

脳炎を引き起こすラクロスウイルスの増殖阻害薬を発見

～脳炎ウイルスに対する新たな治療薬開発の可能性～

ポイント

- ・ラクロスウイルスに対して既存の化合物よりも高い増殖阻害活性を示す化合物を発見。
- ・ラクロスウイルス感染動物に本化合物を投与することで、生存期間が延長。
- ・キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤が脳炎ウイルスに対する治療薬として有望。

概要

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所の大場靖子教授、佐々木道仁准教授、五十嵐学准教授、佐藤彰彦客員教授（塩野義製薬株式会社）、小西 慧客員研究員（塩野義製薬株式会社）、同総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点の澤 洋文教授らの研究グループは、ラクロスウイルス（La Crosse virus; LACV）^{*1} に対して抗ウイルス活性を有する化合物を発見しました。

ラクロス脳炎は LACV によって引き起こされる蚊媒介性の感染症であり、主に北米や西欧諸国で症例が報告されています。重篤な感染病態として小児における脳炎症状が特徴的であり、未だラクロス脳炎に対する治療薬は存在しません。研究グループは過去に、ウイルスが持つキャップ依存性エンドヌクレアーゼ（cap-dependent endonuclease; CEN）^{*2} を標的とした抗ウイルス化合物である carbamoyl pyridone carboxylic acid (CAPCA)-1 を同定しており、今回の研究では本化合物のラクロス脳炎感染症に対する有効性を評価しました。その結果、培養細胞を用いた実験において、CAPCA-1 は既存化合物よりも強い抗ウイルス活性を有することを確認しました。また、CEN 遺伝子領域に変異を持った LACV に対して CAPCA-1 の抗ウイルス活性が低下したことから、CAPCA-1 は LACV の CEN を標的としていることが示唆されました。さらに、研究グループは LACV 感染動物を用いた実験により、本化合物を投与が感染マウスの脳内ウイルス量を減少させ、感染マウスの生存期間を延長させることを明らかにしました。

本研究により、CEN 阻害剤がラクロスウイルスの増殖阻害薬として有効であることが確認され、この成果によって新規治療薬の開発が進むことが期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 7 月 23 日（水）公開の Antimicrobial Agents and Chemotherapy 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

節足動物媒介感染症は、蚊やダニなどの節足動物が病原体を媒介してヒトへ感染する感染症です。代表的な感染症として、マラリアやデング熱があり、世界中で公衆衛生学上の大きな問題となっています。北米や西欧諸国で蚊媒介感染症を引き起こすウイルス群としてカリフォルニア脳炎血清群ウイルスが存在します。その一種であるラクロスウイルス (La Crosse virus; LACV) 感染が引き起こすラクロスウイルス感染症は、重症例では小児において重篤な脳炎症状を呈することが知られています。LACV に対する特異的な抗ウイルス薬は存在せず、また LACV を媒介する蚊の生息域が北米や西欧諸国を越えて広がるのが懸念されていることから、LACV に対する抗ウイルス薬を創製し、パンデミックに備えておくことが重要です。

北海道大学と塩野義製薬株式会社（以下「塩野義製薬」という。）は、2006 年よりインフルエンザウイルス、2013 年より新興・再興感染症ウイルスに対する創薬を目的に共同研究を開始しています。これまで、塩野義製薬では HIV やインフルエンザウイルスが持つ酵素であるインテグラーゼ^{*3} やキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease; CEN) を標的とした抗ウイルス薬を創製してきました。塩野義製薬はこれらの抗ウイルス薬開発で蓄積されたノウハウを基に創製した、豊富な化合物ライブラリーを所有しています。塩野義製薬の豊富な化合物ライブラリーと北海道大学が保有する様々なウイルス種を活用することで、新興・再興感染症ウイルスに対する抗ウイルス薬の創製を目指しています。LACV はその複製時に CEN を活用することが知られており、塩野義製薬の CEN 阻害剤ライブラリーに、LACV の増殖を阻害する化合物が含まれている可能性があります。

【研究手法及び研究成果】

過去に北海道大学と塩野義製薬では、CEN を標的とした抗ウイルス化合物である carbamoyl pyridone carboxylic acids (CAPCAs) を同定しており、本実験では CAPCAs の抗 LACV 活性を、培養細胞実験と感染動物実験により評価しました。CAPCAs のうち、CAPCA-1 (図 1) は非神経由来細胞内で既存化合物である Favipiravir (別名 T-705) ^{*4} や Ribavirin (RBV) ^{*5} よりも LACV の増殖を強く抑制しました (図 2)。また、LACV は神経系細胞で効率的に増殖し、ヒトで脳炎症状を引き起こすことから、神経系細胞も用いて実験を実施し、CAPCA-1 が神経系細胞においても LACV の増殖を抑制することを示しました (図 2)。

次に、CAPCA-1 の抗 LACV 作用機序を解明するため、CAPCA-1 耐性 LACV 分離を行いました。CAPCA-1 存在下で LACV を複数回継代した結果、LACV の CEN 遺伝子領域に変異を持つウイルスが選択されました。この CEN に変異を有する LACV は CAPCA-1 への感受性が野生型よりも低下したことから、CAPCA-1 は LACV の CEN と相互作用することが示唆されました (図 3)。

最後に、生体内における CAPCA-1 の抗 LACV 作用を確認するために、LACV 感染動物を用いた薬効評価試験を行いました。腹腔内接種により LACV を感染させたマウスに CAPCA-1 を投与した結果、投与用量依存的に感染マウスの生存期間が延長しました (図 4)。さらに、脳内におけるウイルス量を測定した結果、CAPCA-1 投与マウスは未治療マウスと比較して有意にウイルス量が減少しておりました (図 5、左図)。また、LACV をマウスに皮内接種した際にも同様に、CAPCA-1 投与マウスでの脳内ウイルス量が減少したことから、CAPCA-1 は LACV の末梢組織から中枢神経への移行を阻止していることが考えられました (図 5、右図)。

【今後への期待】

これまで北海道大学と塩野義製薬は、呼吸器感染症を引き起こすインフルエンザウイルスや、出血熱感染症を引き起こすラッサウイルスに対して、CEN 阻害剤がウイルス増殖を抑制し治療薬として有効である可能性を示してきました。本研究により、CEN 阻害剤が脳炎ウイルスの増殖阻害剤として有効であることが明らかとなり、CEN 阻害剤のさらなる応用可能性が示されました。この成果により、ラクロス脳炎に対する新規治療薬の開発が進むことが期待されます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症研究基盤創生事業（海外拠点研究領域）「ザンビア拠点を活用した人獣共通感染症対策に資する研究と人材育成（研究代表者：澤 洋文）」の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 A cap-dependent endonuclease inhibitor acts as a potent antiviral agent against La Crosse virus infection（キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤はラクロスウイルス感染に対する抗ウイルス化合物として作用する）
著者名 小西 慧^{1,2}、埜田善之¹、五十嵐学²、穴戸貴雄¹、安尾和也¹、William W. Hall³、大場靖子^{2,4}、澤 洋文^{2,4}、佐々木道仁^{2,4}、佐藤彰彦^{1,2,4*}（¹塩野義製薬株式会社、²北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所、³University College of Dublin、⁴北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点、*責任著者）
雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy（抗菌薬及び抗ウイルス薬の専門誌）
DOI 10.1128/aac.00186-25
公表日 2025 年 7 月 23 日（水）（オンライン公開）

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 教授 大場靖子（おおばやすこ）

T E L 011-706-5185 F A X 011-706-7370 メール orbay@czc.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.czc.hokudai.ac.jp/pathobiol/>

北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 客員教授 佐藤彰彦（さとうあきひこ）

T E L 011-706-9637 F A X 011-706-7370 メール akihiko.sato@shionogi.co.jp

U R L <https://www.czc.hokudai.ac.jp/pathobiol/shionogi/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

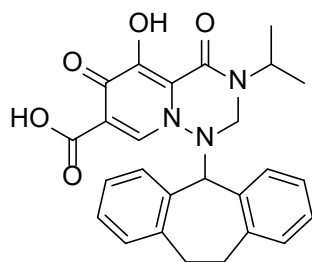


図 1. CAPCA-1 の化学構造

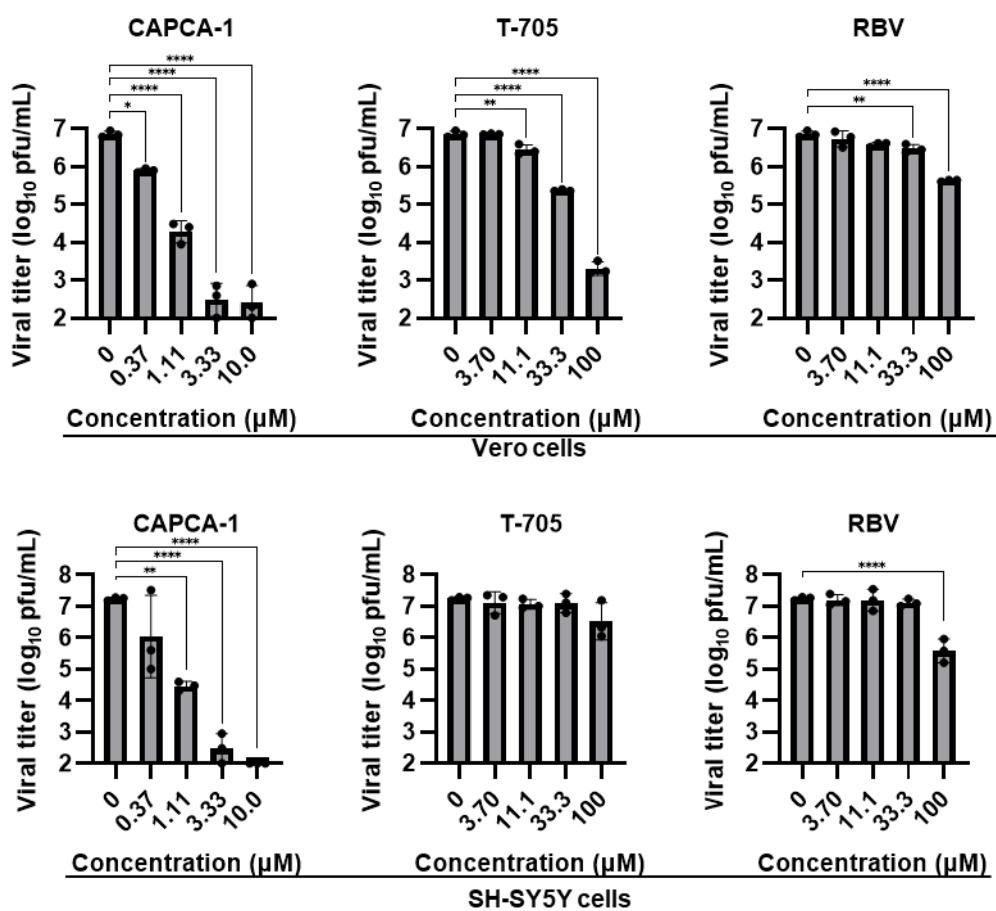


図 2. CAPCA-1 のウイルス増殖抑制作用

（上段）非神経細胞、（下段）神経細胞。ウイルス力価の平均値を棒グラフで、各個体の値を点で示した。統計学的解析結果の P 値： *P < 0.05、**P < 0.01、****P < 0.0001。

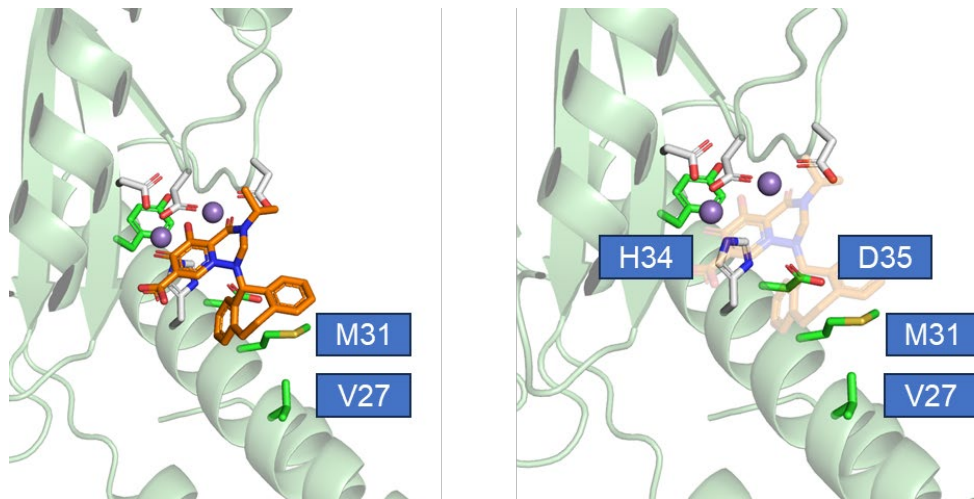


図 3. CAPCA-1 と LACV CEN の結合モデル

右図は左図の化合物を透過させた図。CAPCA-1 耐性ウイルス分離試験で Asp35 (D35)位、Met31 (M31)位、Val27 (V27)位のアミノ酸に変異が確認された。

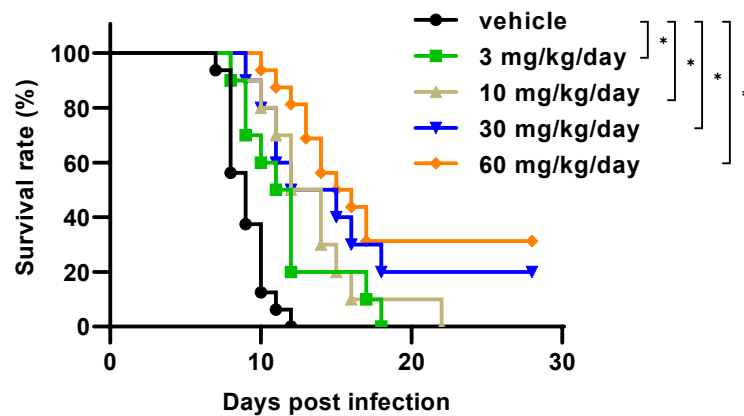


図 4. LACV 感染マウスモデルを用いた CAPCA-1 の致死抑制評価

統計学的解析結果の P 値：*P < 0.0125

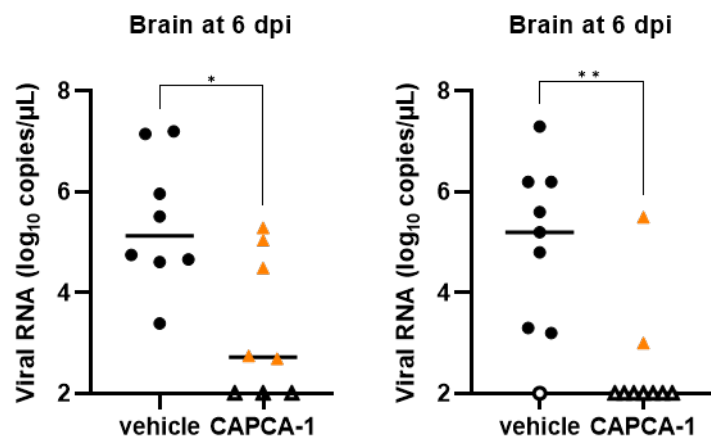


図 5. LACV 感染マウスモデルを用いた CAPCA-1 の感染 6 日目における脳内ウイルス量抑制評価
(左図) 腹腔内感染モデル、(右図) 皮内接種モデル。P 値：*P < 0.05、**P < 0.01。

【用語解説】

- *1 ラクトスウイルス (LACV) … 北米や西欧で確認されているウイルス。蚊によって媒介され、小児感染で症状を呈することが多く、重篤なケースでは脳炎を引き起こす。
- *2 キャップ依存性エンドヌクレアーゼ (CEN) … インフルエンザウイルスやラクトスウイルスが持つウイルス酵素。ウイルスの増殖に必須なウイルス特有の酵素であり、ヒトは CEN と相同な遺伝子を持たないことから、抗ウイルス薬の良いターゲットになると考えられている。
- *3 インテグラーゼ … HIV が宿主細胞に感染する際、ウイルス遺伝子を宿主細胞の DNA に組み込むために必要な酵素。
- *4 Favipiravir … 様々なウイルスに広く活性を示す核酸アナログ。日本ではインフルエンザウイルス感染症と重症熱性血小板減少症候群に対する抗ウイルス薬アビガンとして承認されている。
- *5 Ribavirin … 様々なウイルスに広く活性を示す核酸アナログ。日本では C 型肝炎の治療に用いられている。