



| | |
|------------------------|---|
| Title | Study on chemical compounds for the development of anti-ebolavirus drugs [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s) | 磯野, 真央 |
| Citation | 北海道大学. 博士(感染症学) 甲第14550号 |
| Issue Date | 2021-03-25 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/81659 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Mao_Isono_abstract.pdf (論文内容の要旨) |



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学） 氏名：磯野 真央
Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Study on chemical compounds for the development of anti-ebolavirus drugs
(抗エボラウイルス薬開発に向けた化合物の探索)

フィロウイルス科に属するエボラウイルスおよびマールブルグウイルスは、ヒトを含む霊長類に高い致死率を伴う出血熱を引き起こす人獣共通感染症病原体の一つである。近年、大規模なエボラウイルス病（EVD）のアウトブレイクがアフリカ地域を中心に報告されている。2013年から2016年にかけて西アフリカで発生したEVDの未曾有の大流行および2018年から2020年のコンゴ民主共和国での流行の際に、EVDに対する様々な治療薬の臨床試験が行われ、2020年10月に抗体医薬による初めての抗エボラウイルス薬 Inmazeb が承認された。しかし、この抗体医薬品は生産コストが高い上に、使用上の問題から投与できない患者も一定数想定される。一方、これまでにファビピラビルやレムデシビルに代表される核酸類似体が、エボラウイルスのゲノム複製阻害薬の候補化合物として報告されてきたが、実用化には至っていないため、さらなる安価で安全な EVD 治療薬の開発が求められている。

第一章では、エボラウイルスの表面糖タンパク質（GP）を纏ったシュードタイプウイルスを用いて、既存の化合物ライブラリーからフィロウイルスの細胞侵入を阻害する治療薬候補化合物として見つかった HUP2976 の解析を行った。共焦点顕微鏡を用いて、蛍光標識したエボラウイルス様粒子（VLP）の細胞侵入過程（吸着・取り込み・膜融合）を HUP2976 存在下および非存在下で比較した結果、本化合物は粒子がエンドソーム内に取り込まれた後の膜融合を阻害していることが示唆された。エボラウイルスの膜融合は、エンドソーム内に存在する膜融合レセプターである Niemann-Pick C1 (NPC1) 蛋白質と GP の相互作用を介して引き起こされると考えられているが、HUP2976 は NPC1 と GP の結合を阻害しなかった。次に、増殖性シュードタイプウイルスを用いたエスケープミュータントを選択し、アミノ酸配列を解析したところ、GP 分子上の基幹部位に変異が見つかり、その変異箇所が HUP2976 の作用部位である事が示唆された。これらの結果は、HUP2976 はエボラウイルスの GP 分子に直接作用して構造変化を抑制し、エンドソーム膜とウイルスエンベロープの膜融合を阻害することで、エボラウイルスの細胞侵入阻害活性を示すことを示唆している。

第二章では、エボラウイルスの細胞内増殖過程のうち、細胞侵入以外のステップ、すなわちゲノム転写・複製および出芽過程を標的とした新たな治療薬候補化合物の探索を試みた。まず、エボラウイルスゲノムにコードされている7つのタンパク質、レポーター遺伝子としてルシフェラーゼをコードするエボラウイルスミニゲノムおよび T7 プロモーターを発現するプラスミドを細胞に導入し、細胞内に発現したルシフェラーゼおよび培養上清中に産生される VLP 量を検出することによって、エボラウイルスゲノムの転写・複製および出芽を同時に評価できる実験系を確立した。この評価系をもとに、約 20,000 化合物のスクリーニングを行った結果、転写・複製阻害活性を持つ化合物を 11 個および出芽阻害活性を持つ化合物を 12 個見いだした。そのうち、転写・複製および出芽の両方に阻害活性を示したものは 7 個であった。

本研究は、EVD に対する新規治療薬候補化合物を探索することを目的として行った。現在唯一の承認薬である Inmazeb に代表される抗体医薬に比べ、生産コストならびに保管の簡便さや効能成分の安定性などの面で優位である低分子化合物は、EVD が問題となる地域であるアフリカで、より理想的な薬剤であると考えられる。本研究で見つかった化合物の実用化に向けて、選択性、細胞毒性、構造活性相関および生体内での薬物動態等についてさらなる研究が必要であるが、得られた知見は今後の EVD 治療薬の開発に貢献することが期待される。