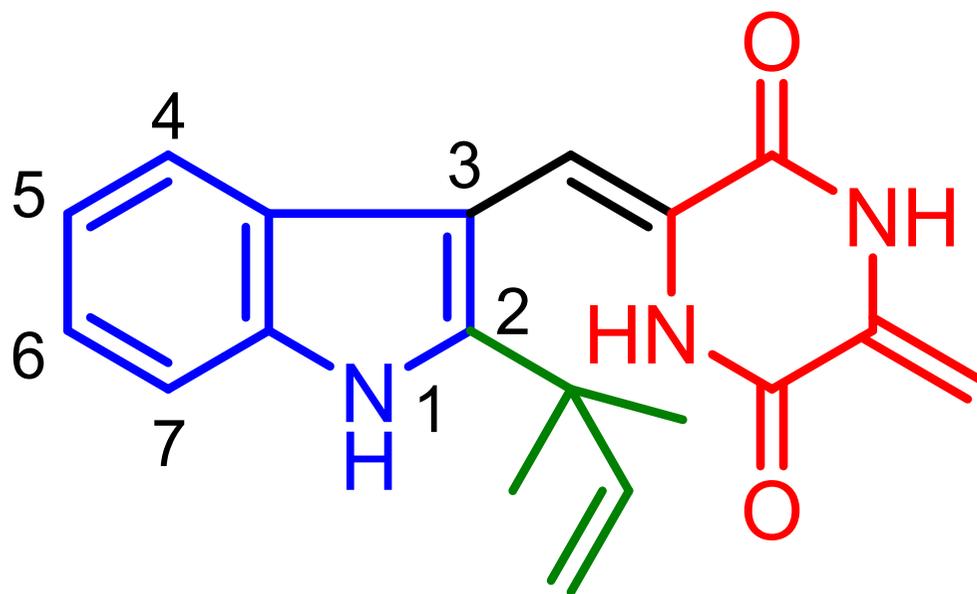


# 一本鎖(+)<sub>2</sub>鎖RNAウイルスへ 抗ウイルス活性を有する化合物

東京理科大学 理工学部 応用生物科学科  
教授 倉持 幸司

2021 年 10 月 7 日

# 研究シリーズ Neo B に関して



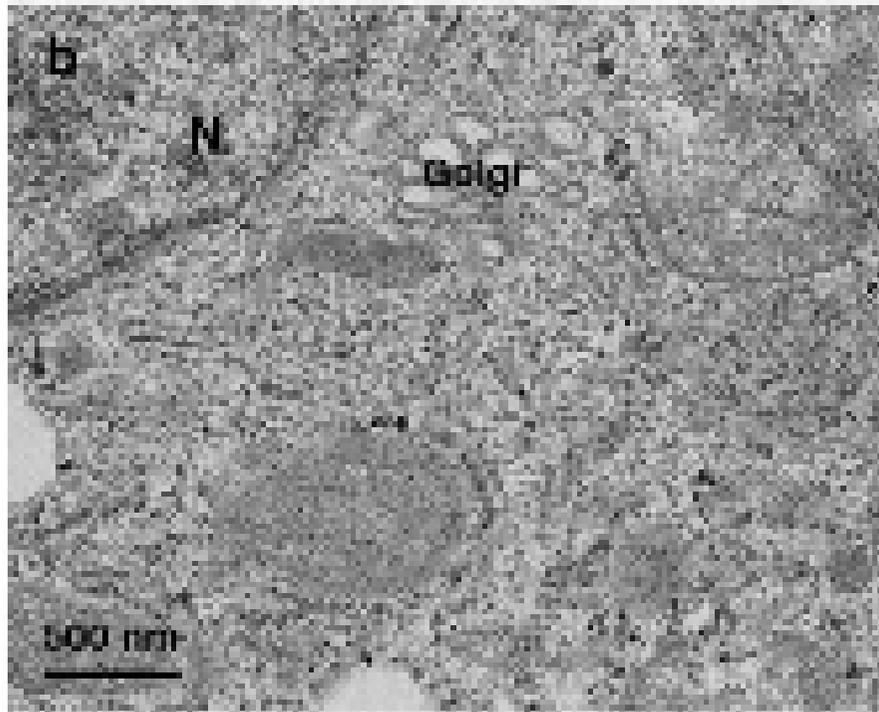
Neoechinulin B (Neo B)

- *Aspergillus amstelodami* などから単離
- 構造上の特徴  
 インドール  
 +  
 ジケトピペラジン  
 +  
 リバースプレニル基

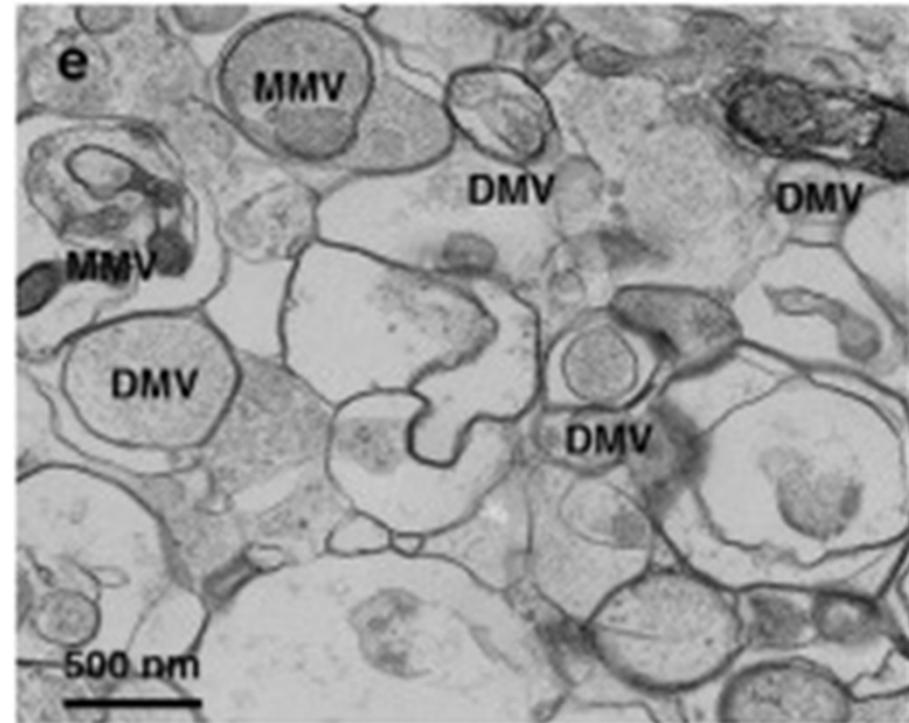
肝臓 X 受容体 (LXR) アンタゴニストとして  
 抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 活性を示す。

# Neo B の抗 HCV 活性

## 正常肝細胞



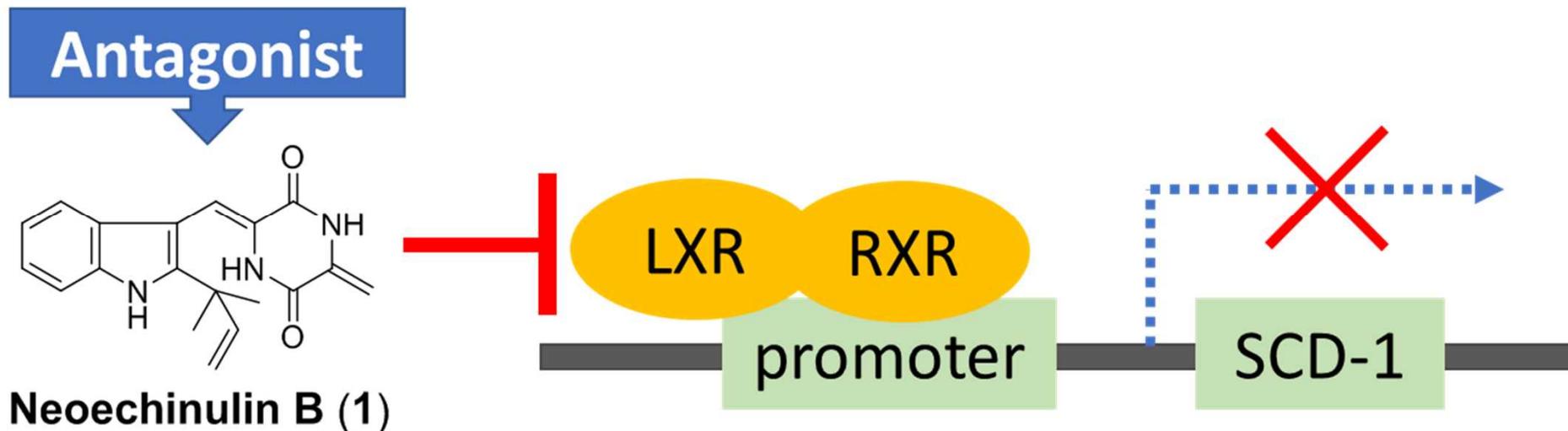
## HCV 感染肝細胞



DMV ... double-membrane vesicles

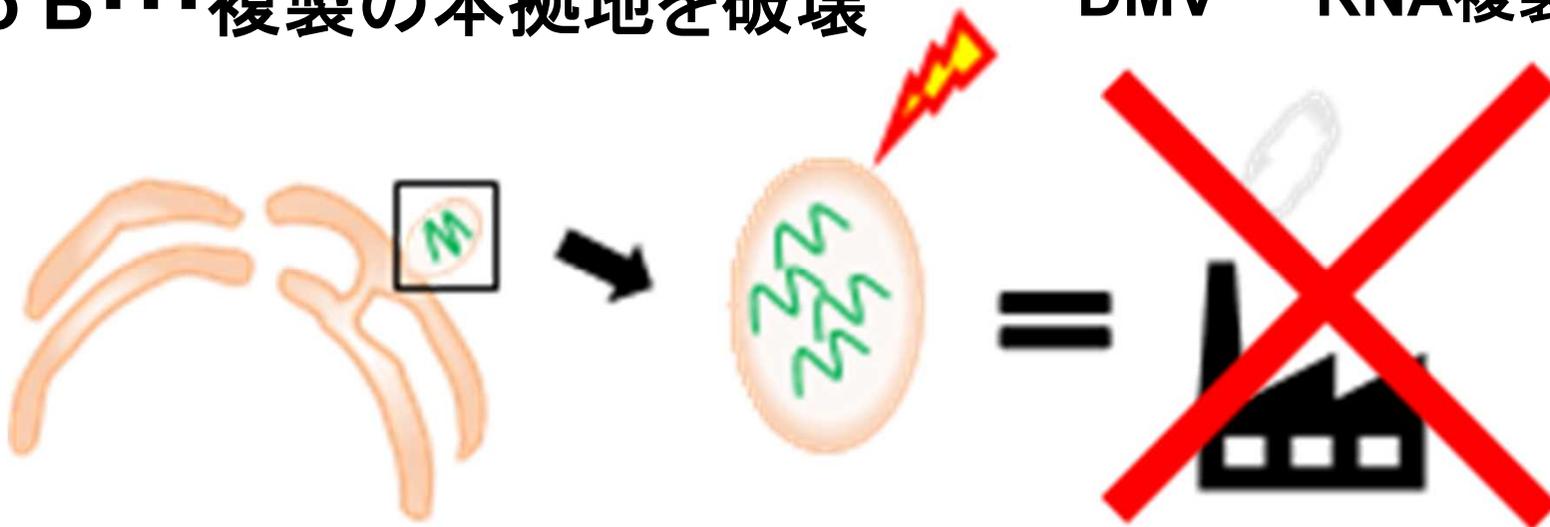
**HCV 感染細胞...**  
**細胞内で脂質の蓄積が観察される。**

# Neo B の作用発現機構



Neo B・・・複製の本拠地を破壊

DMV・・・RNA複製工場



転写因子 LXR を阻害し、小胞体(ER)の膜流動性を変化させる。その結果、ウイルスの複製拠点である二重膜ベシクル(DMV)の形成が阻害され、ウイルスが複製しにくくなる。

# 肝臓 X 受容体 (LXR) について

活性向上

肝臓 X 受容体 (LXR) ...

脂質代謝に関わるタンパク質の  
転写調節を行う核内受容体



# SCD-1 について

活性向上

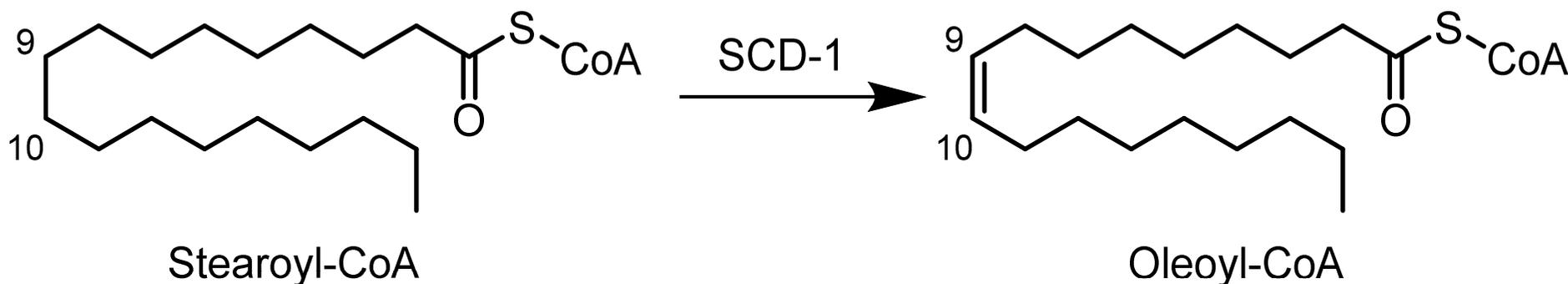
肝臓 X 受容体 (LXR) ...

脂質代謝に関わるタンパク質の  
転写調節を行う核内受容体



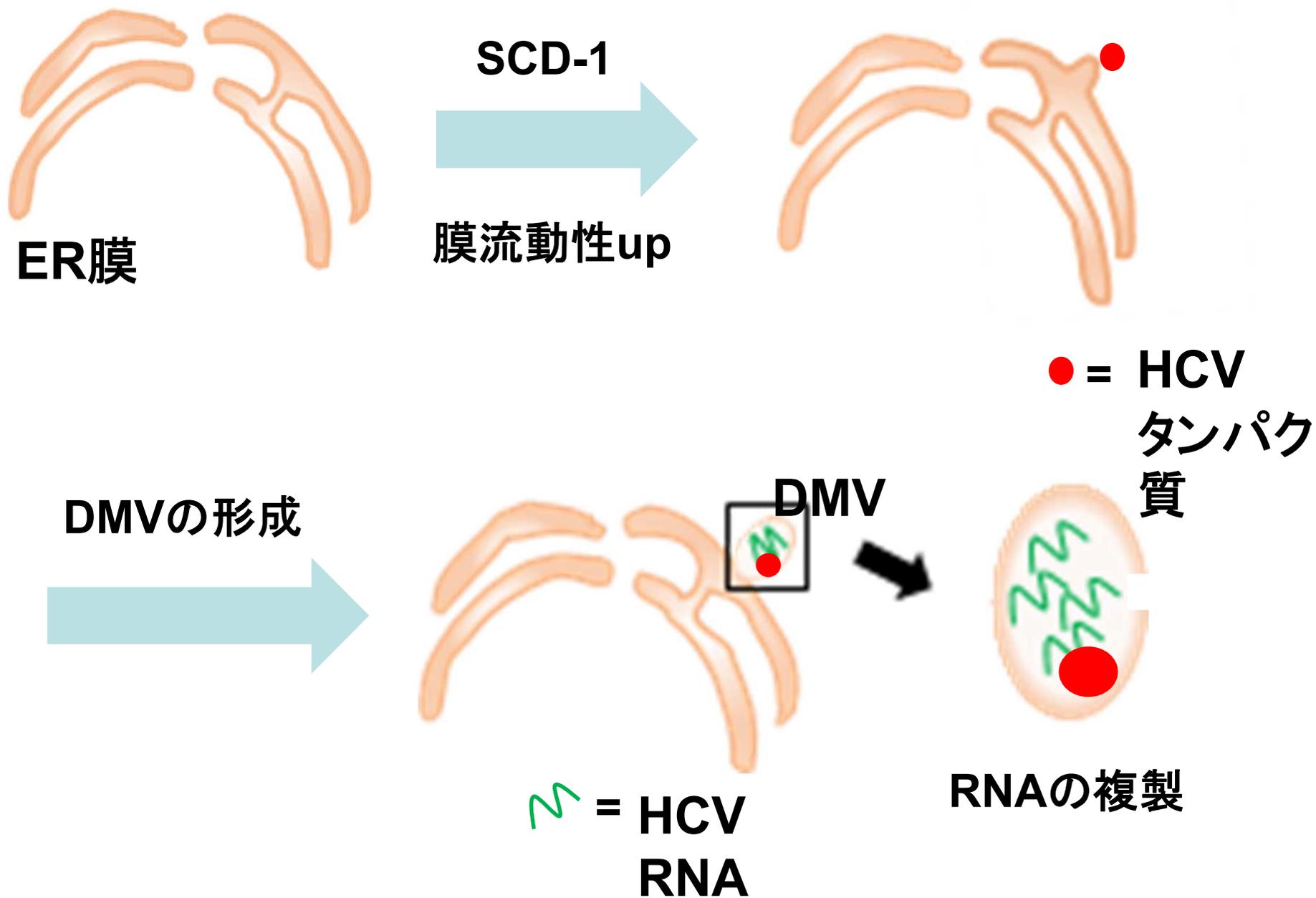
発現量の増加

**SCD-1** (stearoyl-CoA desaturase 1)



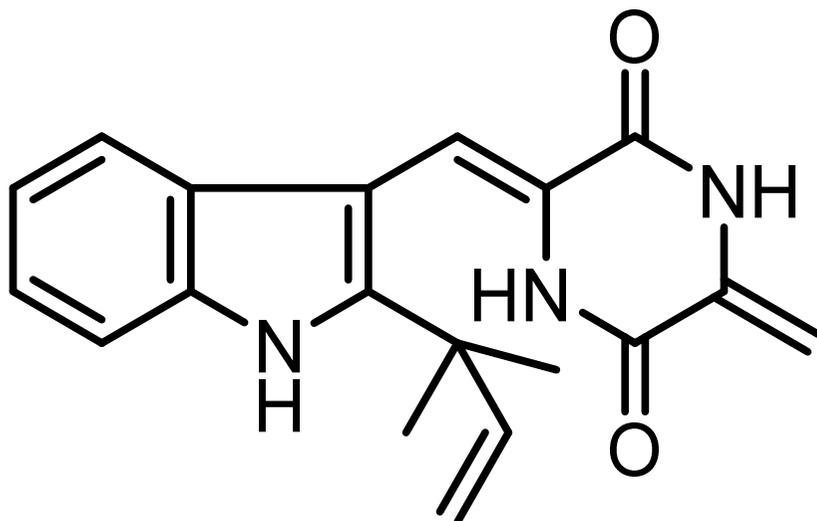
ER膜の流動性上昇に寄与

# ER 膜の流動性とウイルス増殖

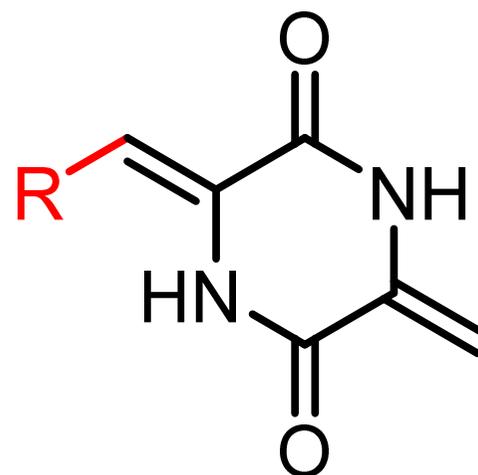


# 研究目的

- Neo B 及びその誘導体の合成経路を確立

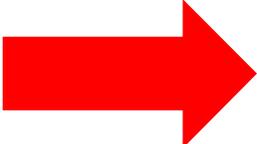


Neo B



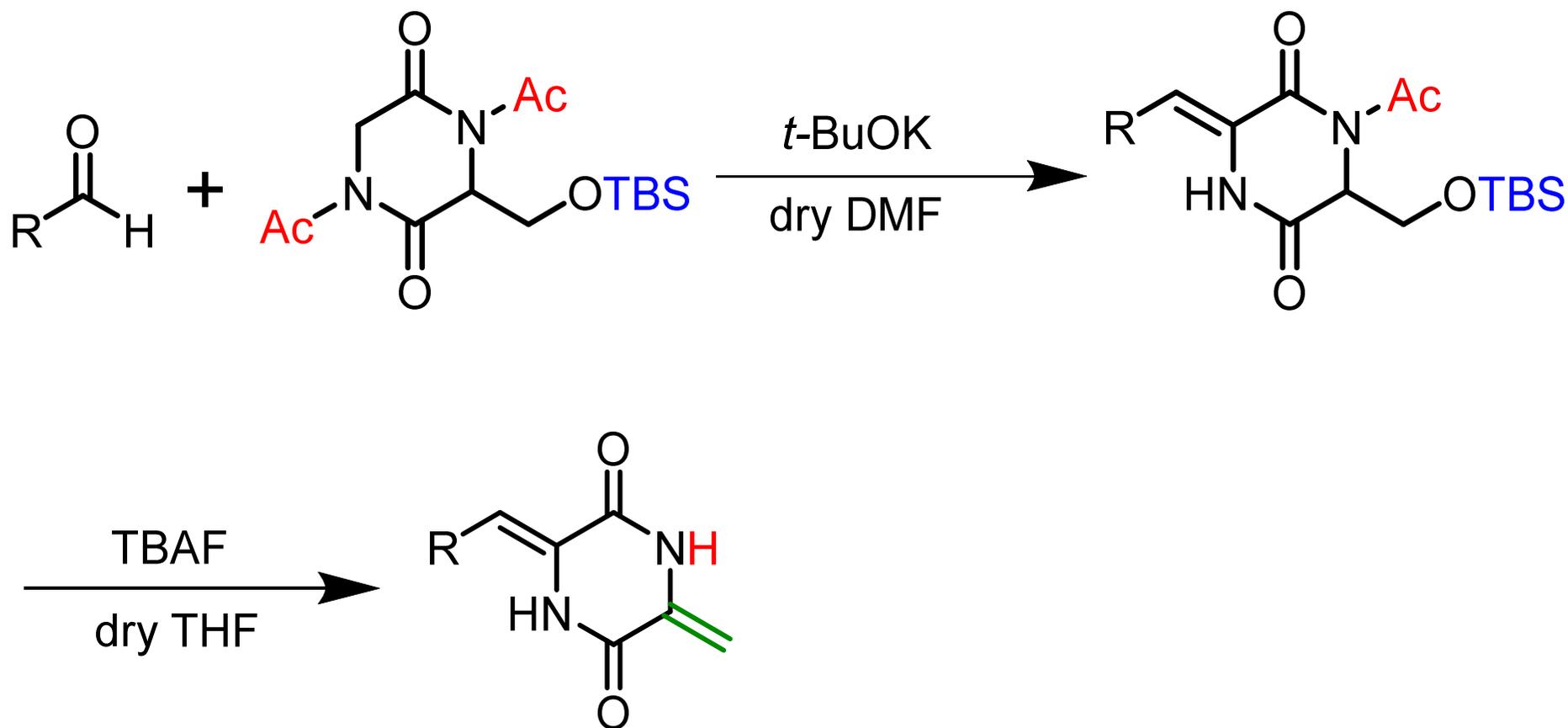
Neo B analogs

- 合成した化合物の抗 HCV 活性の評価

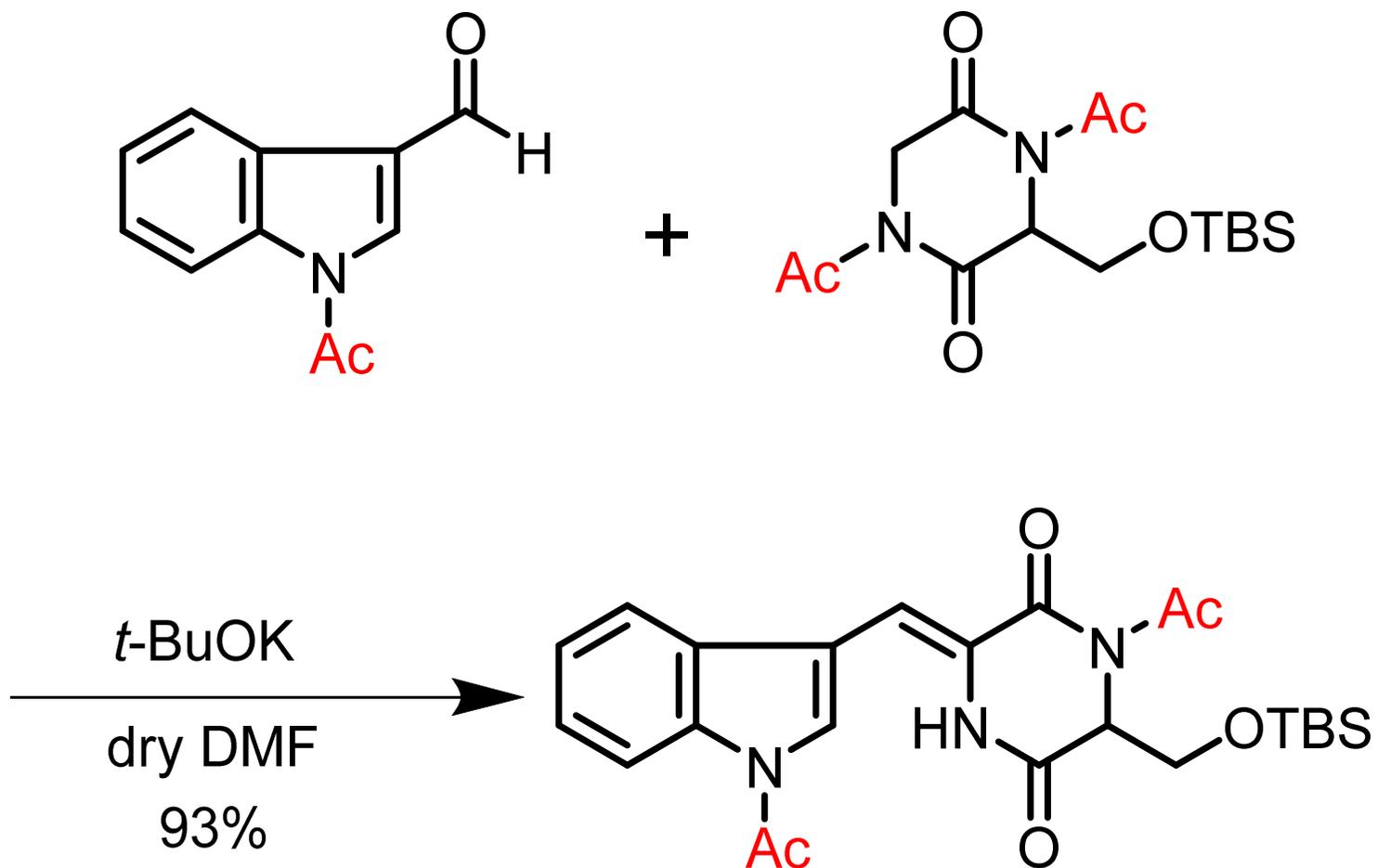
 より強い活性を示す化合物を見出す。

# 合成 まとめ

新たな合成経路を開発し、Neo Bと16種の誘導体の合成を達成した

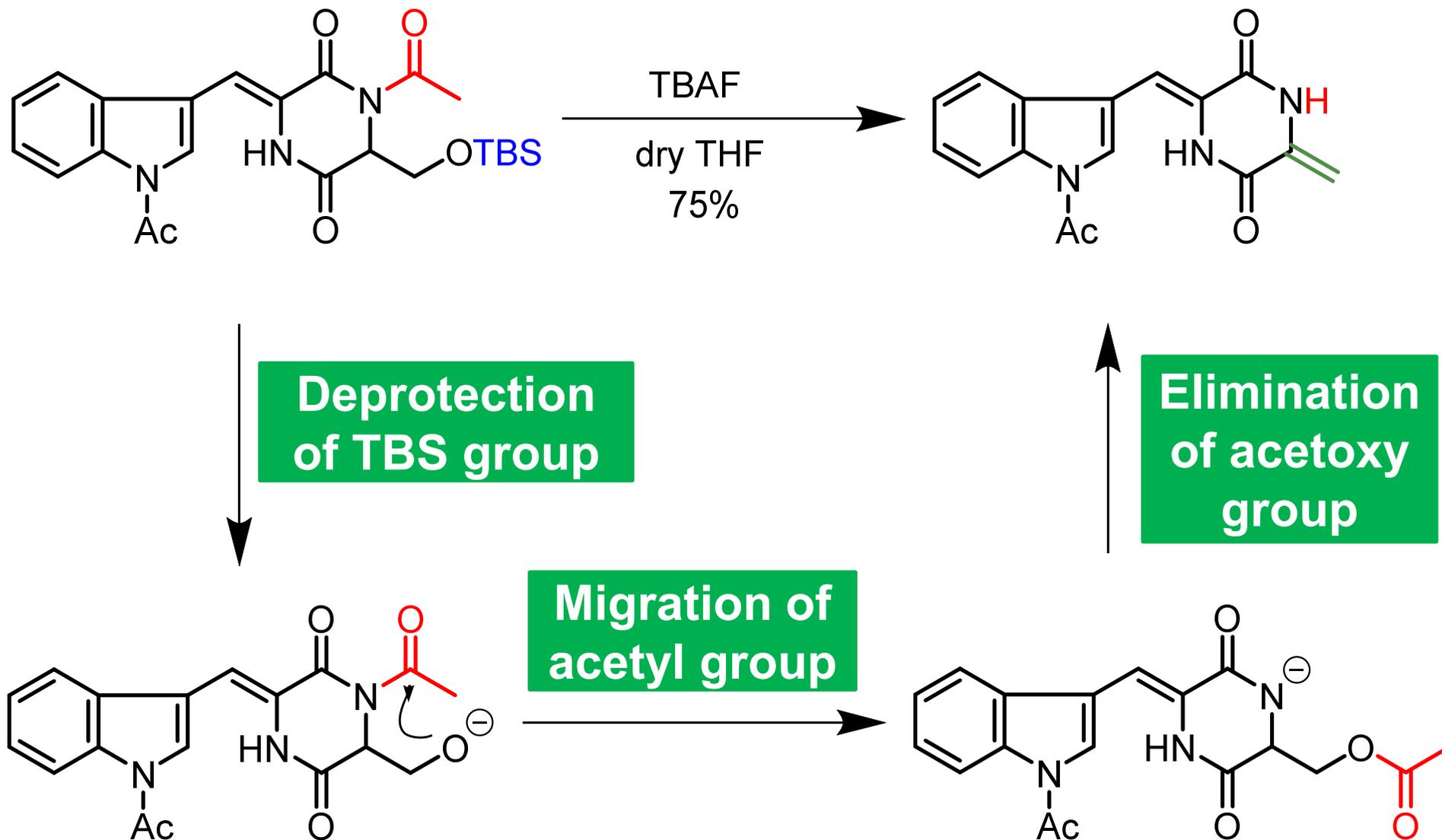


# 合成例(1)

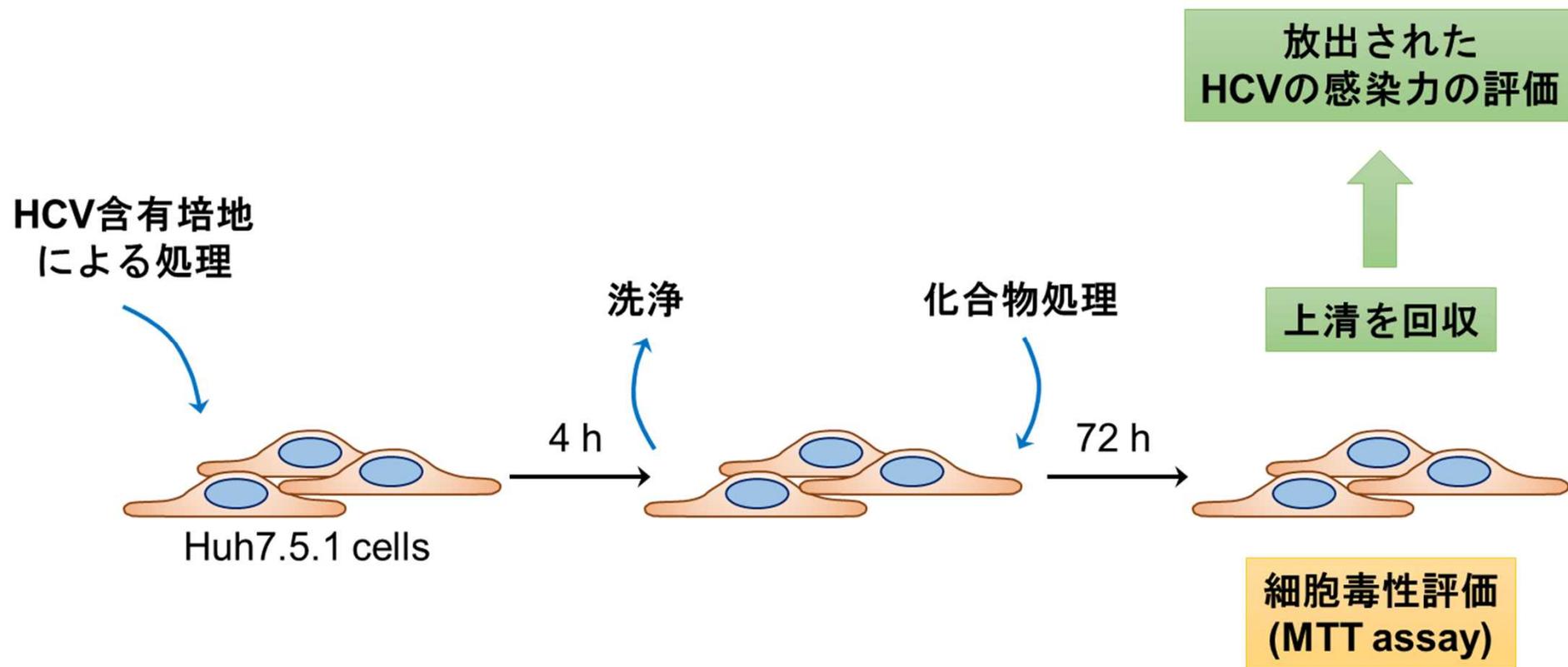


所望の化合物であるカップリング体を得た。

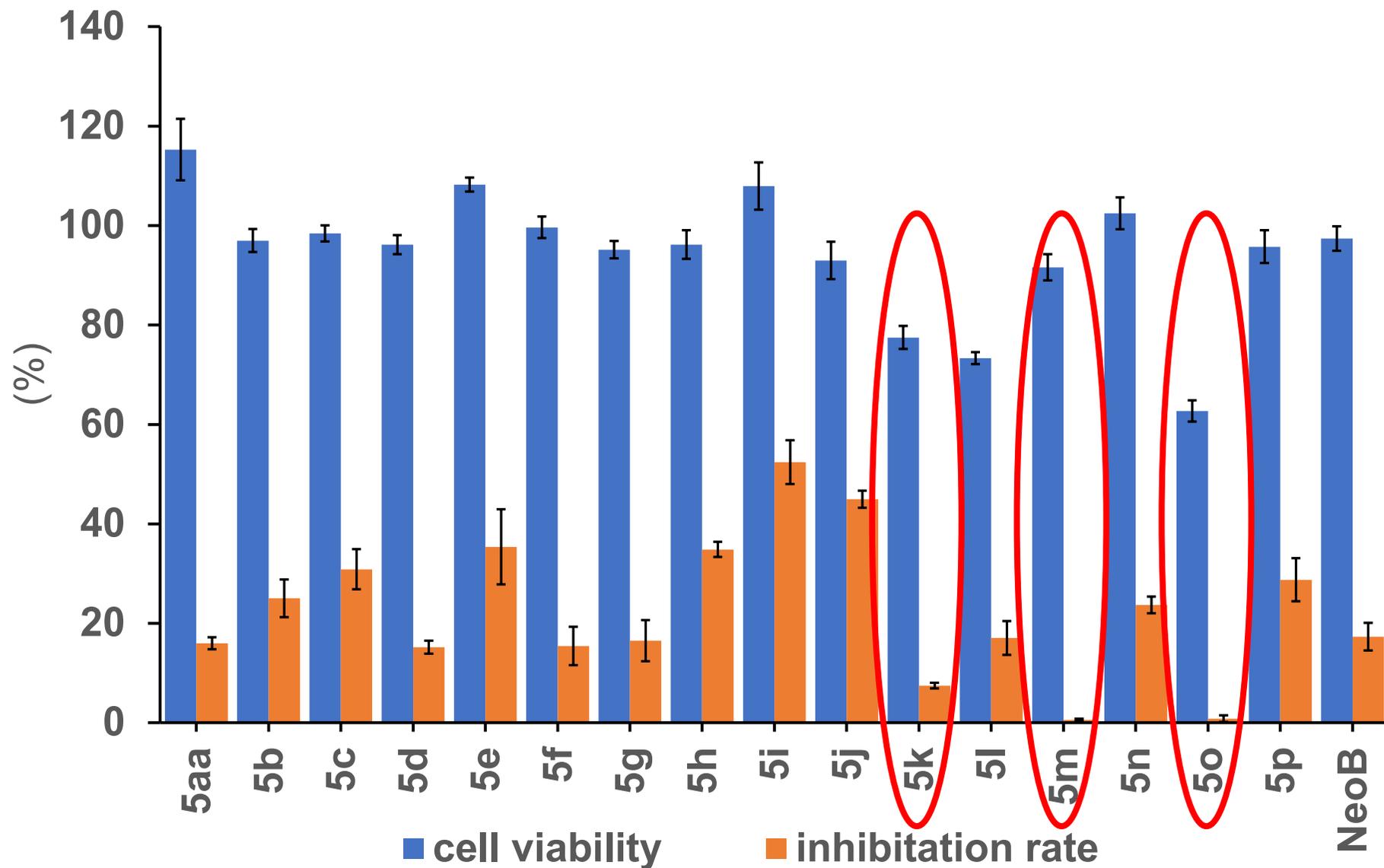
# 合成例(2)



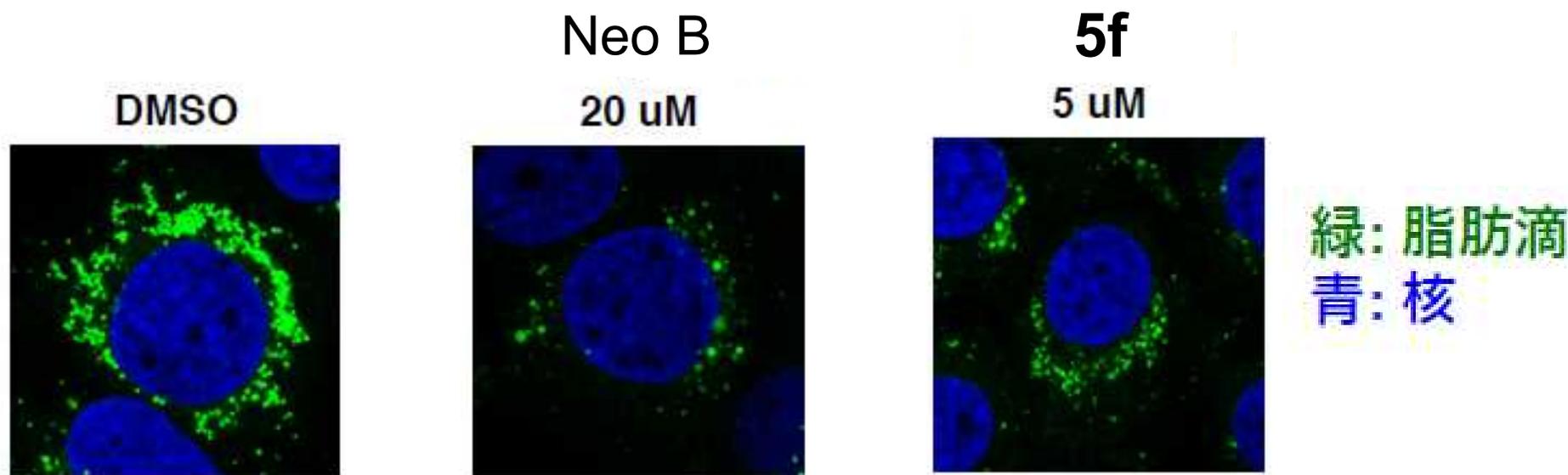
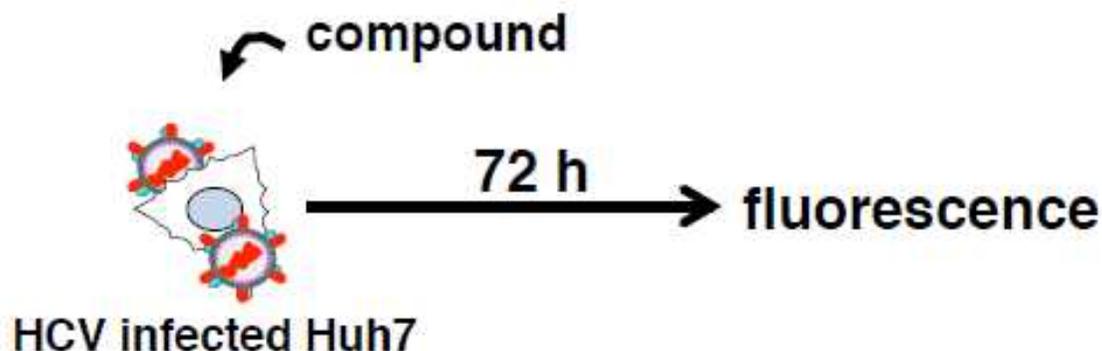
# 抗 C 型肝炎ウイルス (HCV) 活性



# 抗 HCV 活性

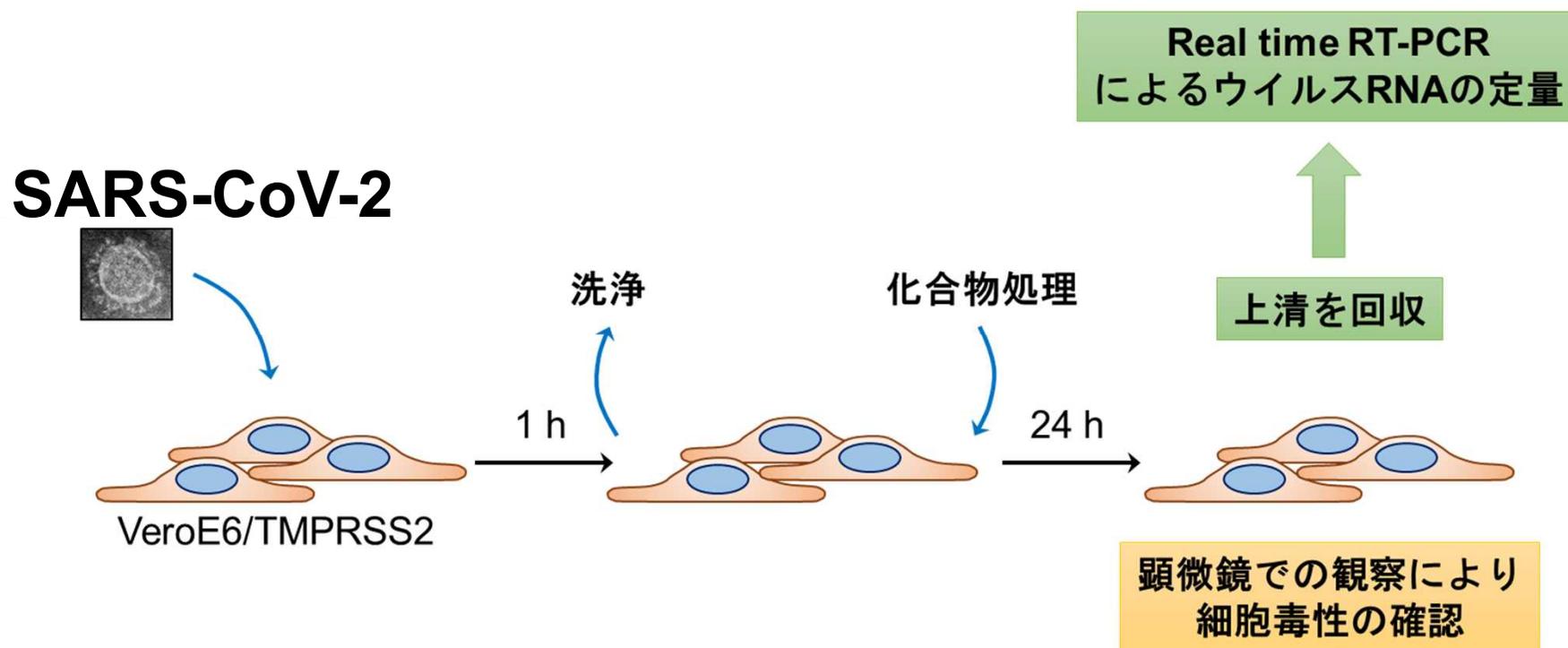


# 脂肪滴産生抑制活性

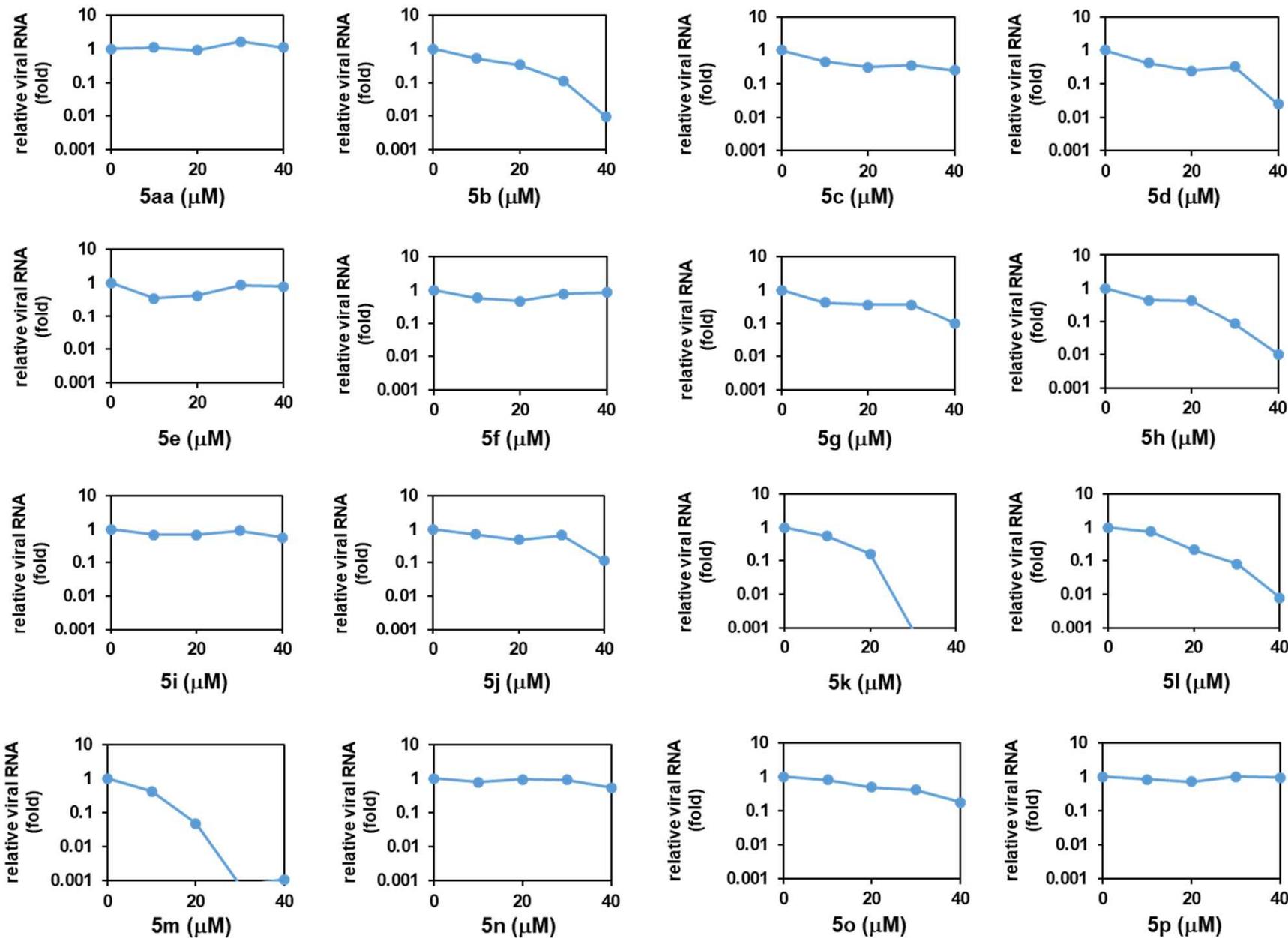


肝細胞内の脂肪産生を抑制することから非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) にも有効である可能性が示唆された

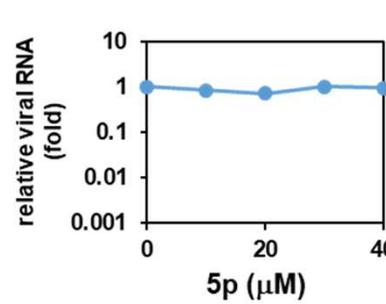
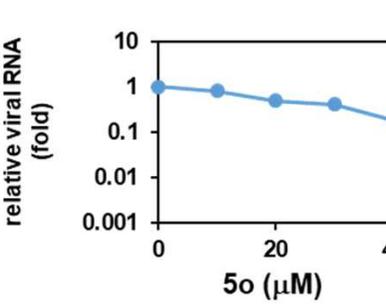
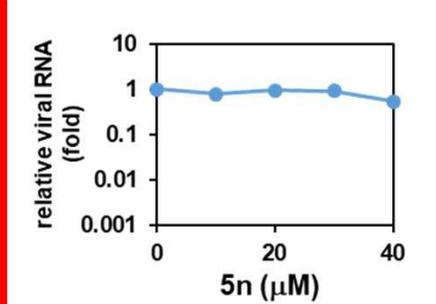
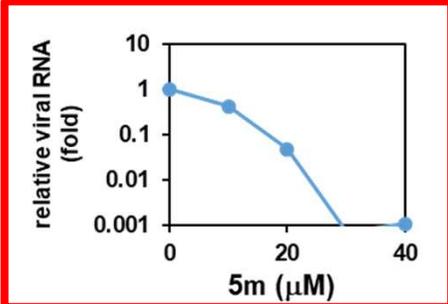
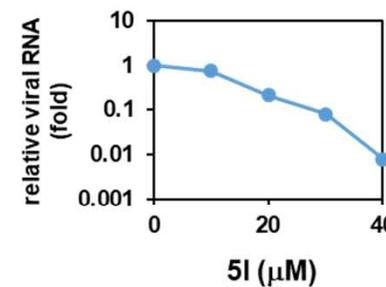
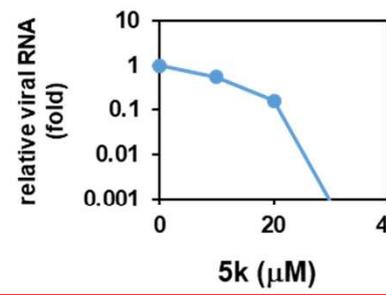
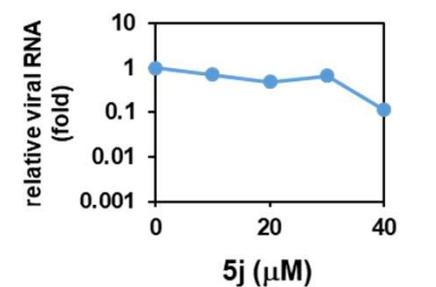
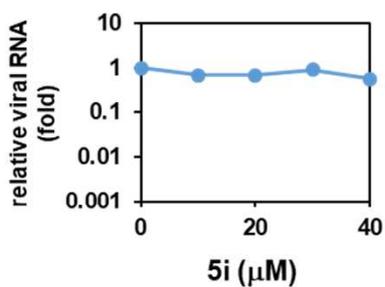
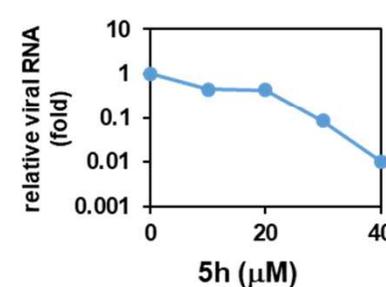
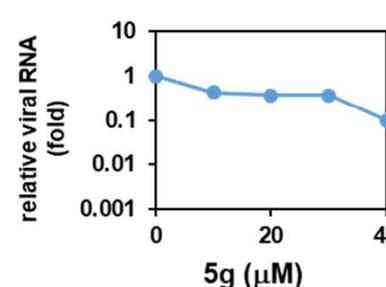
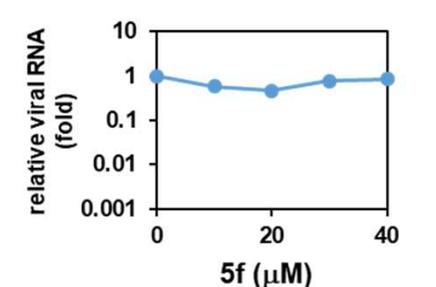
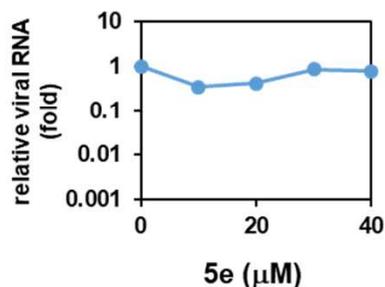
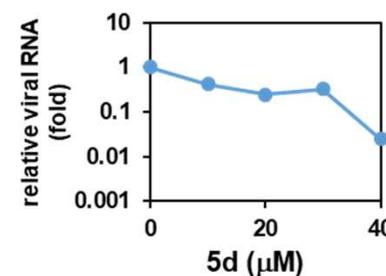
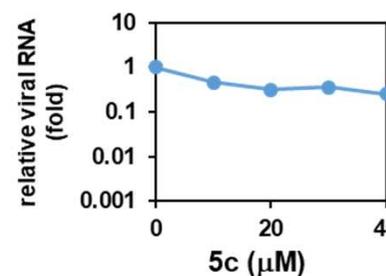
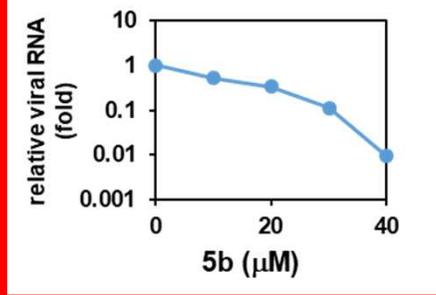
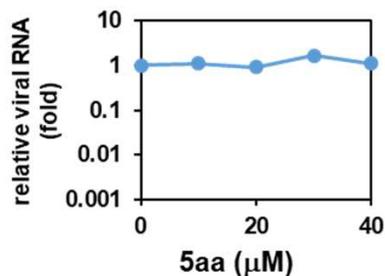
# 抗SARS-CoV-2活性の評価方法へ



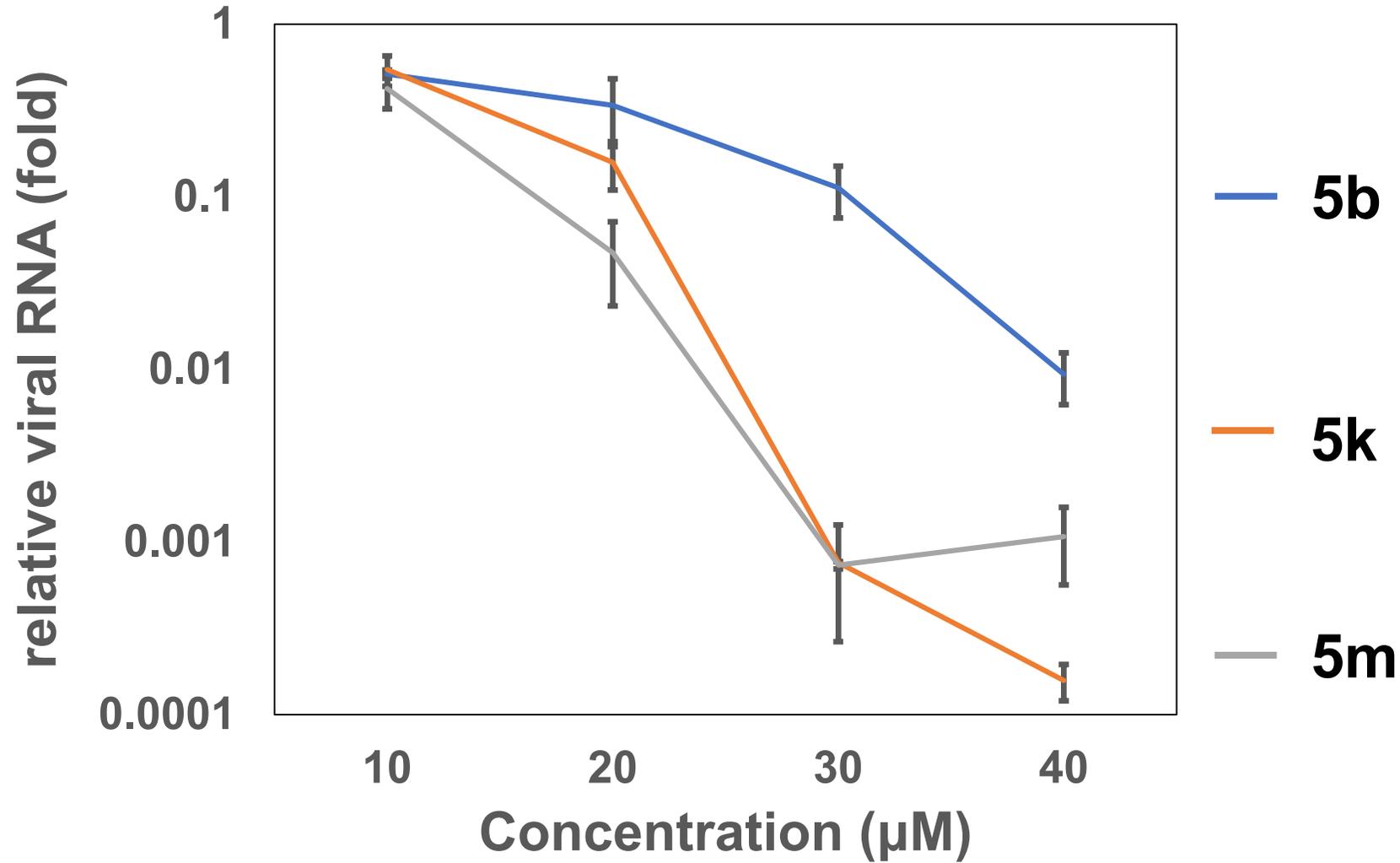
# 抗 SARS-CoV-2 活性



# 抗 SARS-CoV-2 活性

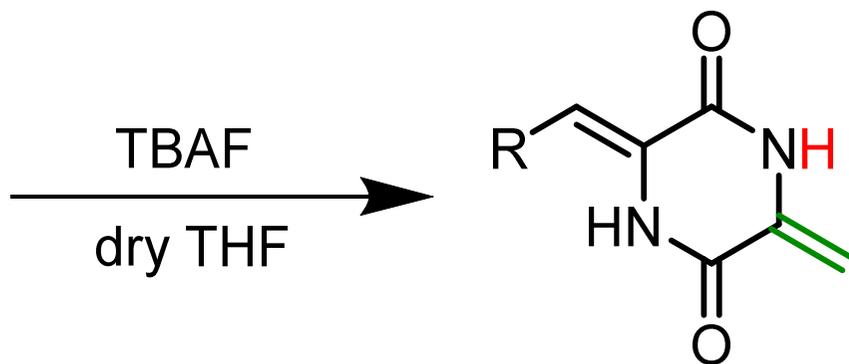
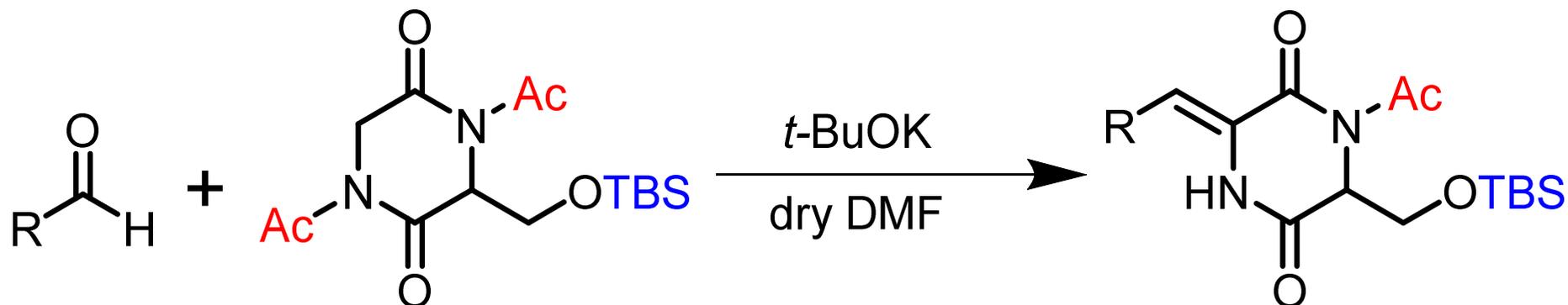


# 抗 SARS-CoV-2 活性の構造活性相関



# まとめ

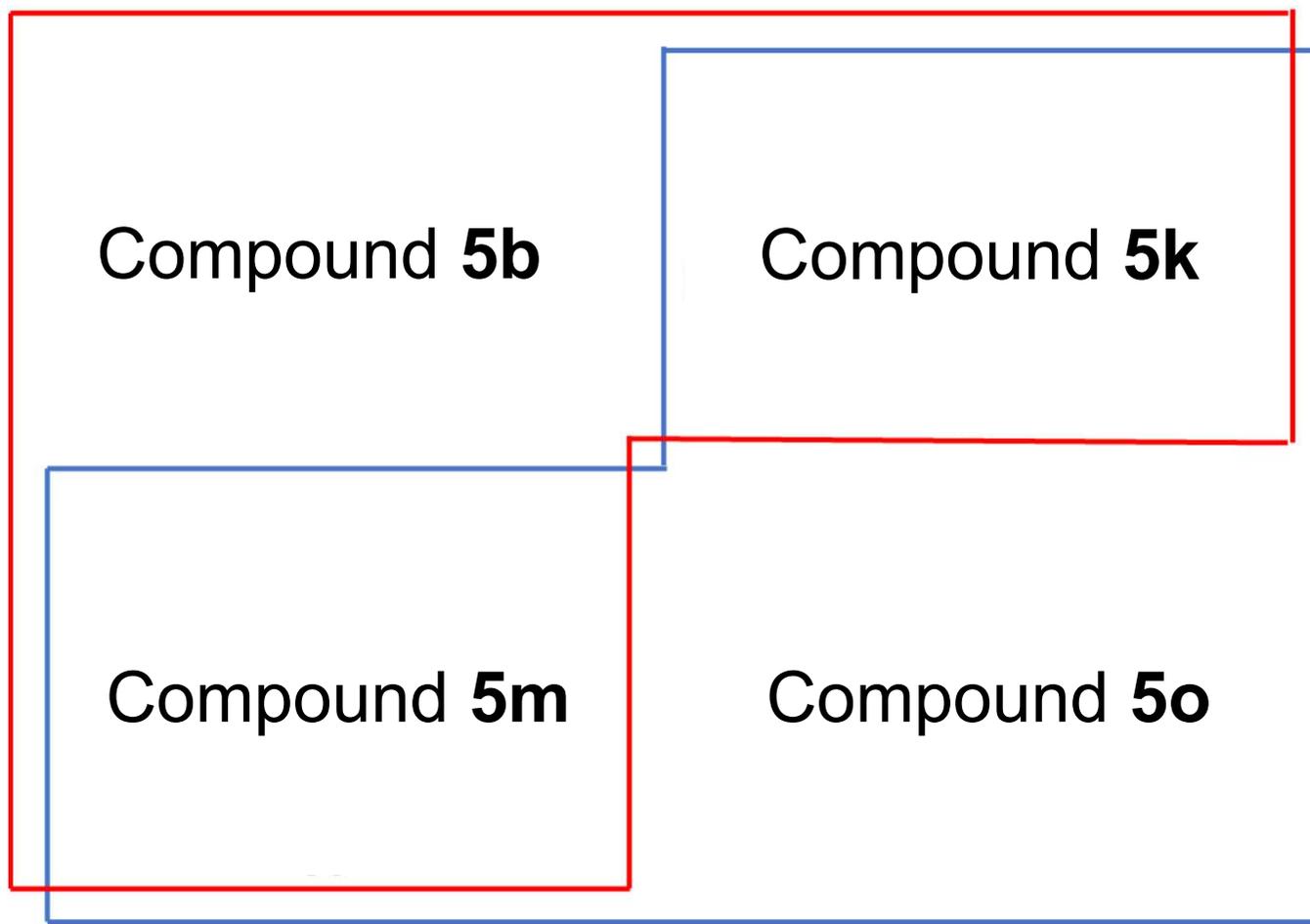
合成経路を開発し、Neo Bと16種の誘導体の合成を達成した。



- Cascade reactions
- Up to 16 examples

# まとめ

高い抗ウイルス活性を示す化合物を見出した。



… Anti-HCV activity



… Anti-SARs-CoV-2 activity

# 従来技術とその問題点

既に多くの抗ウイルス薬が実用化されているが、

薬剤耐性ウイルスの発生

ウイルス全般に効果を示す治療薬はない

等の問題が解決されていない。。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- ウイルスではなく、宿主を標的としている点が大きな特徴であり、耐性ウイルスにも効果が発揮されると期待できる。
- HCV、SARS-CoV -2、ポリオウイルスなど、多くの一本鎖(+)鎖RNAウイルスに対して抗ウイルス活性をもつ。
- 標的とする核内ホルモン受容体はがんをはじめ様々な疾患と関連しており、それら疾患の治療薬の開発に繋がる可能性がある。

# 想定される用途

- C型肝炎や脂肪性肝炎の治療薬
- COVID-19の治療薬
- 宿主を標的とした抗マルチウイルス薬

## 実用化に向けた課題

- 現在、細胞レベルで抗ウイルス活性や脂肪滴産生阻害活性を有する化合物を開発済み。しかし、動物レベルの活性評価を行えていない。
- 今後、動物実験データを取得し、安全性や薬効の評価を行っていく。
- 実用化に向けて、高純度でサンプルを合成できる技術を確立する必要もあり。

## 企業への期待

- 未解決の動物試験については、製薬会社などの企業の技術により克服できると考えており、お力添えをいただきたい。
- 動物試験の技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、抗ウイルス薬や非アルコール性肝炎治療薬を開発中の企業、医薬品分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 「新規化合物、抗プラス鎖RNAウイルス剤、脂肪滴産生抑制剤」
- 出願番号 : 特願2020-198970
- 出願人 : 東京理科大学、国立感染症研究所
- 発明者 : 倉持幸司、大橋啓史、西内宏太、渡士幸一（国立感染症研究所）

# 産学連携の経歴

- 2009年-2011年 A社(ベンチャー企業)と共同研究実施
- 2012年-2015年 B社(食品会社)と共同研究実施
  
- 2010年-2011年 JST A-STEP探索タイプに採択
- 2012年-2013年 JST A-STEP探索タイプに採択

# お問い合わせ先

**東京理科大学**

**研究戦略・産学連携センター**

**URA 黒田 昭雄**

**TEL 03-5228-7431**

**FAX 03-5228-7442**

**e-mail [ura@admin.tus.ac.jp](mailto:ura@admin.tus.ac.jp)**