

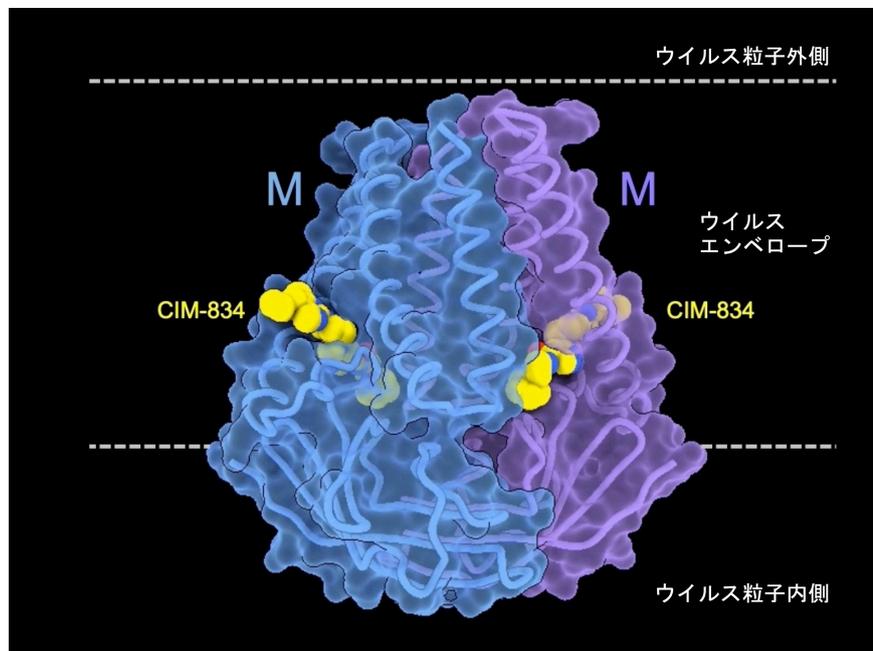
# コロナウイルス感染症の経口治療薬シーズの開発と作用機序の解明

## 概要

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のパンデミックは長期間にわたって世界中の人々の健康に大きな脅威を与え、緊急事態を脱した現在でも社会生活全体にさまざまな影響を及ぼし続けています。これまでワクチンに加えて、2種類の異なる新型コロナウイルス感染症治療薬が開発されました。これらは主に重症化リスクの高い患者に処方されますが、「薬の飲み合わせ」の問題、静脈内投与の必要性、有効性が最適でない等の理由で、使用は比較的限られています。併用禁忌の問題がなく、錠剤として簡単に服用できるコロナウイルス治療薬が必要とされています。また、将来新たな高病原性コロナウイルスが出現するリスクに備えるという観点からも新薬の研究開発を継続することが重要です。

野村紀通 医学研究科准教授、清水敏之 東京大学教授、大戸梅治 同准教授、張志寛 同助教が参画した国際共同研究チーム（Johan Neyts ルーヴェン・カトリック大学 (KU Leuven、ベルギー) 教授が主導）は、SARS-CoV-2 の宿主細胞内での子孫ウイルス粒子形成を阻害する新規化合物を見出し、その化合物を動物に経口投与することによりコロナウイルス感染症が治療可能であることを示しました。また、化合物の作用標的が SARS-CoV-2 エンベロープに存在する膜タンパク質 M protein であることを特定し、化合物の作用機序を解明しました。

本研究成果は、2025年3月26日に、*Nature*に掲載されました。



新規化合物 CIM-834 が結合した状態の新型コロナウイルス M タンパク質の立体構造

## 1. 背景

新型コロナウイルス SARS-CoV-2 のパンデミックは長期間にわたって世界中の人々の健康に大きな脅威を与え、緊急事態を脱した現在でも社会生活全体にさまざまな影響を及ぼし続けています。これまでワクチンに加えて、2種類の異なる新型コロナウイルス感染症治療薬が開発されました。これらは主に重症化リスクの高い患者に処方されますが、「薬の使いやすさ」の面では必ずしも十分ではありません。そのうちの1つは血流に直接投与（静脈内投与）する必要があるため、患者は病院でしか治療を受けられません。もう1つは経口投与が可能ですが、他の多くの医薬品の服用と併用すると薬物間相互作用により副作用が発生します。併用禁忌の問題がなく、錠剤として簡単に服用できるコロナウイルス治療薬が必要とされています。また、将来新たな高病原性コロナウイルスが出現するリスクに備えるという観点からも新薬の研究開発を継続することが重要です。

本研究では、SARS-CoV-2 の最新の変異株も含め、広域の $\beta$  コロナウイルス属の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス感染症（注1）に対して治療効果の高い経口ウイルス薬を開発することを目標としました。

## 2. 研究手法・成果

大規模化合物ライブラリー（35万種類以上の低分子化合物からなる）を用いて、SARS-CoV-2 感染ヒト培養細胞の表現型を指標として抗ウイルス作用のある化合物を探索しました。その結果、宿主細胞に悪影響を与えることなく（あるいは最小限に抑えながら）SARS-CoV-2 の増殖を強力に阻害するヒット化合物（注2）を取得しました。この化合物をリードとして、類似体の合成（約500種類）と抗ウイルス試験のサイクルを繰り返して化合物を高機能化・最適化し、新規化合物 CIM-834（図1）を創出しました。

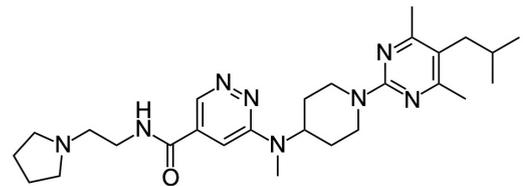


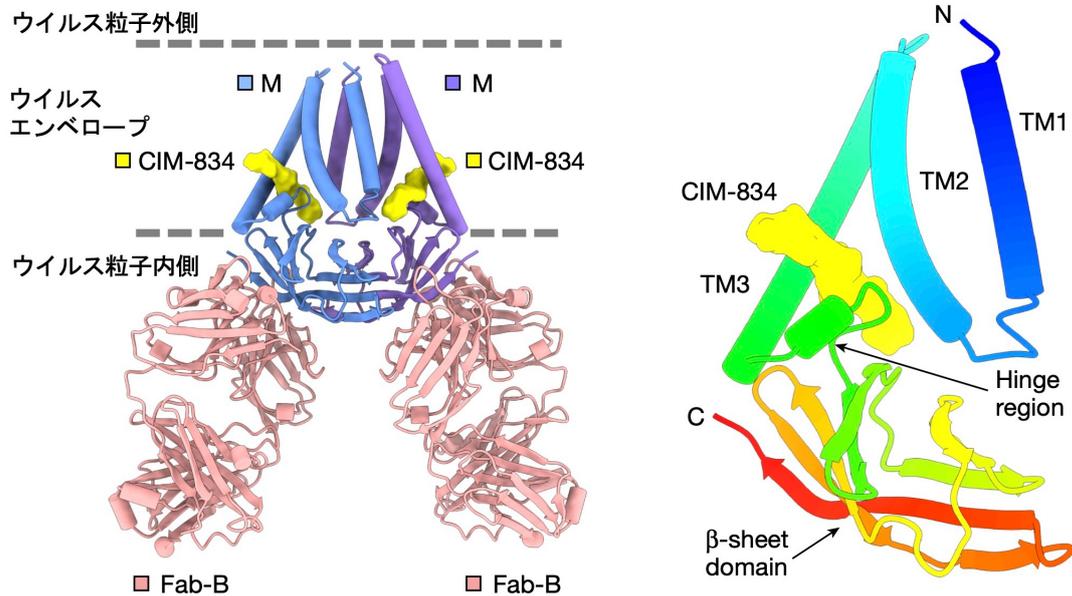
図1 | 新規化合物CIM-834の化学構造

CIM-834 は、ウイルス感染ヒト培養細胞を用いてウイルス増殖阻害効果を評価した実験では、現在までに報告されている広範な SARS-CoV-2 変異株（最新のおミクロン変異株を含む）の増殖を強く阻害するだけでなく、2002年に流行した重症急性呼吸器症候群コロナウイルス SARS-CoV の増殖も阻害することを確認しました。さらに、SARS-CoV-2 を経鼻感染させたラットまたはマウスに対して CIM-834 を経口投与した実験でも顕著な個体内ウイルス増殖抑制効果や個体間感染抑制効果が認められ、動物の個体レベルでコロナウイルス感染症を「治療」することが可能であることを示しました。一方、風邪のコロナウイルス HCoV-OC43 に対しては弱い増殖阻害活性を示し、中東呼吸器症候群コロナウイルス MERS-CoV および風邪のコロナウイルスのうち HCoV-229E、HCoV-NL63 に対しては増殖阻害活性がないことがわかりました。

続いて、化合物 CIM-834 の作用機序を解析しました。以前の研究で、SARS-CoV-2 エンベロープ上に最も多量に存在しウイルス粒子形成に必須な膜タンパク質である M protein（注3）には、異なる2つの生理的準安定構造 “short form”、“long form” が存在することがわかっています（参考文献）。興味深いことに、CIM-834 は M protein の “short form” にのみ特異的に結合して宿主細胞内での子孫ウイルス粒子の形成を完全に阻害することが明らかになりました（図2）。すなわち、ウイルスの個々の構成因子（ウイルスゲノム RNA やタンパク質）は依然として細胞内で合成されるものの、化合物 CIM-834 が M protein に作用してその分子の動

きや働きを抑制するため、ウイルス構成因子が自律的に集合して子孫ウイルス粒子が組み立てられる過程（ウイルス・アセンブリ）に障害が生じ、増殖が阻害されることを解明しました。

**a**



**b**

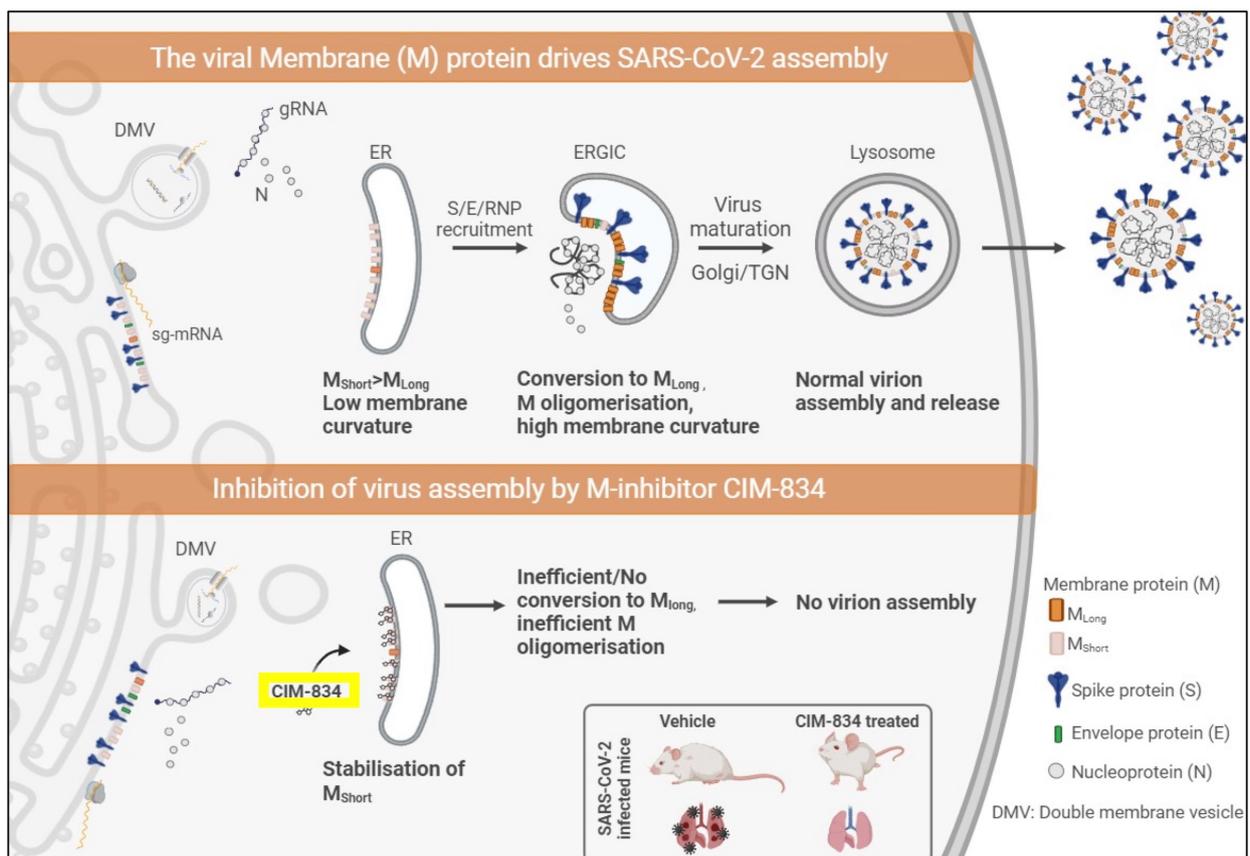


図2 | 新規化合物CIM-834は新型コロナウイルスのMタンパク質に作用してウイルス増殖阻害を引き起こす (a)化合物CIM-834のMタンパク質に対する結合様式。CIM-834は"short form"のコンフォメーション状態にあるMタンパク質にのみ特異的に結合する。"long form"には結合できない。抗体Fab-Bを用いてMタンパク質の"short form"のコンフォメーションを優先させた状態でクライオ電子顕微鏡構造解析を実施した。(b)CIM-834の作用機序。上側のパネル：CIM-834非存在下では、vRNP (gRNA /N複合体)はERGIC膜でE、S、Mと会合する。これらの因子が蓄積するとウイルス膜の湾曲が開始され、ウイルス粒子形成と放出が起こる。下側のパネル：CIM-834がMタンパク質の"short form"に結合することで、"short form"から"long form"へのコンフォメーション遷移が抑制され、Mタンパク質が会合せず、膜の湾曲が起こらないため、ウイルス粒子形成が阻害される。

### 3. 今後の研究の展開

現在、新型コロナウイルス治療薬（抗ウイルス薬）としては、ウイルスの主要プロテアーゼ（Mpro または 3CLpro）やウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RdRp）を標的とする複数の医薬品が承認済みで臨床現場で使われています。しかしながら、薬物間相互作用の問題（「薬の飲み合わせ」の問題）、静脈内投与の必要性、有効性が最適でない等の問題点があることから、使用は比較的限られています。本研究の成果は、① コロナウイルスのエンベロープに存在する膜タンパク質 M protein が新たな創薬標的となりうること、そして② Mpro、3CLpro、RdRp を標的とする既存医薬品とは全く異なる機序でコロナウイルスの増殖を阻害する新規化合物 CIM-834 が、有望な新型コロナウイルス治療薬シーズであることを示しています。今後は M タンパク質の立体構造情報に基づく合理的な化合物分子設計により、CIM-834 誘導体の治療効果を向上させたり、他のコロナウイルスにも抗ウイルススペクトルを拡張することが期待されます。

コロナウイルス以外にも、感染拡大やパンデミックのリスクがあるウイルスが存在します。重要なヒト病原体でありながら抗ウイルス薬がないウイルスも数多く知られています。このようなウイルスに対して、本研究と同様のアプローチで抗ウイルス薬シーズを見出すことが、ウイルス感染症やパンデミックへの備えという観点から重要な鍵となります。

### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、Johan Neyts ルーヴェン・カトリック大学（KU Leuven、ベルギー）教授が主導し、ベルギー（ルーヴェン・カトリック大学）、オランダ（ユトレヒト大学、ライデン大学）、ドイツ（ハイデルベルク大学、リュューベック大学）、フランス（リール大学、エクス・マルセイユ大学）、日本（京都大学、東京大学）、ポーランド（ヤギェウォ大学）の多数の研究者からなる国際共同研究チームが協力して実施しました。

#### <用語解説>

注1)  $\beta$  コロナウイルス属の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス感染症

ヒトに感染するコロナウイルスは、風邪の病原体として人類に広く蔓延している4種類（HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1）と、動物から伝播した重症肺炎ウイルス3種類（SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2）が知られている。これらは遺伝学的特徴から $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ のグループに分類される。SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2、HCoV-OC43、HCoV-HKU1は $\beta$ コロナウイルスであり、HCoV-229EとHCoV-NL63は $\alpha$ コロナウイルスに分類されている。すなわち、 $\beta$ コロナウイルス属の重症急性呼吸器症候群コロナウイルス感染症とは、SARS-CoV、MERS-CoV、SARS-CoV-2によって引き起こされる感染症である。

注2) ヒット化合物

医薬品開発においては、まず化合物ライブラリーや天然物から生理活性（本研究の場合はコロナウイルスの増殖を阻害する能力）をもつ物質を探索（スクリーニング）する研究戦略をとる場合がある。化合物スクリーニングによって一定の生理活性基準を満たすと評価された活性化合物のことを「ヒット化合物」と呼ぶ。一般に、新規に発見されたヒット化合物は有効性、標的への結合選択性、安定性、安全性などの面で実用的な医薬品としてそのまま用いるには性能が劣る。最終的な新医薬品を創出するには、ヒット化合物をリード（「導き出す」という意味）として用いてさまざまな化学的改良を施し、動物試験や臨床試験へと進むことが多い。

### 注3) コロナウイルス M protein (M タンパク質)

SARS-CoV-2 のウイルス粒子は、膜タンパク質であるスパイク (S)、メンブレン (M) およびエンベロープ (E) タンパク質を含む脂質二重膜からなる外殻構造、および粒子内部のヌクレオカプシド (N) タンパク質とそれに包まれたゲノム RNA によって構成される。M タンパク質はウイルス粒子で最も豊富に存在し、ウイルス粒子形成の足場として機能するタンパク質である。SARS-CoV のウイルス粒子にも類似の M タンパク質が存在する。S、M、E、N の4つのタンパク質はウイルス粒子の構造形成に関与していることから「構造タンパク質」と呼ばれており、これらを標的とするワクチンや抗ウイルス薬の開発が期待されている。

### <参考文献>

Zhikuan Zhang, Norimichi Nomura, Yukiko Muramoto, Toru Ekimoto, Tomoko Uemura, Kehong Liu, Moeko Yui, Nozomu Kono, Junken Aoki, Mitsunori Ikeguchi, Takeshi Noda, So Iwata, Umeharu Ohto, Toshiyuki Shimizu. Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly. *Nature Communications*, 13: 4399, 2022

### <論文タイトルと著者>

タイトル：A coronavirus assembly inhibitor that targets the viral membrane protein

(ウイルス膜タンパク質を作用標的とするコロナウイルスアセンブリ阻害剤)

著者：Manon Laporte, Dirk Jochmans, Dorothee Bardiot, Lowiese Desmarets, Oliver J. Debski-Antoniak, Giulia Mizzon, Rana Abdelnabi, Pieter Leyssen, Winston Chiu, Zhikuan Zhang, Norimichi Nomura, Sandro Boland, Umeharu Ohto, Yannick Stahl, Jurgen Wuyts, Steven De Jonghe, Annelies Stevaert, Martijn van Hemert, Brenda W. Bontes, Patrick Wanningsen, G. J. Mirjam Groenewold, Aneta Zegar, Katarzyna Owczarek, Sanjata Joshi, Mohamed Koukni, Philippe Arzel, Hugo Klaassen, Jean-Christophe Vanherck, Ilse Vandecaetsbeek, Niels Cremers, Kim Donckers, Thibault Francken, Tina Van Buyten, Jasper Rymenants, Joost Schepers, Krzysztof Pyrc, Rolf Hilgenfeld, Jean Dubuisson, Berend-Jan Bosch, Frank van Kuppeveld, Cecilia Eydoux, Etienne Decroly, Bruno Canard, Lieve Naesens, Birgit Weynand, Eric Snijder, Sandrine Belouzard, Toshiyuki Shimizu, Ralf Bartenschlager, Daniel L. Hurdiss, Arnaud Marchand, Patrick Chaltin, Johan Neyts

掲載誌：Nature DOI : 10.1038/s41586-025-08773-x