



化合物のスクリーニング(1次評価)について

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所
シオノギ 抗ウイルス薬研究部門
佐藤 彰彦
(塩野義製薬 主席研究員)



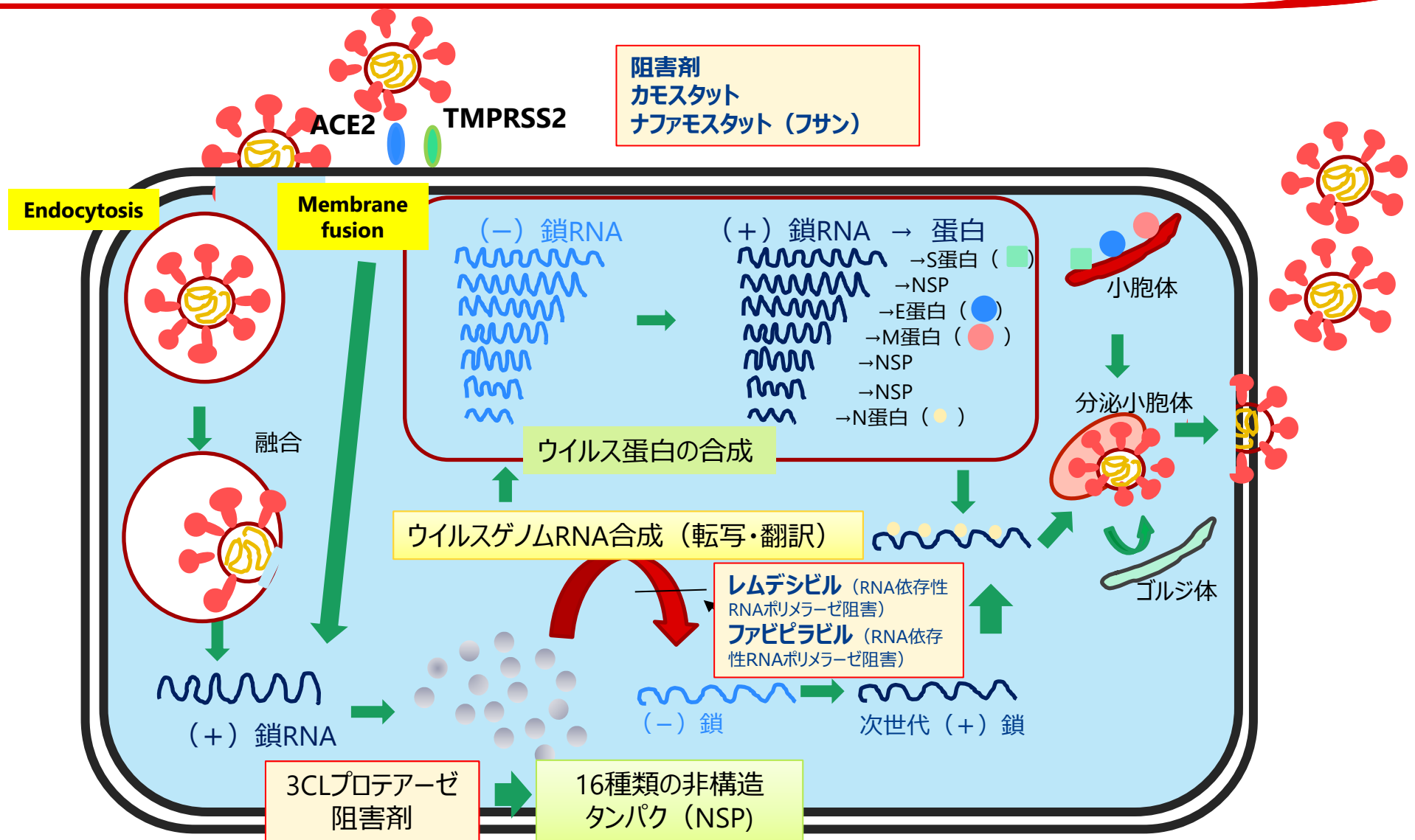
塩野義と北大との共同研究の進捗



- 1988年 京都大学名誉教授 日沼先生が塩野義医科学研究所を設立
- 抗インフルエンザウイルス薬、抗HIV薬研究を開始
- 2006年 抗インフルエンザ薬 研究を再開 **(北大との共同研究開始)**
- 2007年 抗インフルエンザ薬 ラピアクタ (Peramivir) 臨床試験開始
⇒ 2010年承認
- 2015年 抗インフルエンザ薬 ゾフルーザ (Baloxavir marboxil) 臨床試験開始
⇒ 2018年承認
- 2007年 抗HIV薬 Dolutegravir 臨床試験開始 ⇒ 2013年承認
抗HIV薬 Cabotegravir 臨床試験開始 ⇒ 2019年承認
- 2013年 塩野義 新興・再興感染症研究チームが発足
人獣共通感染症リサーチセンターと共同で、新興感染症ウイルス薬の研究開始
- 2018年 人獣共通感染症リサーチセンターに、シオノギ抗ウイルス薬研究部門設立
- 2020年 コロナウイルス治療薬研究を開始



SARS-CoV-2 の増殖と主な阻害剤の作用点



阻害剤は、ウイルスの増殖に必要な蛋白、酵素に結合、ウイルスの感染・増殖を阻害。

阻害剤（合成化合物） 評価の流れ



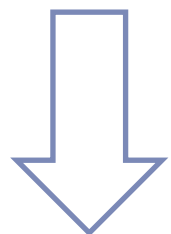
化合物ライブラリー



ヒット化合物



リード化合物

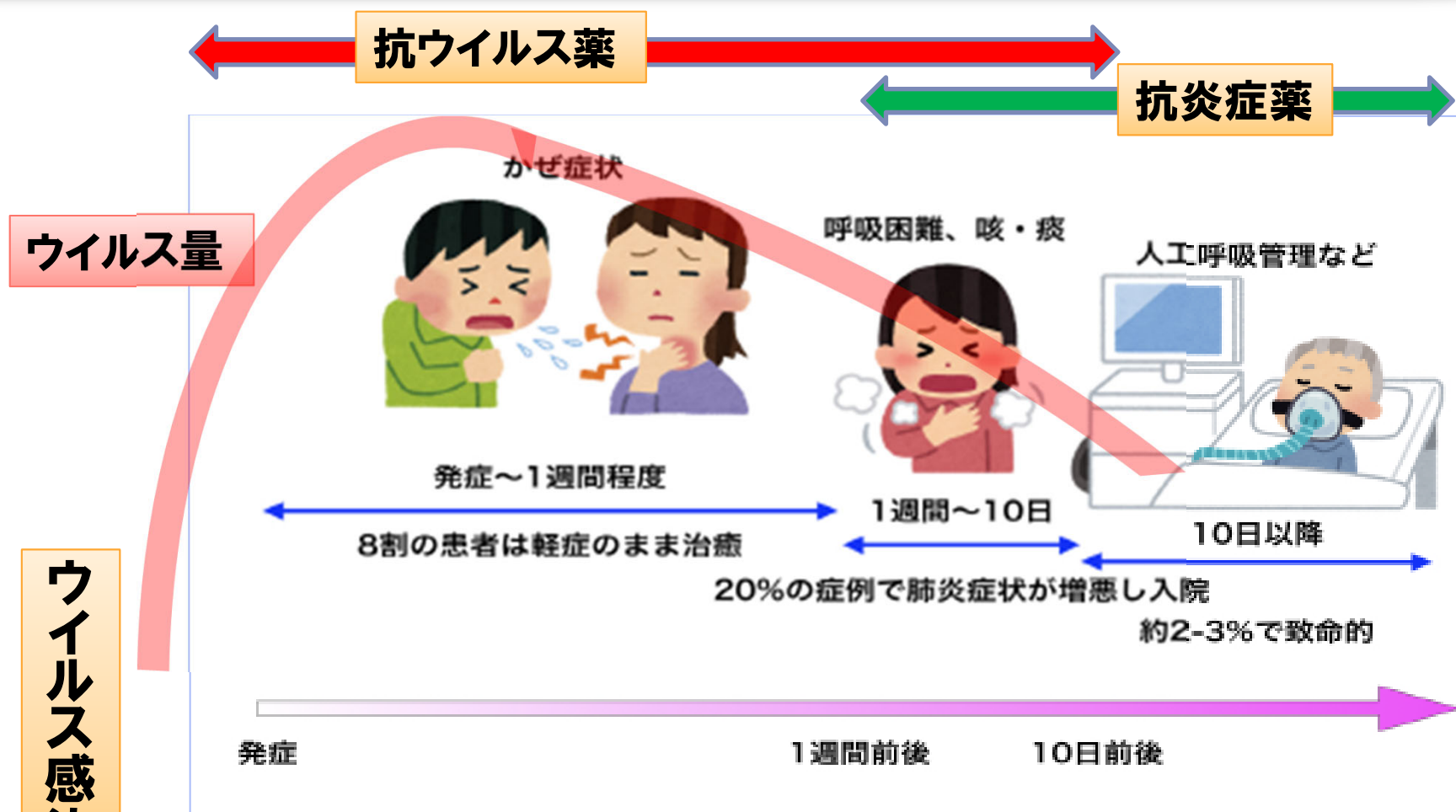


構造最適化
安全性試験

開発候補化合物

- *In vitro*化合物評価
 - ウイルス細胞傷害性を測定
- 高次評価（ウイルス増殖阻害）
 - ウイルス量の測定
 - ウイルス蛋白の測定
- 新規合成化合物の評価
- 作用メカニズムの検証
 - 薬剤耐性ウイルスの分離
- *In vivo*活性評価（動物モデル）
- 体内動態試験
- 毒性試験

コロナ治療薬の必要性について



(感染後4-5日) (新型コロナウイルス感染症診療の手引き(第1版, 厚生労働省)より引用)

目標：ウイルス増殖を抑制し、重症化を防ぐ特效薬

現状の化合物評価法



北大と共同で測定系を構築。新型コロナウイルスの細胞傷害性作用を利用する測定系で化合物の1次評価を実施。

社内化合物だけでなく、AMED関連、アカデミアからの依頼化合物も実施中。

コロナウイルス測定系

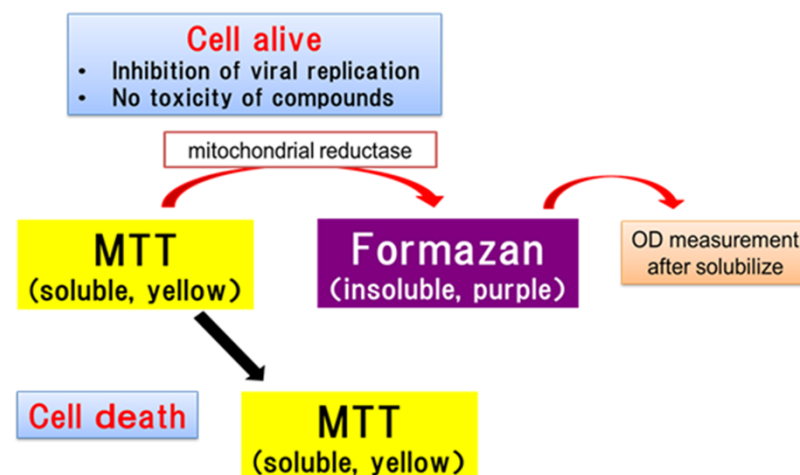
ウイルス

- ① SARS-CoV-2
(武漢、イギリス、ブラジル、南アフリカ株)
- ② SARS-CoV、MERS-CoV
- ③ OC43株、229E株

細胞

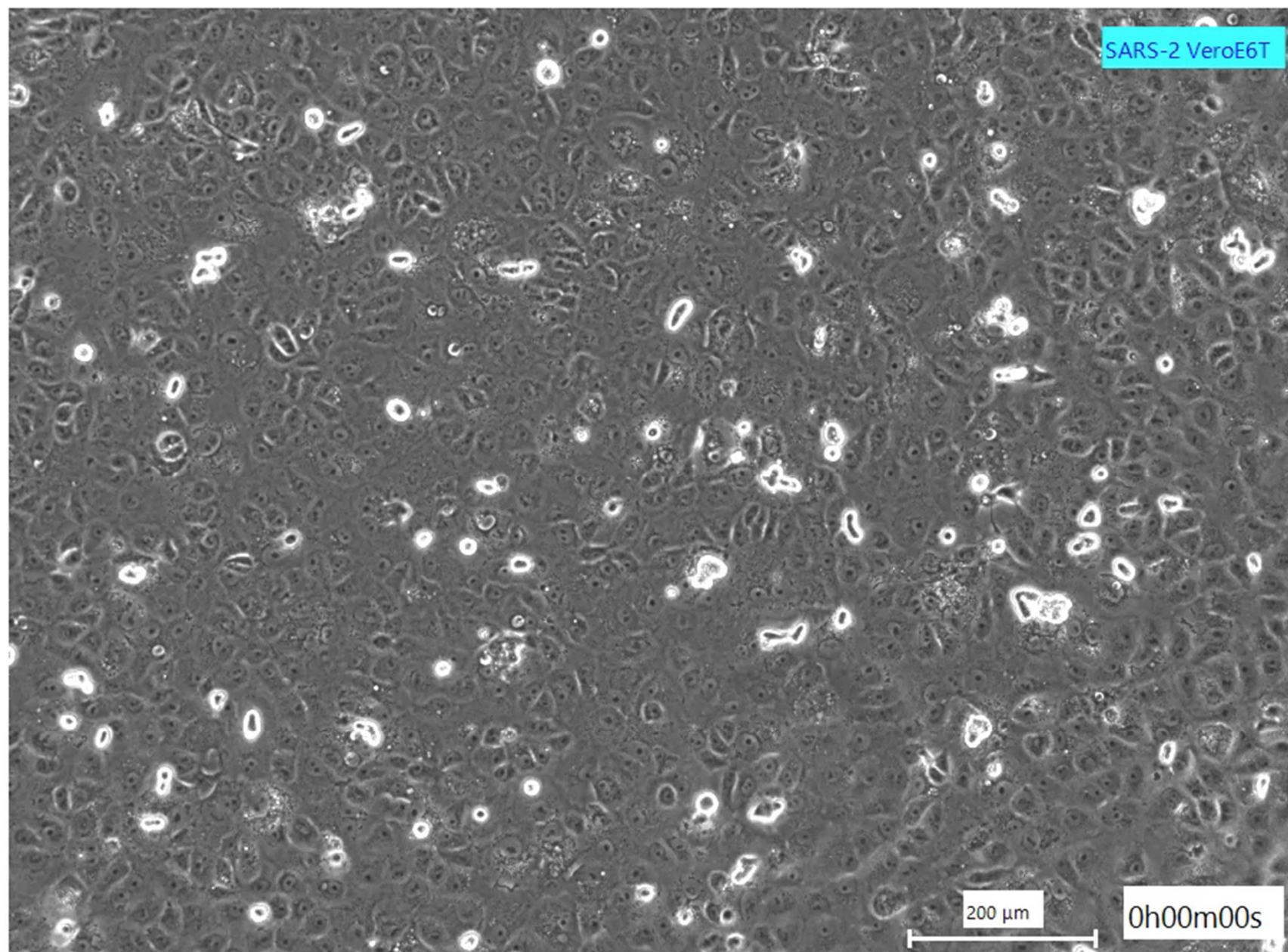
VeroE6、VeroE6-TMPRSS2
293T-ACE2、MRC5-ACE2

MTT assay conditions



MTT: 3-[4,5-dimethyl-2-thiazolyl]-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide

映像 SARS-CoV-2 に感染して死滅する細胞

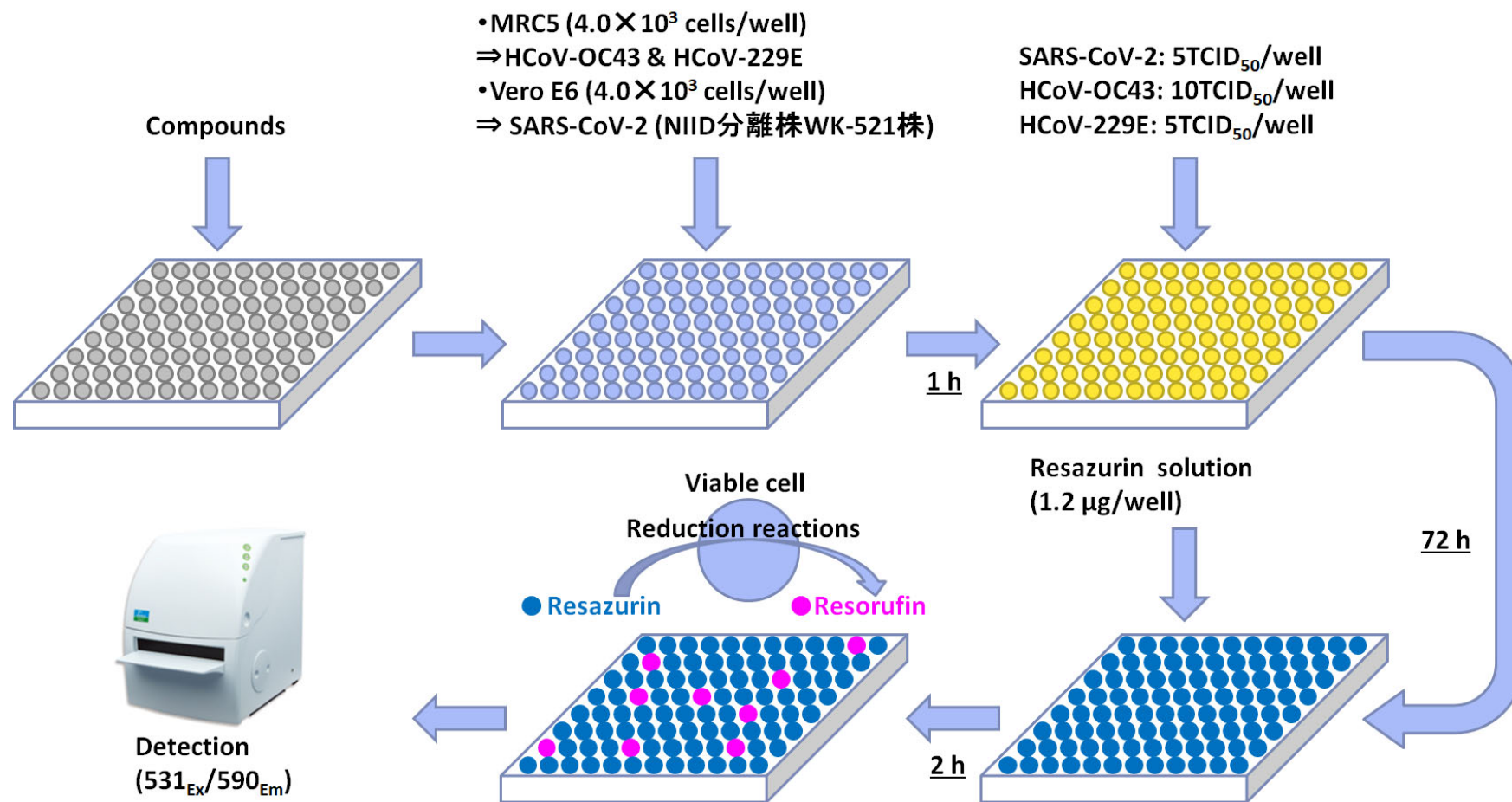


抗コロナウイルス活性評価系（1次評価法）

(評価対象ウイルス種)

SARS-CoV-2 (NIID分離株WK-521株)、HCoV-OC43 : *Betacoronavirus*

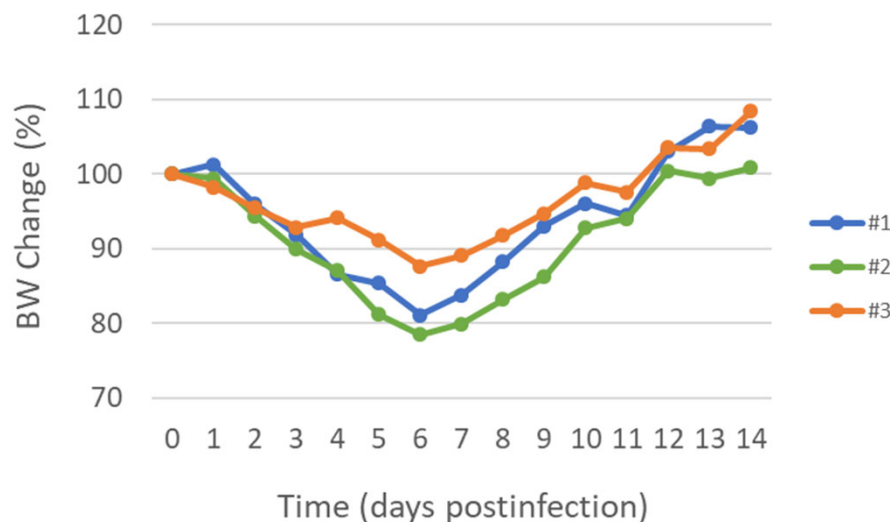
HCoV-229E : *Alphacoronavirus*



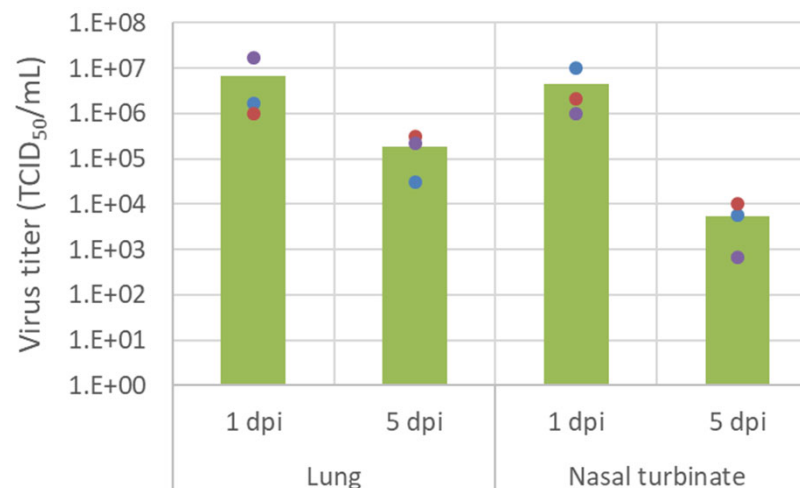
高次評価法 (ハムスター感染モデル)



感染後の体重変動



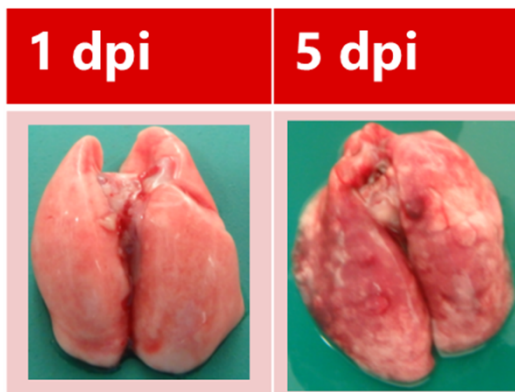
肺、鼻腔のウイルス量



実験方法

- ハムスター: Syrian, 6 週, ♀
- 経鼻感染 (100 μ L/ 匹)
- ウイルス: SARS-CoV-2 (WK-521)
- 感染量: 2.17×10^2 TCID₅₀/ 匹

肺の炎症



薬によるウイルス抑制効果、肺の炎症抑制効果が評価可能

A. コロナウイルス

化合物評価を継続中、動物モデルで効果あり

B. ラッサ出血熱ウイルス

候補化合物について、テキサス大（UTMB）とコラボ
動物モデルで効果あり、幅広いウイルスに強い抗ウイルス活性

C. ブニヤウイルス：SFTSV, リフトバレー, カリフォルニア脳炎

D. デングウイルス：⇒ 北大薬学部との共同研究

E. 狂犬病ウイルス、黄熱病ウイルス、チクングニヤウイルス

- 世界の感染症研究に貢献する
- 世界の感染症で苦しむ人々を助ける
- 世界から，薬のない感染症を無くす

新興感染症対策には、アカデミア、企業が協力して、All Japan で取り組むべきである。

お問い合わせ先

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所
シオノギ抗ウイルス薬研究部門
佐藤 彰彦(塩野義製薬 主席研究員)

TEL : 011-706-9638 Fax : 011-706-9522
メール : akihiko.sato@shionogi.co.jp