

## 研究題目 統合的ストレス応答制御による新型コロナウイルス感染症治療

### 法の開発

#### 研究組織

研究代表者：松岡佐保子（国立感染症研究所）

共同研究者：親泊政一（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：池辺詠美（国立感染症研究所）

#### 【1】研究の概要

##### [1-1] 本研究の目的・概要

2019年12月中国武漢市にて確認され、2020年3月にはパンデミックとなった新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、2022年3月現在未だ収束せず、効果的な新しい治療薬が切望されている。我々はコロナウイルス感染による統合的ストレス応答(Integrated Stress Response, ISR)の変調は宿主ベースの治療標的となりうるのではないかと考え、ISR経路に作用する様々な化合物を新規新型コロナウイルス治療薬候補として評価検討し、抗ウイルス活性を示す化合物については、その薬理機序について解明を目指すこととした。

##### [1-2] 研究の方法・経過

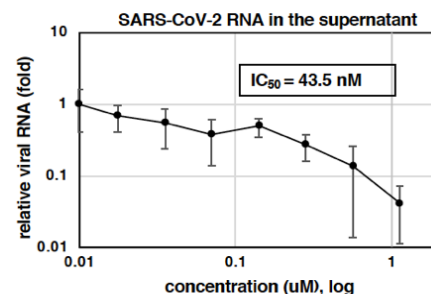
これまでに低分子化合物ライブラリーから見出したISR経路に作用する様々な化合物について、抗SARS-CoV-2効果を、SARS-CoV-2感染VeroE6/TMPRSS2細胞株を用いた抗ウイルス活性評価系を用いて検討する。効果が認められた化合物については、その薬効薬理作用をSARS-CoV-2を感染させたヒト細胞株等を用いて、抗ウイルス活性(SI, CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub>)、薬剤の作用点などを解析する。さらに治療標的分子を欠失した感染細胞株を製し、その抗ウイルス活性の変動等を解析し、作用機序を検討する。

#### 【2】研究成果

##### [2-1] 本共同研究で明らかになった研究成果

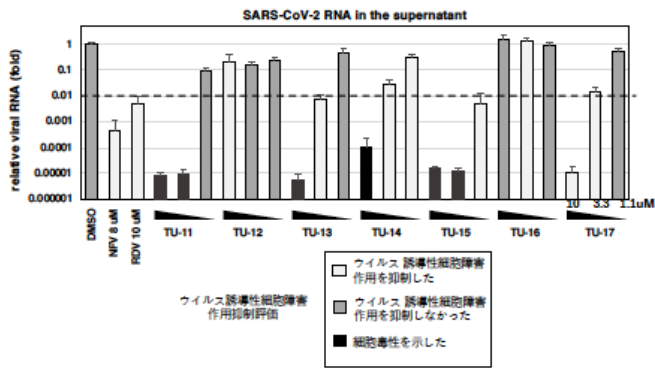
低分子化合物ライブラリーから過去に見出したISR経路に作用する様々な化合物について、我々が確立したSARS-CoV-2感染VeroE6/TMPRSS2細胞株を用いた抗ウイルス活性評価系にて検討

した。様々なストレス負荷に対し細胞を定常状態へと回復し保護しようと働くISR機構において、メインエフェクターとして働く転写因子ATF4(Activating transcription factor 4)を誘導する作用を持つ化合物TU-Aがin vitroでの強力な抗ウイルス活性(IC<sub>50</sub>=43.5nM)を示すことを見出した(図1)。



(図1) 化合物TU-Aの抗SARS-CoV-2活性

そこでドラッグリポジショニングの観点から、既存薬ライブラリーよりATF4活性化作用を示す化合物7種(TU-11~TU-17)を選択し抗SARS-CoV-2活性を検討したところ、その多くが抗ウイルス活性を示し、ATF4活性化は新型コロナウイルス感染症の新規治療標的になりうると考えられた(図2)。特にTU-17は、3.3μMの濃度でSARS-CoV-2誘導性細胞障害作用を抑制し、10μMで細胞内ウイルスRNAを0.001%まで低下させ、Nelfinavir(NFV)やRemdesivir(RDV)等の既に治療薬候補として報告されている化合物と比較して、より強力な抗ウイルス活性細胞内SARS-CoV-2 RNA量の減少)を示しており、有力な新規治療薬候補と考えられた。



(図2) ATF活性化作用を有する低分子化合物の抗SARS-CoV-2活性評価 (SARS-CoV-2 RNA量に対する各化合物の効果)

転写因子 ATF4 の抗ウイルス作用メカニズムを検討するために、ATF4 欠失 VeroE6/TMPRSS2 細胞株を作製した。現在この細胞株による薬効の変動について解析を進めている。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本共同研究によって、ISR のマスターレギュレーターである転写因子 ATF4 の誘導が COVID-19 の治療標的となりうることを新規に見出した。今後は、ATF4 の活性化作用を持つ化合物について COVID-19 治療薬としての実用化とともに、その薬効薬理機序の解明を目指す。

### 【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

なし。

[3-2]学会発表

なし。

[3-3]成果資料等

なし。

### 【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

ATF4 誘導作用を持つ低分子化合物の中でも特に強力な抗 SARS-CoV-2 作用を示した化合物 TU-A、TU-17 について、ウイルス感染動物モデルを用いた in vivo での抗ウイルス活性を検討する。