

## 北大発アカデミア創薬を目指して —北大薬学の新型コロナウイルス治療薬開発の取り組み—

生体分子機能学研究室・教授

前仲 勝実

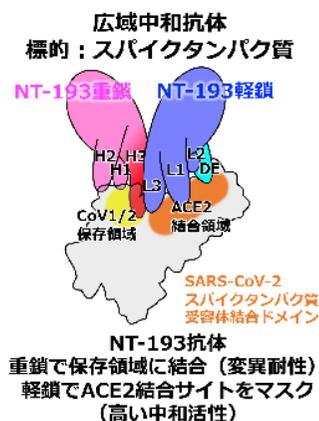
北海道大学薬学部同窓会会員の皆様にはますますご健勝のこととお喜び申し上げます。今回は同窓会長の松田彰先生から北大薬学で進めている新型コロナウイルス治療薬開発の取り組みについて執筆するようにご指示がありましたので、これまでの経緯と現状についてご紹介したいと思います(創薬センターの設立からの経緯などは2016年の芳香をご覧ください)。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の発生から間もなく、2020年2月に国立感染症研究所ウイルス第三部部长の竹田誠先生から、新型コロナウイルスに対する治療薬開発と一緒に取り組んでほしいと私に連絡がありました。これは竹田先生と九州大学時代からウイルスの共同研究を進めており、呼吸器ウイルス治療薬の標的としてTMPRSS2の創薬開発を行うプロジェクトにも参加していた背景があったためです。竹田先生、ウイルス第二部の渡士幸一先生(現在同治療薬・ワクチン開発研究センター)、北大創薬科学研究教育センターのスタッフである福原秀雄先生と私(飛行機に乗る前で浜松町から参加)がすぐにskype(当時はzoomやwebexはメジャーではなかった)で打ち合わせをしました。ドラッグリポジショニングを優先する必要がありましたので、北大薬学創薬科学研究教育センターで整備しておりました日本承認薬をほぼ網羅した既存薬3000化合物強をすぐに提供することが決まりました。また、当時すでに北大人獣共通感染症リサーチセンター(現在人獣共通感染症国際共同研究所)に新型コロナウイルスが感染研から分与され、澤洋文先生(分子病態・診断部門 教授)と佐藤彰彦先生(客員教授・塩野義製薬)のグループでウイルス評価がスタートしていました(関連する治療薬開発について後ほど詳述します)。この背景もあり、新型コロナウイルスの抗ウイルス活性評価の情報共有を随時行う方針が決まりました。この後、日本医療研究開発機構(AMED)の緊急コロナウイルス治療薬開発の竹田先生を代表とするグループに参加し、治療薬開発を進めていくことになりました。既存薬のライブラリーは当センター技術職員の乙黒聡子さんらの迅速な対応でスクリーニング実施用に翌3月には渡士先生へとお送りすることができました。これは創薬科学研究教育センターが北海道大学病院の整形外科の角家 健先生と共同研究で既存薬スクリーニングを進める中で、既存薬全てにトライしたいと要望を受け、センターで整備しておいたことが今回の迅速対応につながりました。他方、私どものグループはタンパク質調製や構造解析が得意であることから、九州大学の橋口隆生先生(現京都大学)と連携して、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質やメイン(3CL)プロテアーゼなどのタンパク質を調製し、スクリーニングに加え、そのメカニズム解明に貢献できるように準備を進めました。そこで、渡士先生が発見されましたSARS-CoV-2に抗ウイルス活性を示すネルフィナビルとセファランチンについて、当センターの野村尚生先生が中心となってタンパク質レベルでの活性評価を行い、臨床開発へ進めることに貢献することができました(Ohashi. *et al.*, *iScience* 2021)。また、AMED-BINDS 事業を担当されている善光龍哉様(32期、現センター客員教授)からの依頼を受け、*in silico* 解析からネルフィナビル候補化合物を同定していた産総研の広川貴次先生(連携講座客員教授、現在筑波大学)に渡士先生を紹介し、作用機序の構造基盤を示唆するデータを組み合わせる形に繋がりました。現在も既存薬の評価やメカニズム解析を進めておりますが、弱い薬効を示すものはあるものの、作用点があっさりとした強

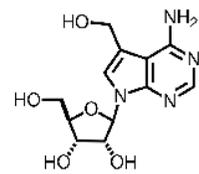
いものはない印象であり、すでに候補となっている既存薬の臨床開発が進むことを期待している状態です。

次に、新型コロナウイルスに対する新薬への取り組みについて紹介したいと思います。こちらは少し時期をさかのぼります。2017年に佐藤彰彦先生から広域ウイルス治療薬の開発のため、核酸化合物ライブラリーのスクリーニングを共同で進めたいとの話があり、スタートしたものです。こちらはマッチングファンドの「未来創薬医療イノベーション拠点形成事業(平成18-27年度)」終了直後に、班員としてご一緒させていただきました喜田宏先生(当センターの運営委員)が佐藤先生にこちらのライブラリーを紹介していただきましたことがきっかけです。核酸化合物ライブラリーは松田彰先生の研究室が取り組んできた長年の研究成果であり、独自の化合物を多く含んでおります(市川聡先生がライブラリーの化合物選別を行われました)。当初はデングウイルスに対する治療薬としての開発を進め、広くフラビウイルスに良い活性を示す化合物があることがわかってきました。当研究室の社会人博士課程学生の上村健太郎さん(塩野義製薬)が抗ウイルス活性評価を行っており、フラビウイルスに効果のあるヌクレオシド HMca が風邪コロナウイルスにも活性を示すことを2019年11月に見つけました。この直後に COVID-19 が発生しました。北大に SARS-CoV-2 のウイルスが分与された直後にウイルス評価系を構築しつつ、化合物の評価が始まりました。HMca が抗ウイルス活性を示すことがわかり、新薬の候補となりました。この時点が上述の竹田先生とのプロジェクトがスタートしたタイミングと同じ時期になります。竹田班の中で情報共有を進めながら、まずはドラッグリポジショニングということで、既存薬の評価を行いつつ、HMca の誘導体を松田先生(現在もご自身で合成をされています!)と徳島大学の南川典昭先生(30期)と田良島典子先生が協力して合成を担当し、抗ウイルス評価を進めました。これは BSL3 環境下での実験ということで当時は大変スルーブット性が悪く、時間がかかりました。最終的には HMca そのものを活性の高い核酸化合物として特定致しました(Uemura. *et al.*, *iScience* 2021)。臨床まで進んでいる核酸化合物治療薬である、メルクのスピラビルやロシュの AT527 の臨床結果が芳しく無い報告も出ており、核酸化合物治療薬の開発は継続する必要があると言えます。HMca は現在も継続して AMED「新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業」の支援を受け、臨床開発へ向けて取り組んでおります。HMca は広くプラス鎖一本鎖 RNA ウイルスに効果があることから広域ウイルス治療薬としての期待があります。次の執筆の機会には良い報告ができることを願っているところです。

続いて、抗体医薬品について取り上げたいと思います。私と同じく上述の竹田班の班員であった国立感染症研究所の高橋宜聖先生から、2020年7月の情報交換会の際に、良い中和抗体を見つけたので、構造解析をお願いしたいとリクエストがありました。対象となった NT-193 抗体は SARS-CoV-2 に対する強力な中和活性だけではなく、2002年から2003年に流行した SARS-CoV-1 に対する中和活性を示し、広くコロナウイルスに対する中和活性を有



**ヌクレオシド**  
標的：RNA依存性RNA  
ポリメラーゼ



**HMca**  
7-hydroxymethyl-  
7-deazaadenosine  
(高い中和活性)

することがわかりました。すぐに、高橋先生が抗体を、京大の橋口先生がスパイクタンパク質を調製し、北大で構造解析と結合解析を行うことが決まり、2020年10月にはX線結晶構造解析により、NT-193抗体のFab断片とSARS-CoV-2スパイクタンパク質の受容体結合ドメインの複合体の結晶構造を当センターの喜多俊介先生が中心となって決定することができました(Onodera. *et al.*, *Immunity* 2021)。ACE2受容体の結合様式と似たモードであり、高い中和活性とコロナウイルスに広く交差反応性を示す構造的理由がわかりました。さらに、NT-193は変異株に対しても有効であることがわかりました。SARS-CoV-1にも有効な広い交差反応性を有する抗体の開発は現在のSARS-CoV-2変異株に加え、将来に起きうるコロナウイルスの新たなパンデミックの備えになる可能性があることから、継続して臨床に向けた開発を進める必要があると思います。同時に、さらに広い範囲で有効な中和抗体の開発を継続することの重要性が強調されると思います。北大創薬センターでは国立感染症研究所との連携を強化するため、今年度に高橋先生を客員教授として迎えました。この連携を基盤に、さらなる広域中和抗体の開発を進めていきます。

最後に、人事等の報告です。生体分子機能学研究室と創薬科学研究教育センター・バイオ医薬学部部門では、助教の古川敦先生が金沢大学薬学部の准教授、特任助教の田所高志先生が山口東京理科大学薬学部の講師、また、福原秀雄先生(国際連携局准教授)が人獣共通感染症国際共同研究所の准教授として異動されました。また、最近になって、博士課程の学生全員が、学振1名、DX博士4名として、採用されるという嬉しい知らせがありました。経済的支援や研究環境の整備が博士課程進学を希望する学生さんにとって、良い影響があると感じます。彼らが薬学部のアカデミア創薬研究に貢献してくれるものと期待しています。私の筆の進みが悪く、今回ご紹介できませんでしたが、新型コロナウイルスに対する治療薬・ワクチン開発のため導入したクライオ電子顕微鏡について次の機会にも執筆したいと思います(こちらも上述のように縁が取り持つプロジェクトです)。北大創薬センターでは今後も継続して新型コロナウイルス感染症を含む様々な難治性疾患に対する治療薬開発に取り組んで参りますので、引き続き同窓会の皆様のご指導・ご協力をお願いするとともに、ご意見・ご批判を頂ければ幸いです(もし経済的余裕のある方で北大創薬センターへのご寄付を検討いただける同窓会の皆様には、センターHPに掲載されておりますご寄附のバナーよりご支援いただけましたら幸いです。)。最後になりましたが、同窓会の皆様のご健勝を祈念致します。

#### 参考文献

- 1) Ohashi. *et al.*, *iScience*, 24, 102367 (2021).
- 2) Uemura. *et al.*, *iScience*, 24, 103120 (2021).  
プレスリリース: <https://www.hokudai.ac.jp/news/2021/09/post-901.html>
- 3) Onodera. *et al.*, *Immunity*, 54, 2385-2398 (2021).  
プレスリリース: <https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20211012-02.html>

2022年1月11日一部修正