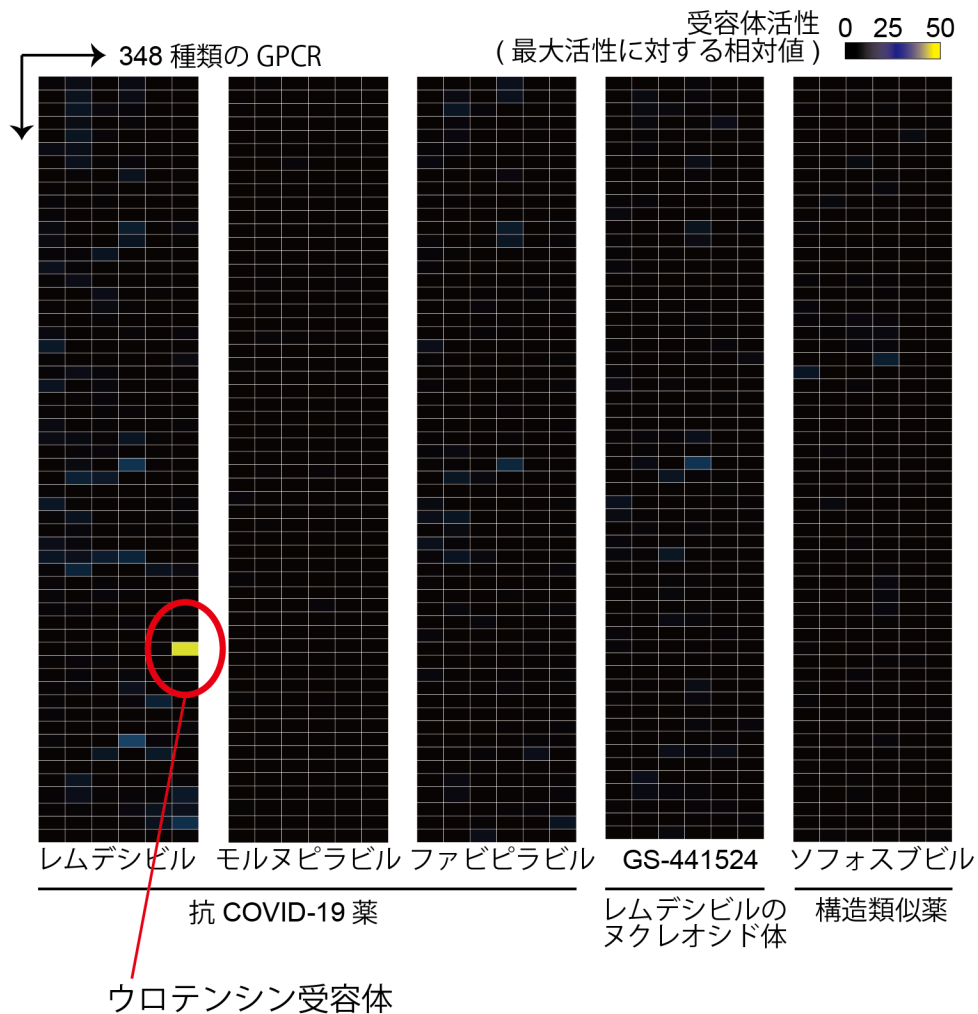


図 3 受容体スクリーニングによるレムデシビルのウロテンシン受容体活性能の同定

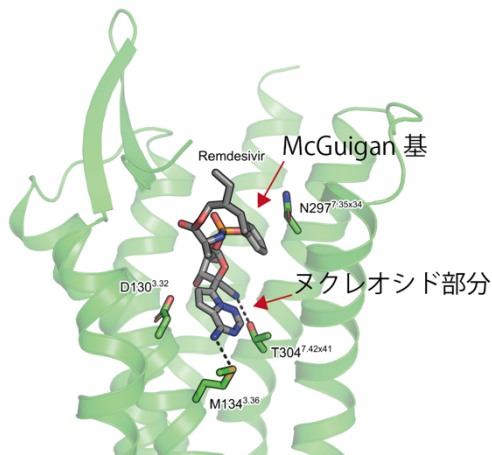


図4 レムデシビルとウロテンシン受容体結合のモデリング

そこでなぜレムデシビルが特異的にウロテンシン受容体に結合し、活性化できるのかを調べるために、ホモロジーモデリングによる予測構造から調べました。その結果、レムデシビルのヌクレオシド基だけでなくプロドラッグとしてドラッグデリバリーを高めるために付与されている McGuigan 基^(注5) がそれぞれウロテンシン受容体と相互作用することで、オルソステリック^(注6) な結合をとっていることがわかりました (図4)。

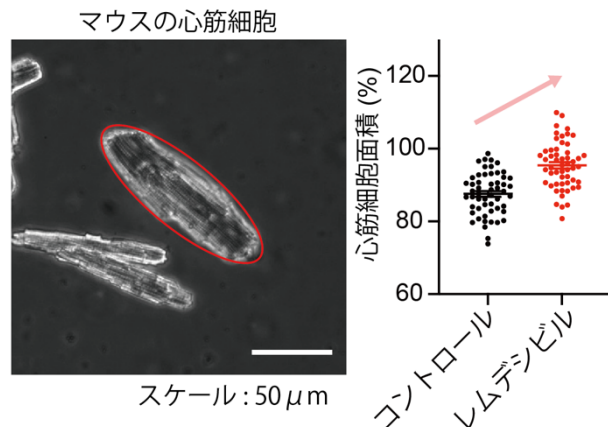


図5 レムデシビルを投与したマウス成獣の心筋細胞での変化

更にレムデシビルの心臓に対する機能を調べるために、マウス成獣の心筋細胞の面積を測定し、収縮機能を調べました。その結果、収縮により面積が減少したコントロール群と比較してレムデシビル投与群では有意に細胞面積が大きく、収縮機能障害による心毒性が示唆されました (図5)。

次に、ヒト iPS 細胞由来の心筋細胞を、多点電極システム (MEA システム) を用いてヒト QT 時間に相当する指標を測定しました。その結果、レムデシビルによる延長が認められ、更にウロテンシン受容体拮抗剤を用いることでこれが抑制されることがわかりました (図6)。同様にヒト iPS 細胞由来の心筋細胞の電気生理学的特性をパッチクランプ^(注7) 法を用いて評価すると、活動電位持続時間 (FPD) がレムデシビルにより延長し、ウロテンシン受容体経路の阻害により抑制されることもわかりました。更に、ラット新生仔より単離した心筋細胞を電気刺激 (ペーシング) しながらその収縮力を測定したところ、レムデシビルによる収縮力の低下と、ウロテンシン受容体拮抗剤によるその抑制が認められました。すなわち複数の評価系において、レムデシビルの心臓への影響はウロテンシン受容体を介したものであることがわかりました。

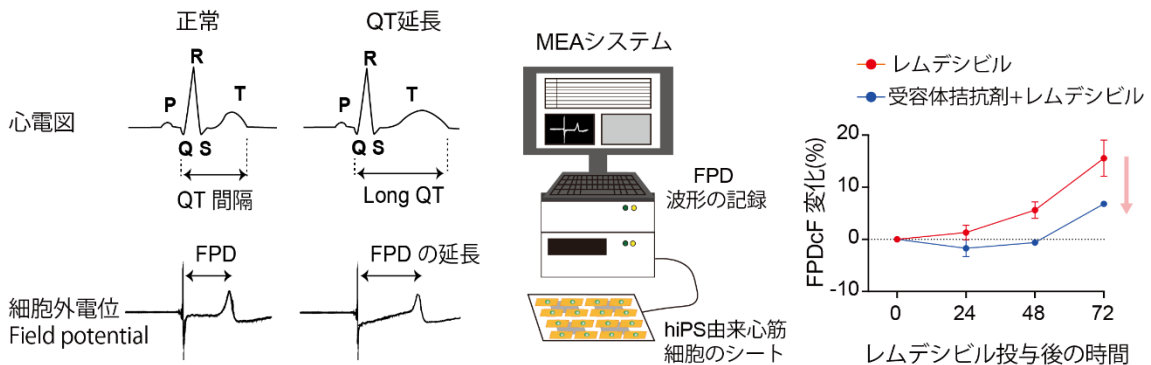


図6. ヒト iPS 細胞由来心筋を用いた心機能評価

薬剤を投与した際には副作用が出る人とそうでない人に分かれていますが、現在ではそれを予測する手段も理由も大部分がわかっておりません。コーディング領域^(注8)に存在する単一塩基バリエーション^(注9)(Single nucleotide variant: SNV)が薬剤感受性に影響することが報告されています。そこで東北大学東北メディカル・メガバンク機構が構築した14,000人の日本人のデータベース(日本人全ゲノムリファレンスパネル 14KJPN)を調べたところ、ウロテンシン受容体には2,000を超えるバリエーションが存在し、その中で1アミノ酸置換を伴うミスセンス変異^(注10)が110種類存在していました。そこでこの110種類について、それぞれバリエーションを導入した受容体を作成し、レムデシビルに対する活性を網羅的に調べました。その結果、バリエーションを導入したほとんどの受容体において、レムデシビルに対する活性が不変もしくは低下する中で、レムデシビルに対する活性が増加する4つのバリエーションを見出しました。これらの4つのバリエーションは頻度は低いものの、予期できないレムデシビルの心臓副作用に関連している可能性があると言えます(図7)。

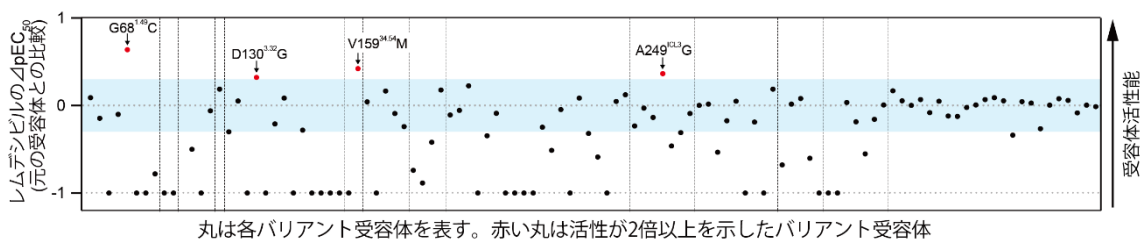


図7 ウロテンシン受容体SNVによるレムデシビルの活性変化

今後の展開

今回、COVID-19 治療薬として使用されるレムデシビルの心機能に対する影響が、ウロテンシン受容体経路による可能性が示されました。本研究成果により、これまで治療方法の存在しなかったレムデシビルの副作用が受容体経路を抑制することで改善される可能性が示されました。

今後について、東北大学医学部生の大平晟也氏は「世界的パンデミックで深刻な被害をもたらした COVID-19 の治療薬における副作用の解明に貢献出来て良かったです。ポスト・コロナ時代においても新たな感染症はいつ起こっても不思議ではありません。本研究を皮切りに、様々な治療薬の副作用における機序解明、あるいは副作用の少ない優しい治療薬開発へ繋がるよう、今後も精力的に研究を続けていきたいと思っています」と話しています。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 JP20K18371、JP22H04628 JP22H02813、JP21H05269、JP22H02772、JP21H04791、JP21H051130 JP21H02659、JP21H05265、JP21H02634、科学技術振興機構(JST) 創発的研究支援事業 (JPMJFR205Y)、戦略的創造研究推進事業 ERATO「鈴木 RNA 修飾生命機能プロジェクト (JPMJER2002)」(研究総括:鈴木 勉)等の支援を受けて行われました。

【用語説明】

注 1. ウロテンシン受容体

受容体とは外界や体内からの何らかの刺激を受け取るタンパク質で、多くは細胞膜に存在しています。ウロテンシン受容体はウロテンシンⅡ (UTⅡ) と結合し、心血管収縮あるいは神経伝達などの作用を持つことが知られています。

注 2. 洞性徐脈

心臓の拍動のリズムは正常ながら、脈が遅い状態。安静時の心電図で脈が 50/分未満のものを言います。

注 3. QT 時間

心電図における心室興奮の始まりから消退するまでの時間を指します。この時間が長くなると重篤な不整脈を発症する恐れがあります。

注 4. ランダム化比較試験

医学や社会科学などの分野で、2 つ以上の治療や介入を比較するために行われる研究の一種です。参加者を無作為に治療グループに割り付けることで、偏りを最小限にし、科学的な信頼性のある結果を得ることを目的としています。

注 5. McGuigan 基

薬剤のドラッグデリバリー（薬物を体内の特定の部位に送り届ける技術）において付与される官能基の 1 種類で、フェノールと L-アラニンエチルブチルエステルから成り立ちます。

注 6. オルソステリック

受容体において、特異的な細胞外分子（リガンド）が結合するための本来の結合部位を指します。リガンドと受容体はいわば鍵穴と鍵の関係にあります。

注 7. パッチクランプ

細胞生理学や神経科学の実験手法の 1 つで、細胞膜に微少なガラスパイプを接触させることで細胞膜のイオンチャネル（イオンを透過させる役割を持つ膜タンパク質）の活性を測定する手法を指します。

注 8. コーディング領域

コーディング領域は、遺伝子の中で実際にタンパク質のアミノ酸配列をコードする領域であり、タンパク質の構造や機能を決定する重要な部分です。特定のタンパク質を作るための情報を持つことを「コードする」と言います。コーディング領域の情報がタンパク質の合成に利用されます。

注 9. バリエント

個人間での塩基(A, T, G, C)の違いのことを指します。

注 10. ミスセンス変異

遺伝子の DNA 配列の中で 1 つの塩基が誤って置換されることによって起こる遺伝子の変異の一種です。この置換により、遺伝子のコーディング領域にある特定のアミノ酸の配列が変化し、タンパク質の機能が変化する場合があります。

【参考文献】

1. Warren et al., Nature, 2016 他
2. Beigel et al., N Engl J Med. 2020
3. Jung et al., Clin Transl Sci. 2022

【論文情報】

タイトル : Activation of the urotensin-II receptor by remdesivir induces cardiomyocyte dysfunction

著者 : Akiko Ogawa†, Seiya Ohira†, Yuri Kato, Tatsuya Ikuta, Shota Yanagida, Xinya Mi, Yukina Ishii, Yasunari Kanda, Motohiro Nishida*, Asuka Inoue*, and Fan-Yan Wei1*.

* 責任著者 : 東北大学加齢医学研究所 教授 魏范研、東北大学大学院薬学研究科 教授 井上飛鳥、九州大学大学院薬学研究院 教授 西田基宏

† 共同筆頭著者 : 東北大学大学院医学研究科 大平晟也

掲載誌 : Communications Biology

DOI : 10.1038/s42003-023-04888-x

URL: <https://www.nature.com/articles/s42003-023-04888-x>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所 モドミクス医学分野

教授 魏 范研、助教 小川 亜希子

TEL: 022-717-8562

E-mail: fanyan.wei.d3*tohoku.ac.jp,
akiko.ogawa.e5*tohoku.ac.jp

九州大学大学院薬学研究院

教授 西田基宏

TEL: 092-642-6556

E-mail: nishida*phar.kyushu-u.ac.jp

国立医薬品食品衛生研究所

薬理部長 諫田泰成

TEL: 044-270-6640

E-mail: kanda*nihs.go.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所 広報情報室

TEL: 022-717-8443

E-mail: ida-pr-office*grp.tohoku.ac.jp

九州大学 広報課

TEL: 092-802-2130

E-mail: koho*jimu.kyushu-u.ac.jp

国立医薬品食品衛生研究所

業務課業務係 加藤 雄一郎

TEL: 044-270-6600

E-mail: gyoumukakari*nihs.go.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL: 03-5214-8404

E-mail: jstkoho*jst.go.jp

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構 創発的研究推進部

内山 浩幹

TEL: 03-5214-7276

E-mail: souhatsu-inquiry*jst.go.jp

(*を@に置き換えてください)