



2021年4月7日

理化学研究所
京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
長崎大学感染症共同研究拠点/熱帯医学研究所
株式会社 ID ファーマ

RNA ウイルスの感染を阻害する既存薬の同定

—複数の異なる RNA ウイルスに対して宿主細胞の感受性を下げることにより

感染を抑制する薬剤—

ポイント

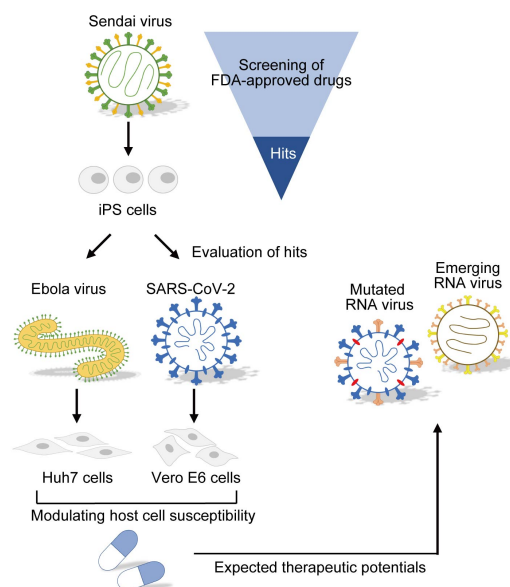
- RNA ウイルスには、局所的なアウトブレイク¹⁾や世界的なパンデミック²⁾を引き起こすものが多くある。
- RNA ウイルスは変異しやすいため、流行を繰り返す。
- 複数の異なる RNA ウイルスに共通して、抗ウイルス作用を有する薬剤があれば、新たに出現した RNA ウイルス感染症に対しても有益である可能性がある。
- 本研究では、ヒト iPS 細胞と RNA ウイルスの一種であるセンダイウイルスを用いた感染症モデルを構築し、抗 RNA ウイルス活性を呈する既存薬のスクリーニングを行った。
- Huh7 細胞³⁾におけるエボラウイルス、Vero E6 細胞⁴⁾における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対して、選抜されたヒット化合物の抗ウイルス効果を評価した。
- 複数の異なる RNA ウイルスと宿主細胞の組み合わせに対して、宿主細胞の感受性を調節し、抗ウイルス作用を示す薬を同定した。

1. 要旨

今村恵子 (理化学研究所バイオリソース研究センター (BRC) iPS 創薬基盤開発チーム 客員研究員、京都大学 CiRA 増殖分化機構研究部門特定拠点講師)、櫻井康晃 (長崎大学熱帯医学研究所/感染症共同研究拠点 (兼任) 助教)、川口実太郎 (株式会社 ID ファーマ 営業推進室長)、安田二郎 (長崎大学感染症共同研究拠点/熱帯医学研究所 (兼任) 教授)、井上治久 (京都大学 CiRA 増殖分化機構研究部門教授、理化学研究所 BRC iPS 創薬基盤開発チームチームリーダー) らの研究グループは、ヒト iPS 細胞と RNA ウイルスの一種であるセンダイウイルスを用いて感染症モデルを構築し、抗 RNA ウイルス活性を呈する既存薬のスクリーニングを行いました。選抜されたヒット化合物について、Huh7 細胞におけるエボラウイルス、Vero E6 細胞における新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する抗ウイルス効果を評価しました。

Raloxifene を含む選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) は、エボラウイルスと SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を示しました。また、PPAR γ アゴニストである Pioglitazone も SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を示し、Raloxifene と Pioglitazone は、Vero E6 細胞において相乗的な抗ウイルス作用を示すことが分かりました。さらに、SERM が SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入ステップを阻害することを明らかにしました。以上から、これらの既存薬は RNA ウイルスに対する宿主細胞の感受性を調節し、抗ウイルス作用を示すことが明らかとなりました。

この研究成果は 2021 年 4 月 7 日午前 0 時 (日本時間) 欧州科学誌「FEBS Open Bio」でオンライン公開されました。



2. 研究の背景

SARS-CoV-2 はヒトからヒトへの高い感染力のためにパンデミックを引き起こし、公衆衛生上の脅威となっています。RNA ウイルスには新興・再興感染症の原因となるものが多く、RNA ウイルス関連疾患の治療薬を見つけることは非常に重要です。RNA ウイルスは、高い変異率を有し、異なる種類の RNA ウイルスは多様な形態と遺伝子構成を示し、ウイルス間での多様性を有しています。各ウイルスに対する特異的な治療法やワクチンが開発されていますが、複数の RNA ウイルスに共通して抗ウイルス作用を持つ薬剤があれば、新たに出現した RNA ウイルス感染症に対しても有益である可能性があると考えられます。

3. 研究結果

本研究では、ヒト iPS 細胞を用いて、センダイウイルスが発現する EGFP (enhanced green fluorescent protein) を検出することによってウイルスの感染力を測定する化合物スクリーニング系を構築し、センダイウイルスの感染性を抑制する既存薬のスクリーニングを行いました (図 1)。

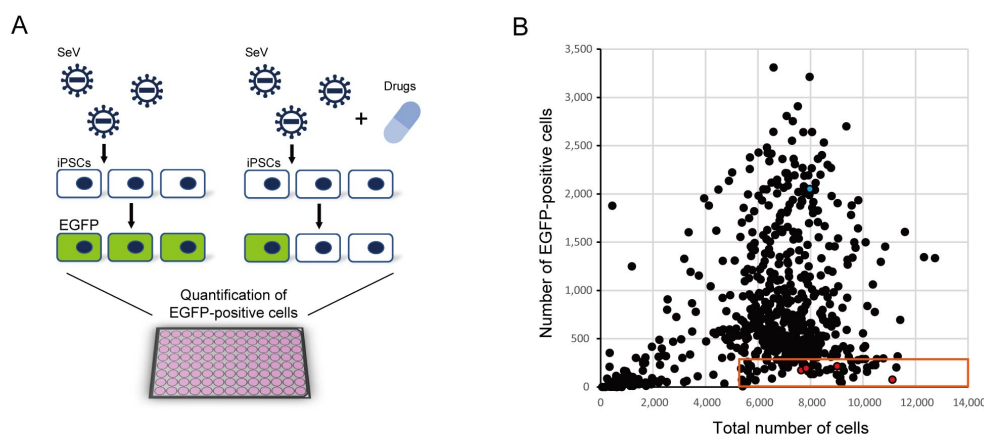


図 1. ヒト iPS 細胞とセンダイウイルスを用いた化合物スクリーニング

- 化合物スクリーニングの概略。
- 化合物スクリーニングの結果。EGFP 発現細胞数を減少させる薬を抽出した。赤丸; 抽出したヒット化合物。青丸; コントロール (DMSO)。

ヒットした薬剤の中から、心血管循環や中枢神経系への影響が少ない薬剤を選択し、Huh7 細胞を用いてエボラウイルスに対する抗ウイルス効果を、Vero E6 細胞を用いて SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス効果を評価しました。結果として、Raloxifene を含む選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) は、エボラウイルスと SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を示しました。また、PPAR γ アゴニストである Pioglitazone は、SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を示しました。さらに、Raloxifene と Pioglitazone は、Vero E6 細胞において、SARS-CoV-2 に対して相乗的な抗ウイルス作用を示すことが分かりました。

最後に、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を有する疑似型水疱性口内炎ウイルス (VSV) を用いて、SERM が SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入も阻害するかどうかを検討しました。SERM である Raloxifene、Toremifene、Clomifene は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質 (S) を持つ疑似型 VSV の感染を阻害しましたが、VSV 糖タンパク質を持つ VSV ではその効果は認められませんでした。このことから、SERM が SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入ステップを阻害することが分かりました (図 2)。

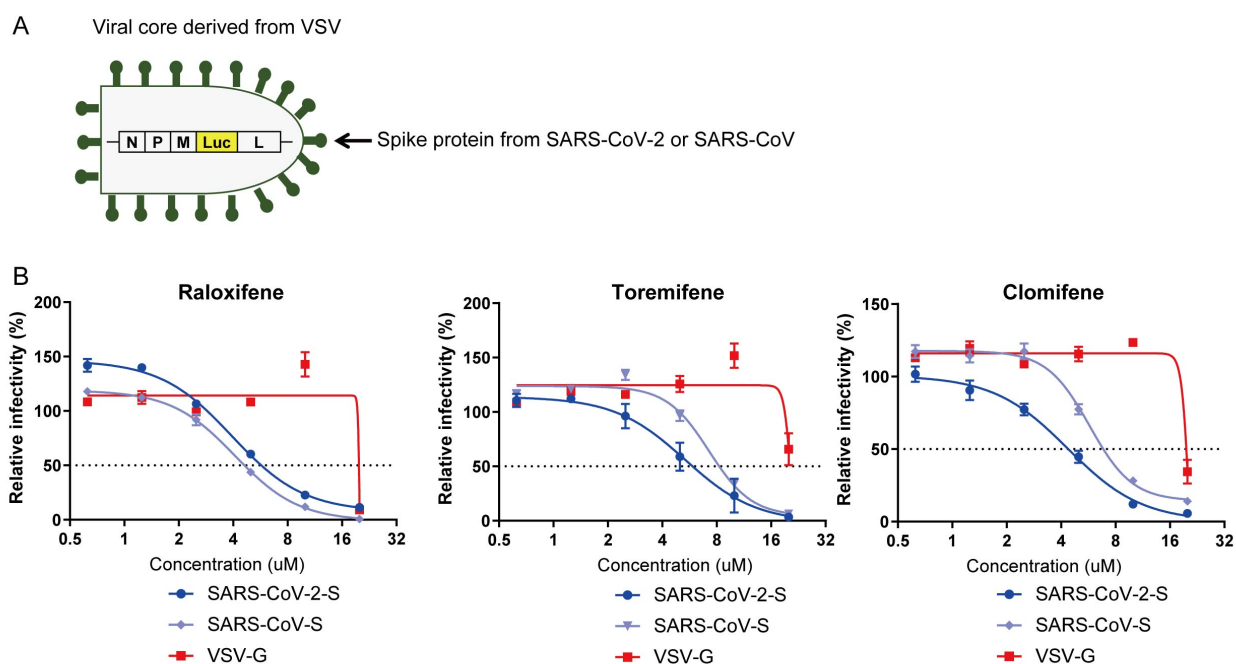


図 2. SARS-CoV-2 の宿主細胞への侵入抑制効果

- A. SARS-CoV-2 スパイクタンパク質を有する疑似型水疱性口内炎ウイルス (VSV) の模式図。
 B. Raloxifene、Toremifene、Clomifene は SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を持つ疑似型 VSV の感染を阻害した。一方、VSV 糖タンパク質 (G) を持つ VSV ではその効果を認めなかった。

4. まとめ

ヒト iPS 細胞とセンダイウイルスを用いた化合物スクリーニングを実施し、さらにエボラウイルス、SARS-CoV-2 に対する評価を行うことによって、複数の異なるウイルスと宿主細胞の組み合わせにおいて、RNA ウイルスに対する宿主細胞の感受性を調節し、抗ウイルス効果を持つ既存薬を同定しました。これらの薬は、今後出現する新たな RNA ウイルス感染症に対しても治療効果を発揮する可能性があり、複数のモデルで慎重に有効性とそのメカニズムを明らかにすることにより、臨床への応用が促進されることが期待されます。

5. 論文名と著者

○ 論文名

“iPSC screening for drug repurposing identifies anti-RNA virus agents modulating host cell susceptibility”

○ ジャーナル名

FEBS Open Bio

○ 著者

Keiko Imamura^{1)2)3)#}, Yasuteru Sakurai^{4)5)#}, Takako Enami¹⁾³⁾, Ran Shibukawa¹⁾²⁾, Yohei Nishi¹⁾, Akira Ohta¹⁾, Tsugumine Shu⁶⁾, Jitsutaro Kawaguchi⁶⁾, Sayaka Okada⁴⁾, Thomas Hoenen⁷⁾, Jiro Yasuda^{4)5)*}, Haruhisa Inoue^{1)2)3)*}

○ 著者の所属機関

1) Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto, Japan

2) iPSC-Based Drug Discovery and Development Team, RIKEN BioResource Research Center (BRC), Kyoto, Japan

3) Medical-risk Avoidance based on iPS Cells Team, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project (AIP), Kyoto, Japan

4) Department of Emerging Infectious Diseases, Institute of Tropical Medicine (NEKKEN), Nagasaki University, Nagasaki, Japan

5) National Research Center for the Control and Prevention of Infectious Diseases (CCPID), Nagasaki University, Nagasaki, Japan

6) R&D Center, ID Pharma Co., Ltd., Tsukuba, Japan

7) Institute of Molecular Virology and Cell Biology, Friedrich-Loeffler-Institut, 17493 Greifswald-Insel Riems, Germany

Equal contribution, *Corresponding author

6. 本研究への支援

本研究は、下記機関より支援を受けて実施されました。

- COVID-19 Private Fund (to the Shinya Yamanaka laboratory, CiRA, Kyoto University)
- AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム (iPS 細胞研究中核拠点)
- AMED 新興・再興感染症研究基盤創生事業 (海外拠点研究領域) (JP20wm0125006)
- AMED 感染症実用化研究事業 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 (JP20fk0108114h)

7. 用語説明

1) アウトブレイク

一定期間内に特定の場所において、特定の微生物や薬剤耐性菌による感染症の患者が基準となる症例数を超えて発生した状態。

2) パンデミック

感染症が世界的に大流行する状態。

3) Huh7 細胞

高分化型ヒト肝癌由来細胞株。

4) Vero E6 細胞

アフリカミドリザルの正常腎臓由来細胞株。

本件担当： 京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)
研究支援部門 国際広報室
和田濱、三宅
TEL: 075-366-7005
FAX: 075-366-7034
Email: cira-pr@cira.kyoto-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当
E-mail : ex-press@riken.jp

長崎大学 広報戦略本部
E-Mail : kouhou@ml.nagasaki-u.ac.jp
取材申込 : <https://www.nagasaki-u-kouhou.jp/kouhou/form/>

株式会社 ID ファーマ
アイロムグループ社長室 広報担当
TEL: 03-3264-3148
E-mail : web-info@iromgroup.co.jp