

未来のウイルス感染症に備える- ヒトDHODHの阻害薬

静岡県立大学 薬学部

助教 渡邊 正悟

2023年10月24日

概要

研究機関

- 静岡県立大、理研、国立感染研の共同研究

目的

- 抗ウイルス活性を有する低分子医薬の開発
- ヒトDHODHを標的とすることで、新興・再興を含む多様なウイルス種への備えを持つ

DHODH（ジヒドロオロト酸脱水素酵素）

- ヒト細胞内でピリミジン系核酸の供給に関与する代謝酵素

ウイルス感染症対策と備蓄薬の重要性

予防

- ・ 感染予防や拡散防止
- ・ ウイルス感染症に関する正しい知識の普及など
(公衆衛生の向上)

治療 ←本発明の対象

- ・ **感染初期での早期診断、早期治療**
→ **パンデミック化する前に抑え込めるかが鍵**
- ・ 感染後期での治療
(重篤症状への対症療法が中心)

ウイルス感染症治療薬を開発する際に 考慮すべき問題点

- ・ 患者背景や症状によって使える薬が制限される点
- ・ 既存株の感染・発症地域拡大が危惧されている点
- ・ 突然変異により薬剤耐性株や新型株が出やすい点
- ・ 抗ウイルス薬の治療標的を選定するのが困難な点



細菌や真菌類、寄生虫などは独自の細胞系や代謝系を有するので、ヒトのものとは区別した治療標的を探しやすい

取り組むべき課題

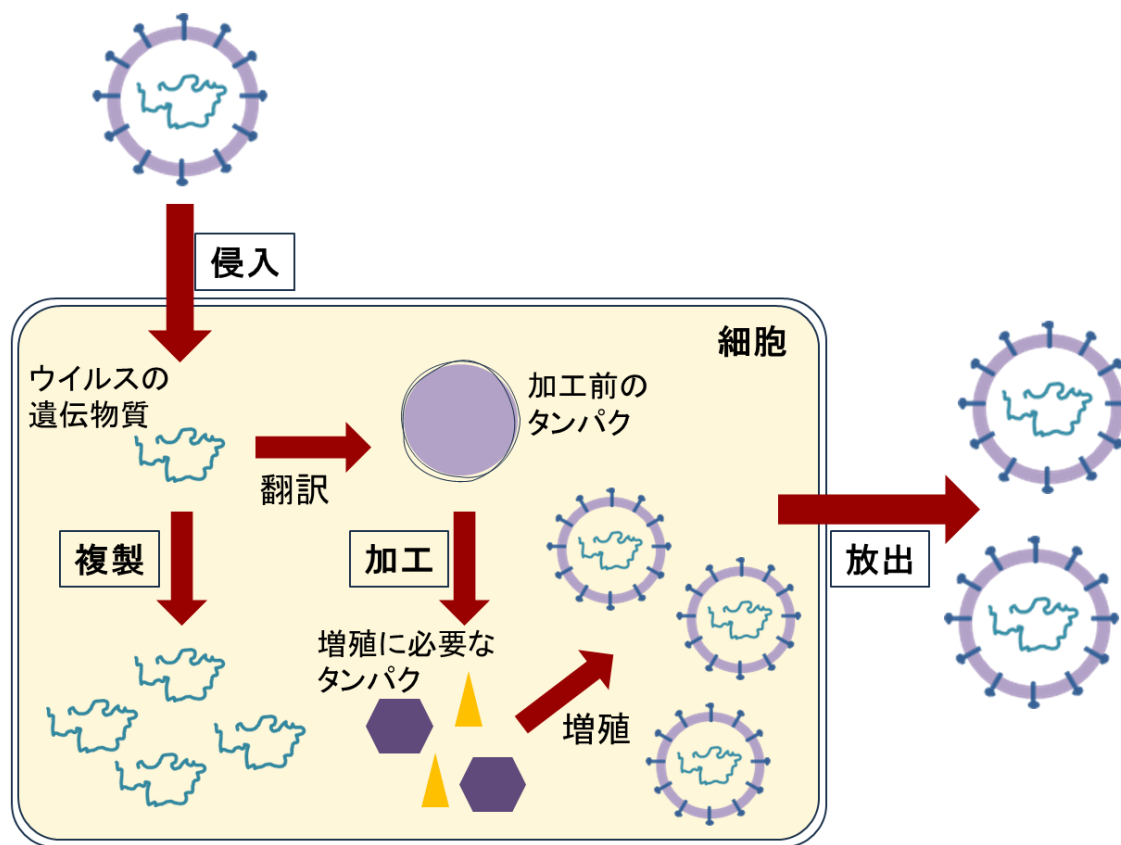
- 様々な患者背景に対応可能な対抗策の確立
→ 治療薬の選択肢を増やして、それぞれの特性を精査しておく
- 様々なウイルス種に対応可能な対抗策の確立
→ ウイルスの増殖や感染に共通して関与する生体分子や現象を探す
- 薬剤耐性ウイルスの出現を回避可能な対抗策の確立
→ 突然変異の入りやすいウイルスタンパクだけを標的としない

新しい作用標的を持ち、多様なウイルスに対抗できる薬の開発が重要 ⇔ 特効薬との相補的な利用が理想

従来の抗ウイルス薬の作用標的

抗ウイルス薬（低分子医薬）

- ・ ウイルス種に特徴的な代謝酵素などを標的とする
細胞への侵入、遺伝物質の複製、ウイルスタンパクの加工、細胞外への放出、が主な標的



本発明の目的

既存薬とは異なる作用標的と化学構造を有する、新規な抗ウイルス薬（低分子医薬）の開発

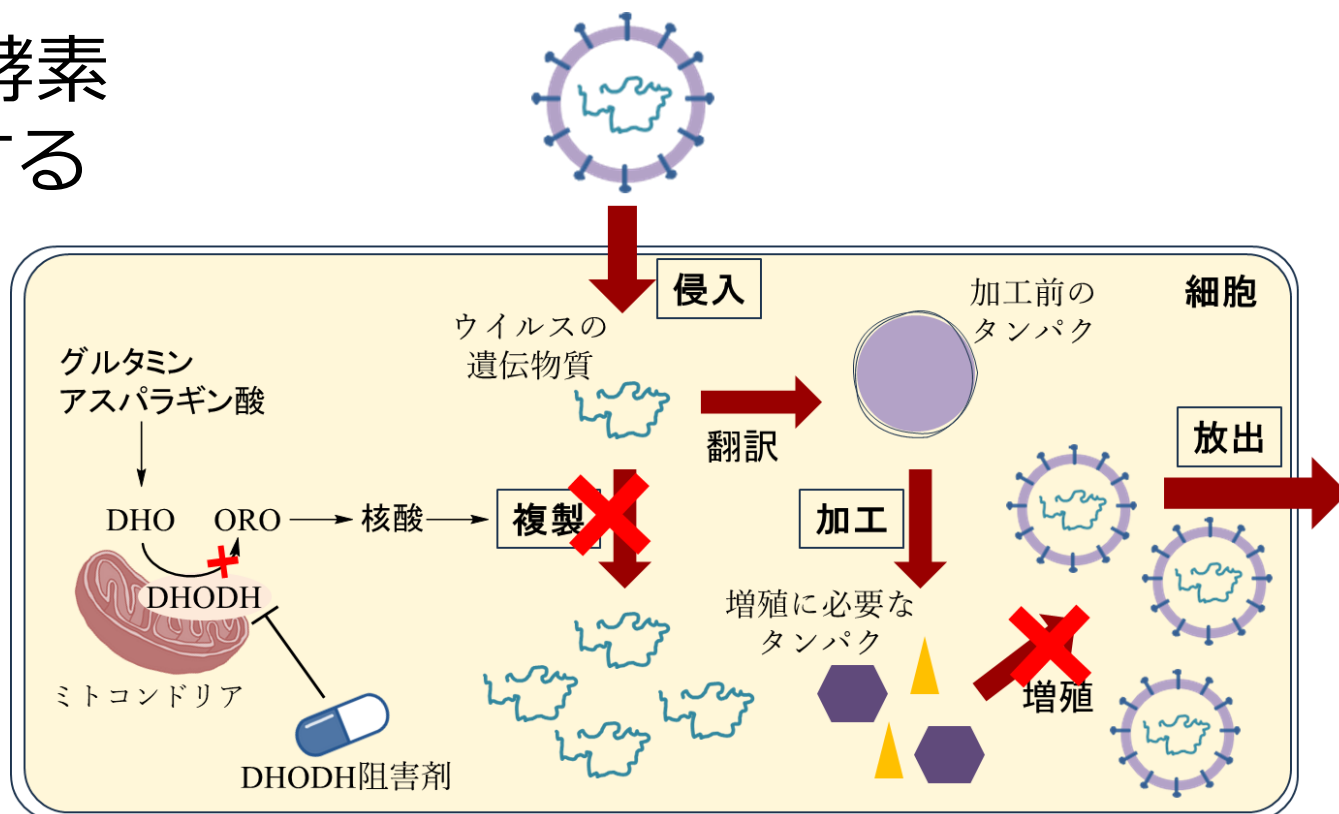
宿主であるヒトの代謝酵素（DHODH）を標的とする



ウイルスの種類を問わず、耐性株も出現させにくいと期待される

Y. Zheng, et al. *Viruses* 2022, 14 928.

C. S. Sepúlveda, et al. *Microorganism* 2022, 10 1631.



DHO: ジヒドロオロト酸、ORO: オロト酸、DHODH: ジヒドロオロト酸脱水素酵素

新規DHODH阻害剤の発見

- 我々は、がん治療薬開発研究の過程で、種々のがん細胞系に対して分化促進や増殖抑制活性を示す化合物H-006を発見した
- H-006はDHODHの強力な阻害剤であることを解明した
- 既存のDHODH阻害薬A771726よりも低濃度で顕著な活性を示した

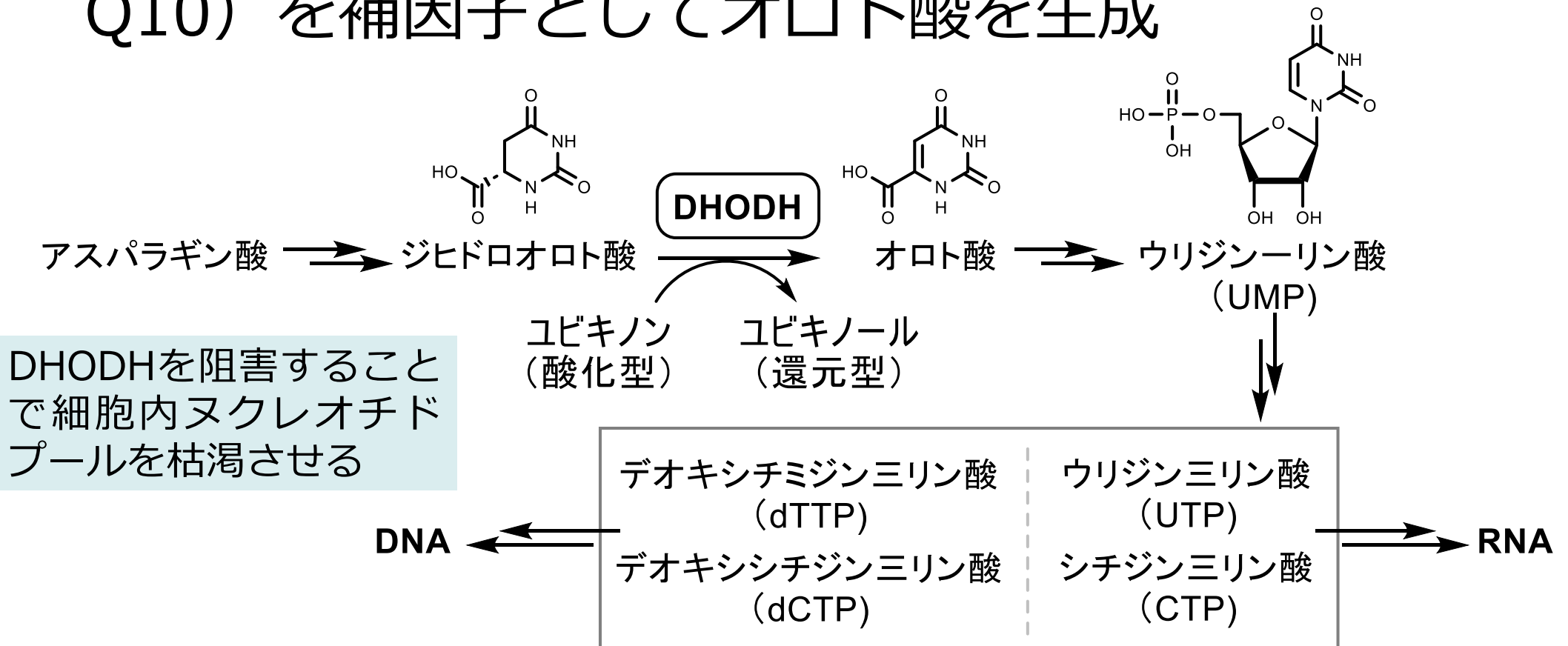
compound	hDHODH (IC ₅₀)	HL-60分化誘導 (EC ₅₀)	HL-60増殖阻害 (IC ₅₀)	A549増殖阻害 (IC ₅₀)
H-006	0.0028 μM	0.0009 μM	0.0016 μM	0.0071 μM
A771726	0.24 μM	20 μM	27 μM	58 μM

表1 H-006とテリフルノミド(A771726)の活性比較

hDHODH: ヒト由来U937細胞のミトコンドリア画分
HL-60: ヒト急性骨髄球性白血病細胞
A549: ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞

DHODHの役割

- DNAやRNAを構成するピリミジン系核酸類のデノボ生合成に関与する、ヒトが持っている代謝酵素
- ミトコンドリア内膜上でユビキノン（コエンザイム Q10）を補因子としてオロト酸を生成



DHODHを標的とした抗ウイルス薬

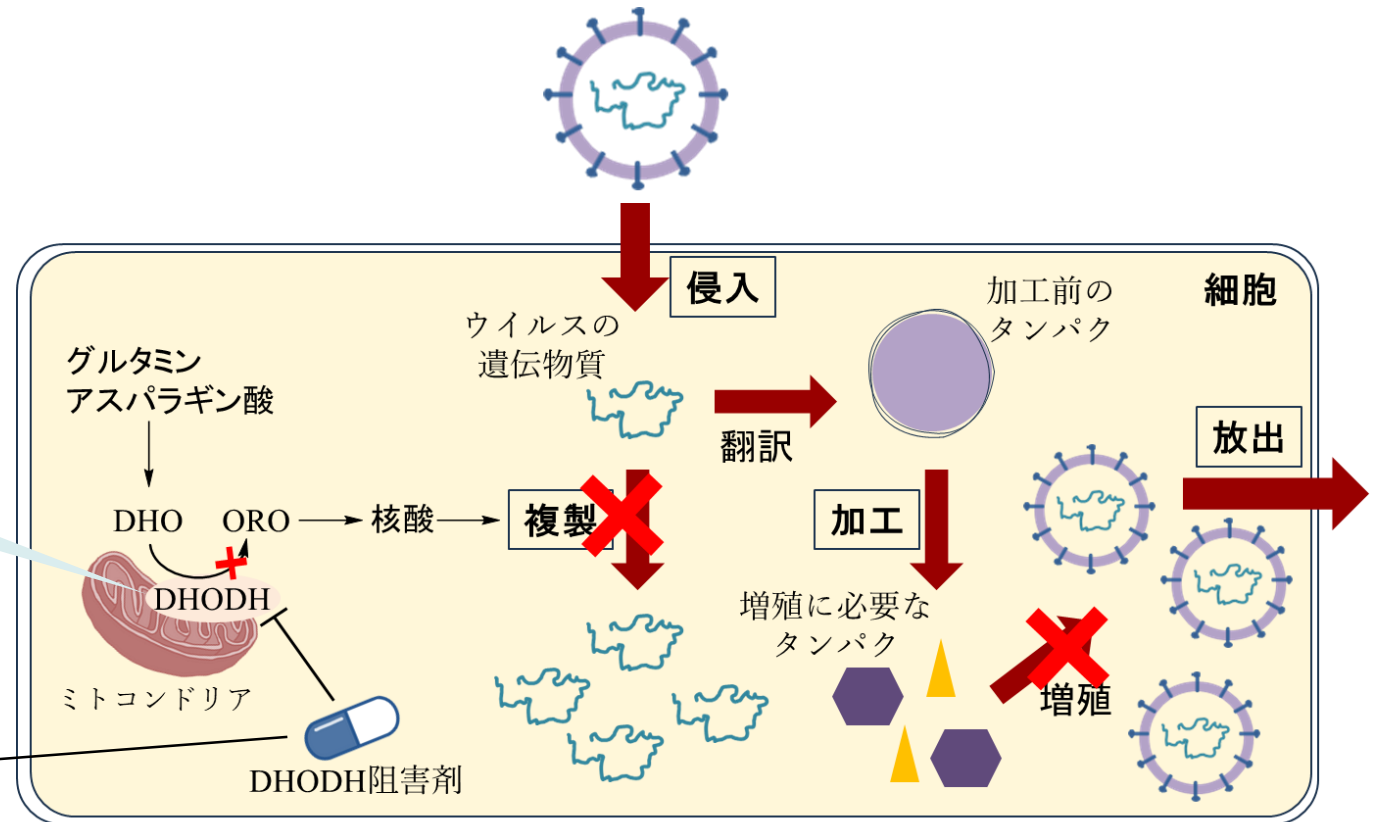
- 従来の抗ウイルス薬とは異なる作用機作でウイルスの増殖抑制活性を発揮する！

既存薬とは異なる作用標的
||
ウイルス遺伝物質の複製に必要な核酸類を枯渇させる

ウイルス増殖抑制以外の
効果も期待されている

Y. Zheng, et al. *Viruses* 2022, 14 928.

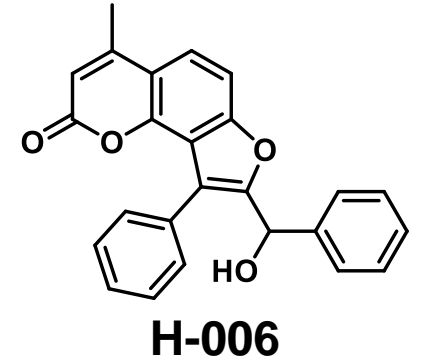
サイトカインストーム
(重症化の抑制)



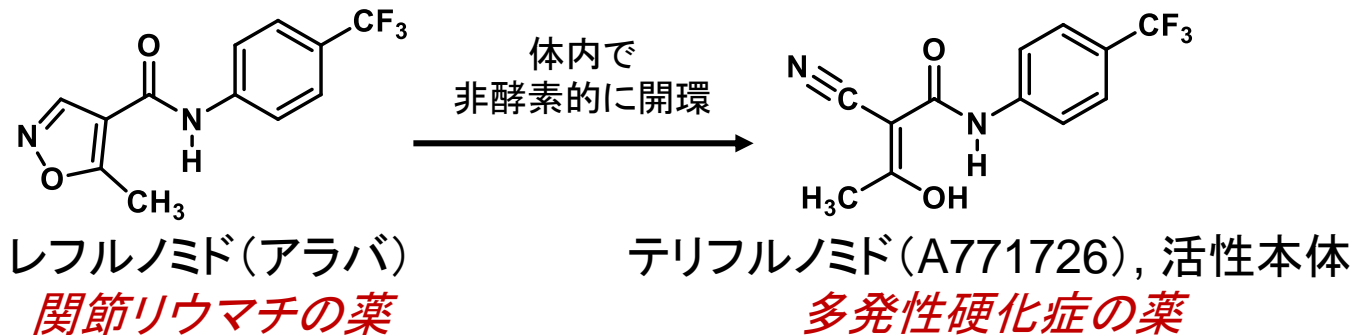
DHO: ジヒドロオロト酸、ORO: オロト酸、DHODH: ジヒドロオロト酸脱水素酵素

従来のDHODH阻害剤との比較

- H-006は、既存のDHODH阻害剤にはないフラノクマリン系の化学構造を含む
- 酵素、細胞レベルでレフルノミド類よりも低濃度で強い阻害活性を示す → 副作用回避の可能性



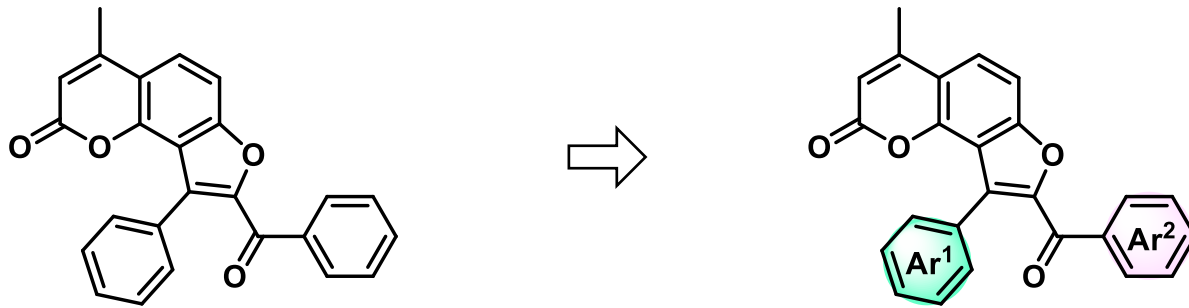
承認済みのDHODH阻害剤



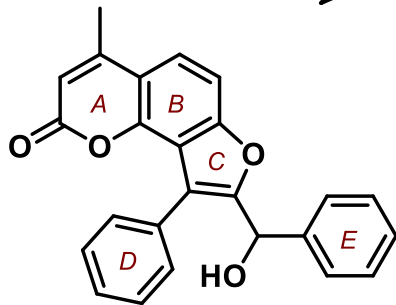
副作用や薬物動態
に問題あり

先願特許と新技術の進歩性

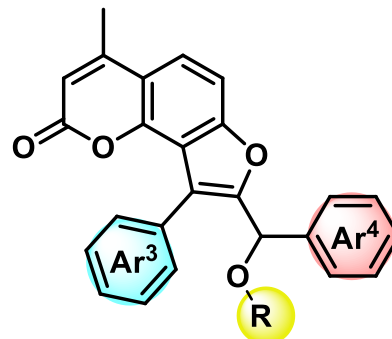
H.-P. Hsiehら (US 2009/0312406 A1): 「ケトンを中心にウイルス感染症治療薬としての利用」



Hsiehらが構造活性相関研究の一例として合成していた

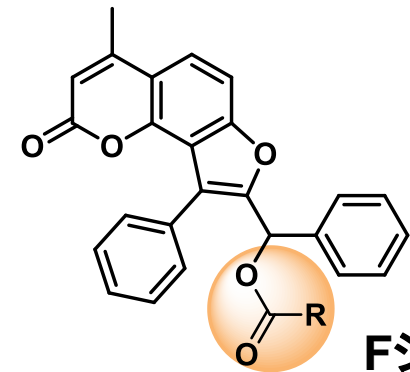


H-006



R = H or カルバモイル基

本願 2023年
「H-006の新規な誘導体とその抗ウイルス活性」



Fシリーズ

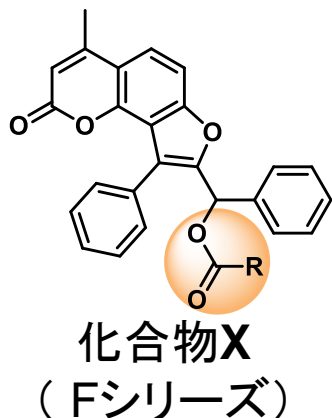
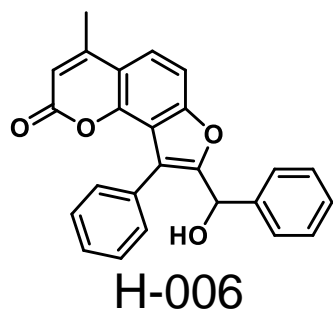
構造展開が容易かつ物性の調節が可能と期待した

理研 長田ら (JP 2022/033383): 「新規DHODH阻害剤としての利用」

- ✓ 独自の研究でH-006を見出した
- ✓ Hシリーズを展開した

新技術の特徴

- 酵素阻害、ウイルス増殖抑制活性を維持した誘導体を創出
- 溶解性などの物性を調製できることが示唆された
- 中には細胞試験でプロドラッグ様の活性を示したものもあり



国立感染症研究所 渡士博士、日紫喜博士との共同研究

	hDHODH ^a (IC ₅₀)	SARS-CoV-2 ^b (IC ₅₀)	SARS-CoV-2 ^b (IC ₉₀)	その他のウイルス
H-006	0.0043 μM	0.0048 μM	0.012 μM	抗ウイルス活性あり
化合物X	0.077 μM	0.0088 μM	0.020 μM	抗ウイルス活性あり

表2 H-006と化合物Xの
DHODH阻害活性と抗ウイルス活性

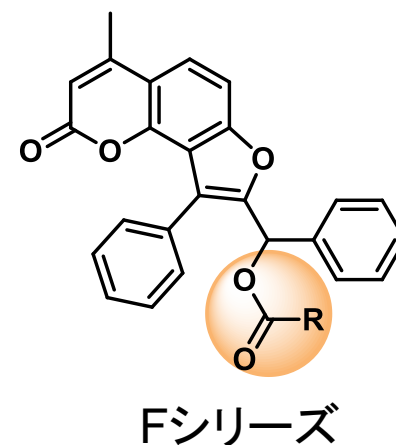
^a with purified human DHODH/ΔTM recombinant

^b with infected VeroE6/TMPRSS2 cells

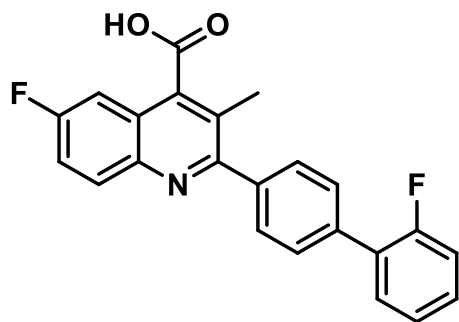
新技術と競合する開発中の抗ウイルス薬

新技術

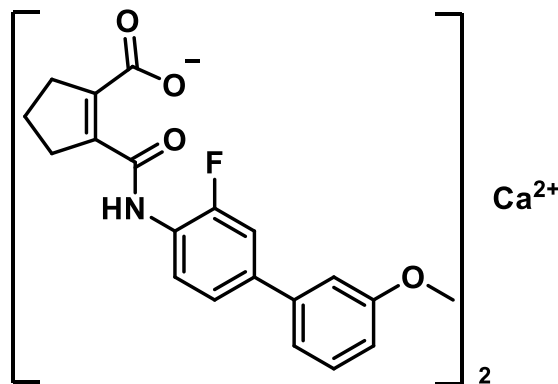
- ✓ フラノクマリン骨格を含む抗ウイルス薬はこれまでにない
- ✓ H-006とヒトDHODHの共結晶解析あり
- ✓ Fシリーズは多様な誘導化が可能



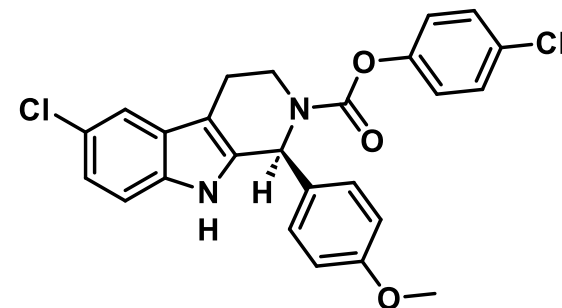
競合薬



brequinar
(phase I/II)



IMU-838 (vidofludimus)
(phase II/III)



PTC299 (emvudodstat)
(phase II/III)

想定される用途

- コロナなどのRNAウイルスやサル痘などのDNAウイルスに広く使える治療薬
- 新型ウイルス感染症に対する初期対応薬や特効薬との併用薬
- DHODH阻害活性を基盤とした、がんや自己免疫疾患などの治療薬

社会的な位置づけ

- ウイルス感染症は、感染地域拡大や突然変異株の出現がいつ起きても不思議ではなく、多様な備えを用意しておくことでパンデミック防止に貢献し得る
- 根本的な治療薬が存在しないウイルス感染症も多く、場合によっては重症化や合併症を引き起こすこともあるので、広汎に適用できる抗ウイルス薬の開発は人々の健康を守るためにも重要

実用化に向けた課題

- 薬物動態解析、臨床試験を進めるための動物実験データの収集が必要
- H-006を起点とした、より高い治療効果が期待できる誘導体の創出
- DHODH阻害によるウイルス増殖抑制効果の詳細な機作の解明

企業への期待

- 新規抗ウイルス薬の上市を目指して、臨床試験まで実施可能な企業との共同研究を希望
- ウイルス感染を原因とする疾患の治療薬シーズを探索中で、薬理活性評価や動物試験などの技術を持つ企業との共同研究を希望
- DHODH阻害剤を使った薬剤を開発中の企業には、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：フラノクマリン誘導体およびその用途
- 出願番号：特願2023-013326
- 出願人：静岡県公立大学法人、国立感染症研究所、
国立研究開発法人理化学研究所
- 発明者：渡辺賢二、長田裕之、渡邊正悟、川谷誠、
中嶋章悟、日紫喜隆行、渡土幸一

お問い合わせ先

静岡県立大学

教育研究推進部 地域・産学連携推進室

TEL 054-264-5124

e-mail renkei@u-shizuoka-ken.ac.jp