

新型コロナウイルス感染症とその後遺症に 対する治療効果を併せ持つ薬剤の創製

芝浦工業大学 システム理工学部 生命科学科
教授 須原 義智

2022年 9月 6日

感染者数

日本: 約1720万人 (2022年8月20日現在)

世界: 約6億人

症状

風邪症状・嗅覚味覚障害

喉の痛み、咳、鼻水

呼吸困難、咳・痰

人工呼吸管理など

飛沫感染

発症～1週間程度

1週間～10日程度

10日以降

接触感染

感染者の約80%

約20%

約5%

軽症のまま治癒
無症状の人もある

肺炎症状が増悪し入院

集中治療室へ
2～3%で致命的

発症

1週間後

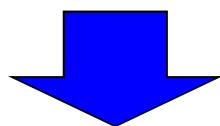
10日前後

COVID-19に対する治療薬の開発は喫緊の課題となっている

特例承認された主な新型コロナウイルス感染症治療薬

- ・デキサメサゾン
- ・バリシチニブ
- ・レムデシビル
- など

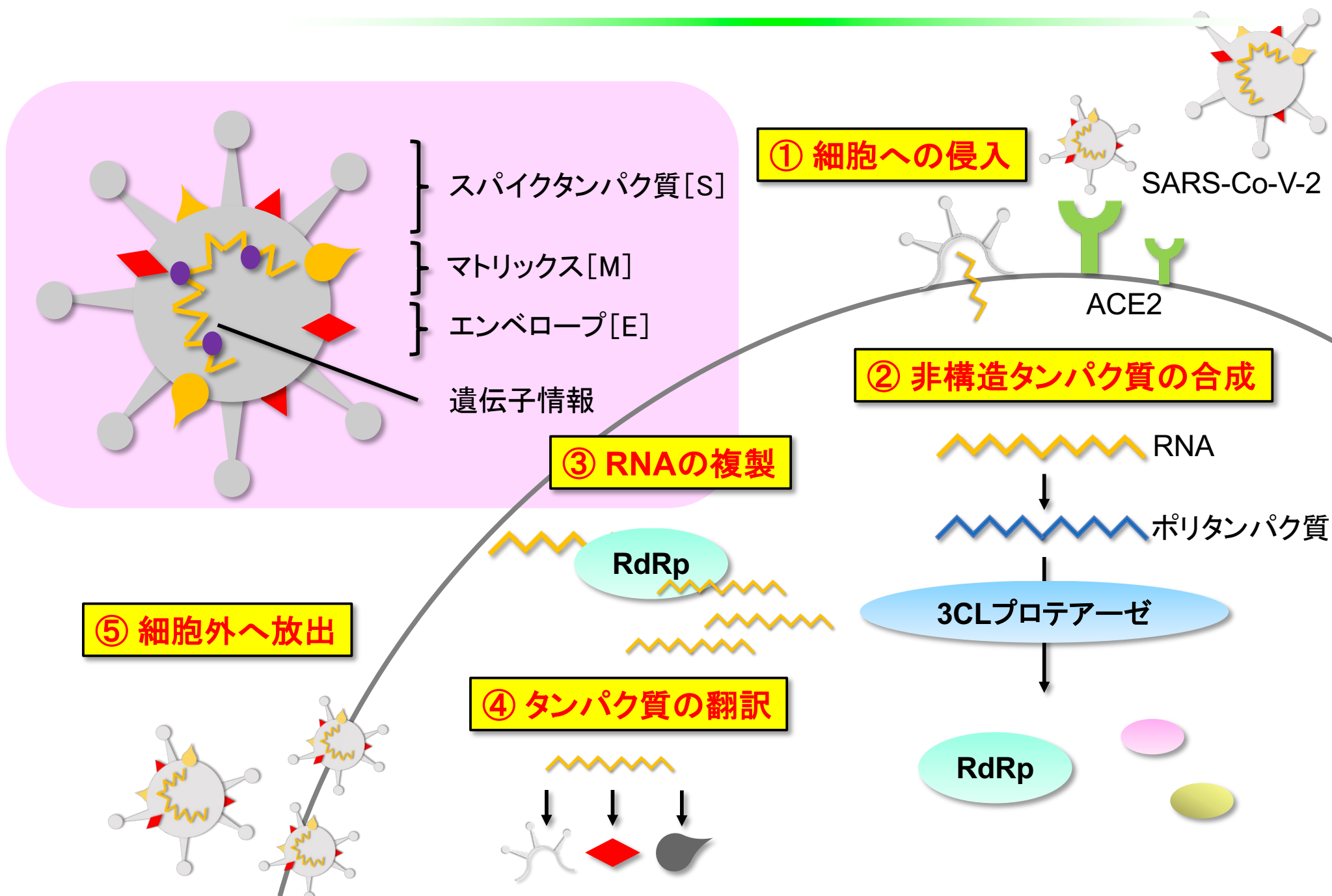
しかし、いずれも別の目的で開発された薬を
新型コロナウイルス感染症の治療薬に転用
している(ドラッグリポジショニング)。

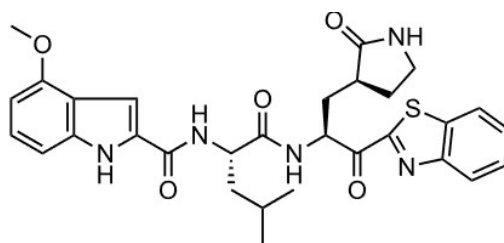


新型コロナに最適化されてない。

新型コロナウイルス感染症に特化し、顕著な
効果を示す薬剤(経口薬)が求められている。

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)が増殖する仕組み





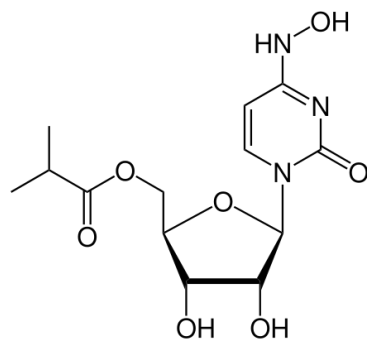
開発番号:S-217622



しかし、効果は限定的

② 非構造タンパク質の合成

③ RNAの複製



MSD

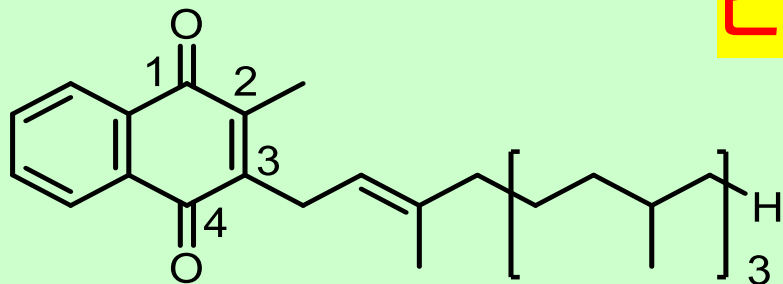
RdRp

 RNA

ポリタンパク質

3CLプロテアーゼ

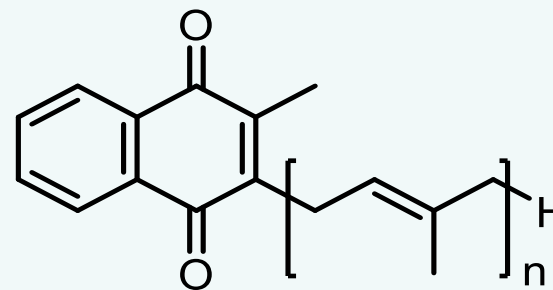
RdRp



ビタミンK₁



主に植物(緑黄色野菜)由来



ビタミンK₂ (n=1-14)



肉や卵、乳製品、納豆などの発酵食品由来

骨を作る作用や、血液を凝固させる作用を持つ



最近になって、抗ウイルス作用など興味深い作用を持つことがわかってきた



ビタミンKの構造を基にして、抗ウイルス作用を強めた化合物を見出す

候補化合物を創出する方法の方針

新型コロナウイルスに対する
作用を向上させる

天然のビタミンK

化学構造の一部を変えた化合物を合成

化合物A

化合物C

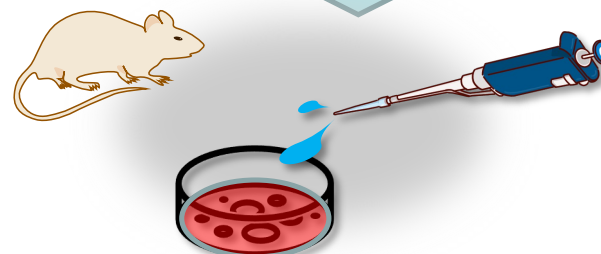
化合物B

化合物D

作用タンパク質と強く結合する
化合物の設計

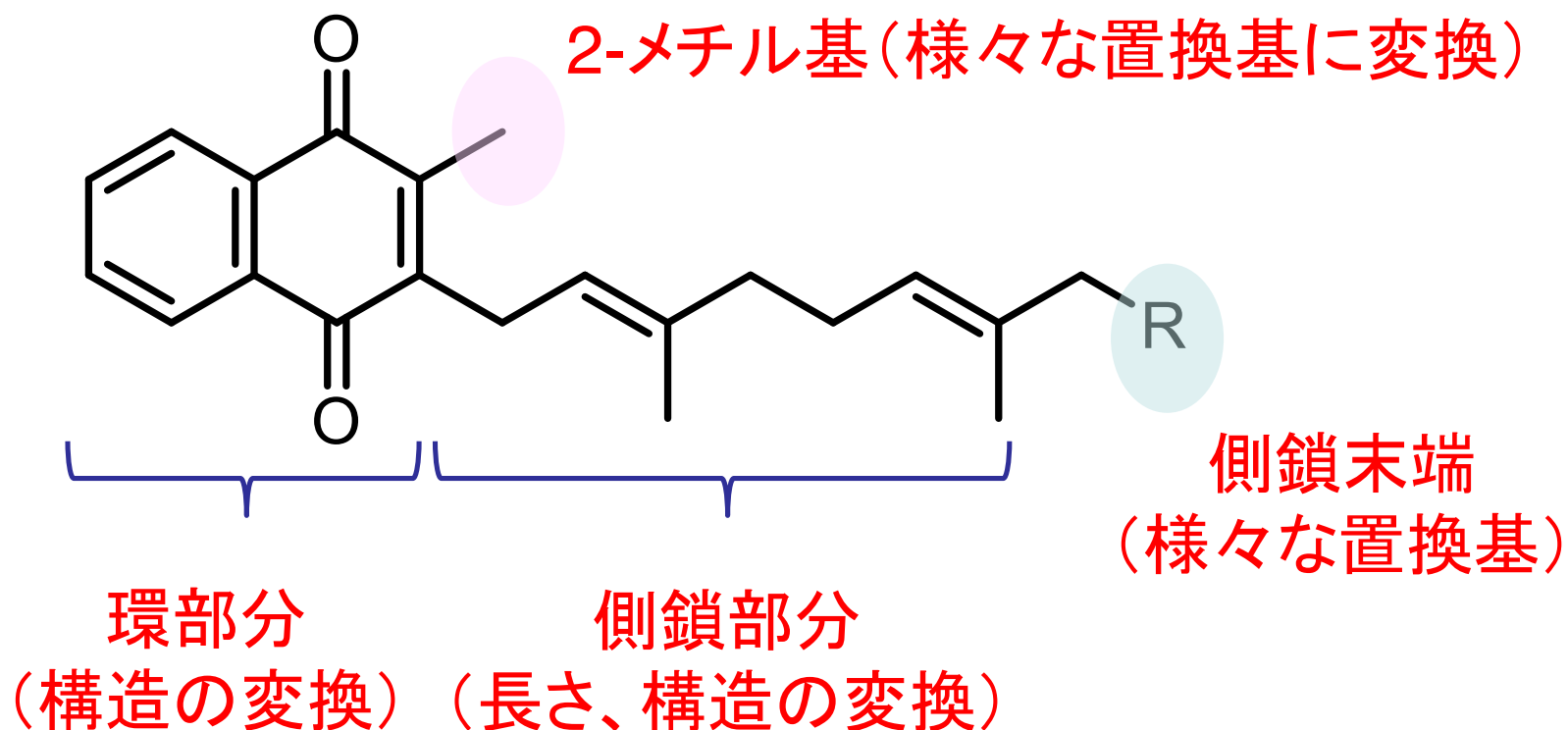
強い作用を持つ
化合物を選別

候補化合物の創出



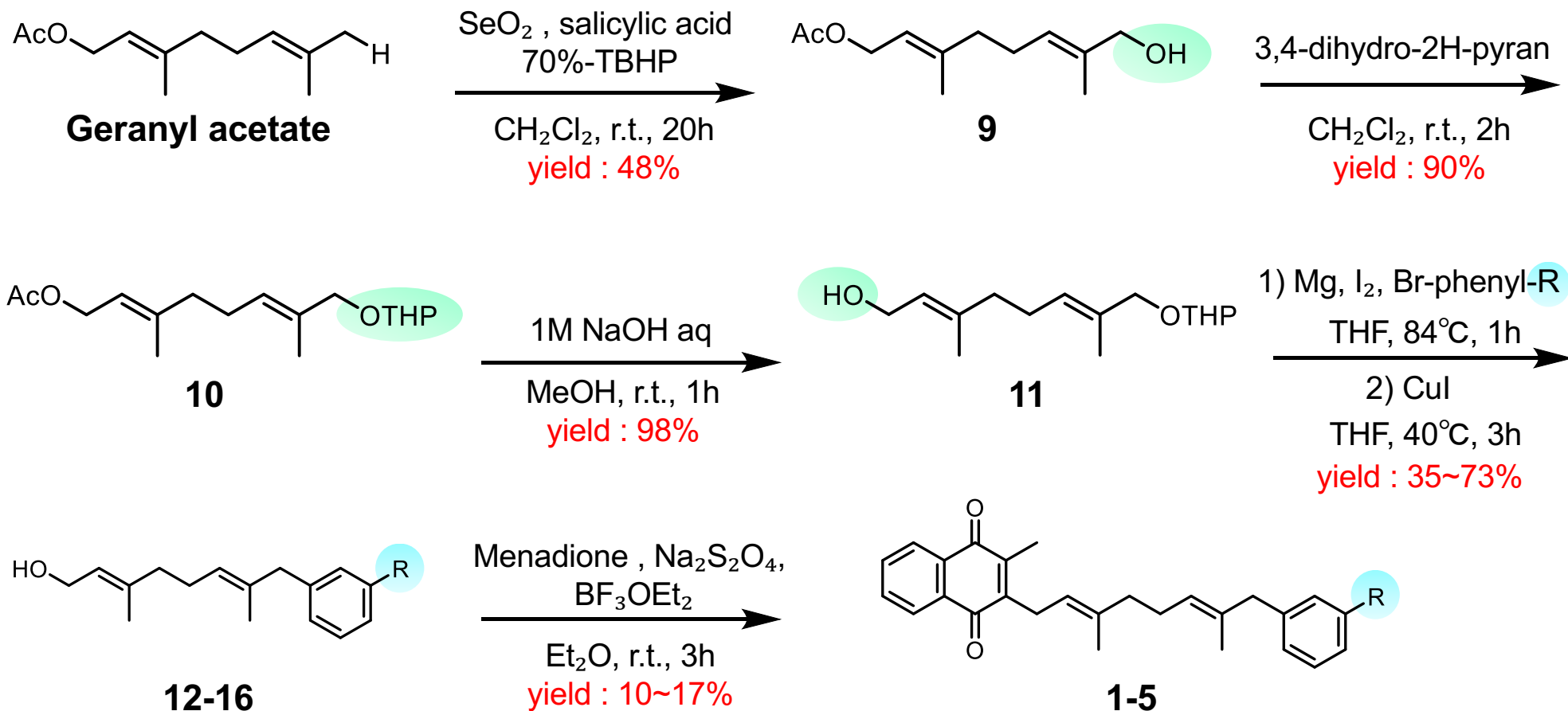
細胞・動物などを用いて作用を調べる

ビタミンKの化学構造の修飾

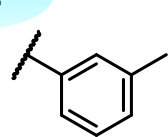


合成が比較的簡単な、「側鎖末端に置換基を導入した誘導体」を合成した

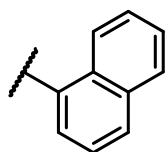
ビタミンK誘導体の合成方法



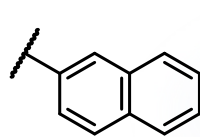
R =



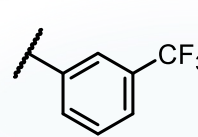
1,12



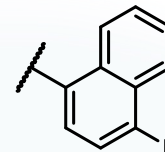
2,13



3,14



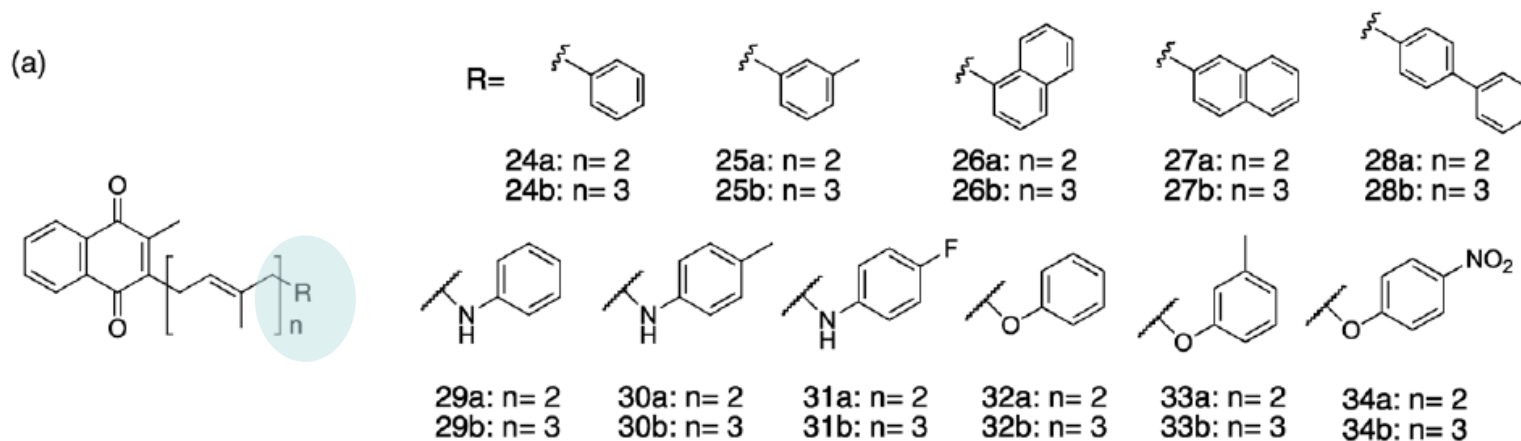
4,15



5,16

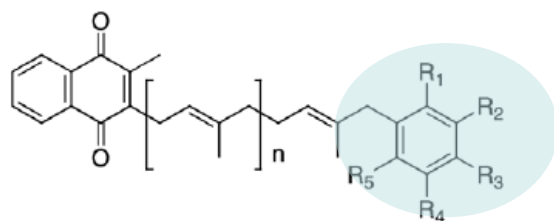
側鎖末端を修飾したビタミンK化合物

天然ビタミンKの側鎖末端に、様々な脂溶性の置換基を導入した新規化合物を合成した



Suhara, Y. et al. *J. Med. Chem.* 2015; Kimura, K., Suhara, Y. et al. *J. Med. Chem.* 2017

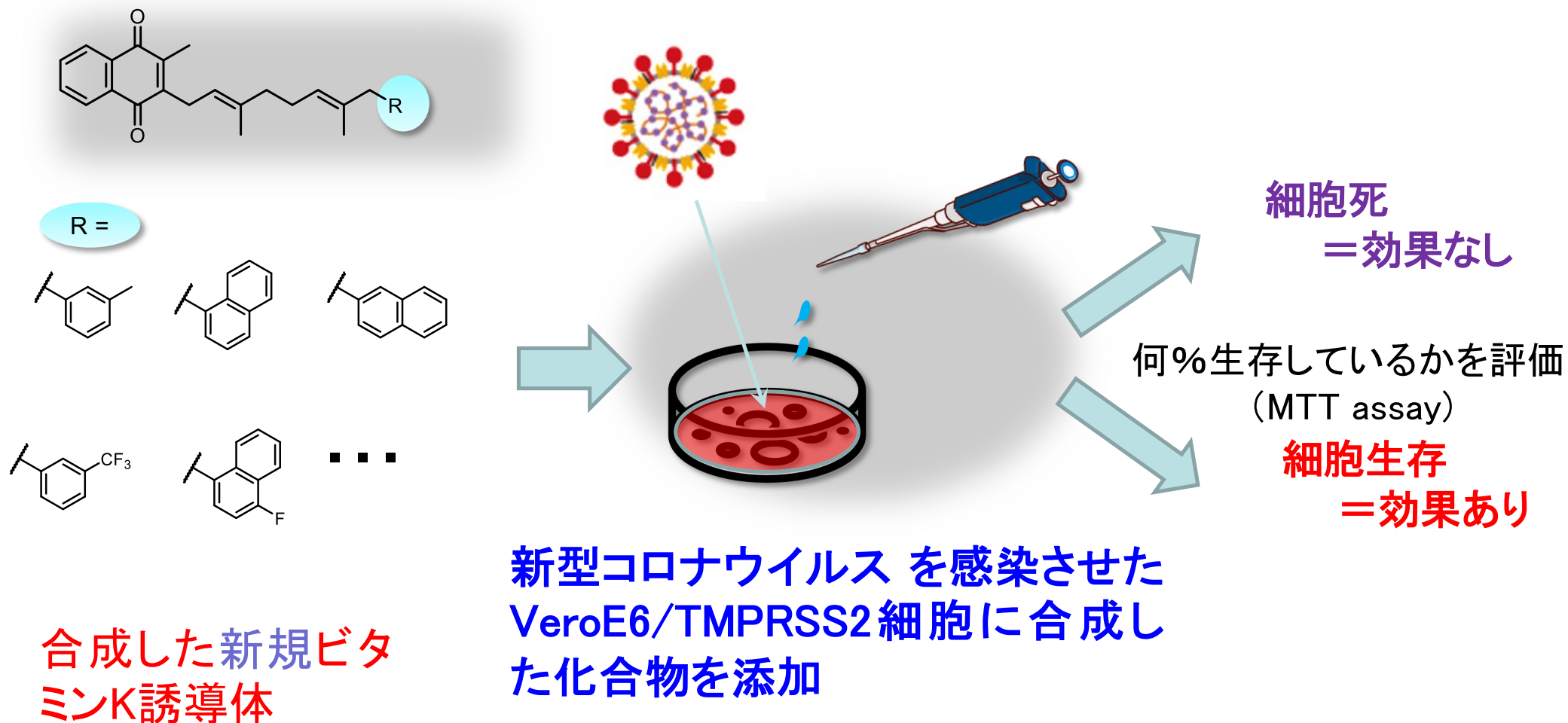
(b)



	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
35 :	1	CH ₃	CH ₃	H	H	H
36 :	1	CH ₃	H	CH ₃	H	H
37 :	1	H	CH ₃	CH ₃	H	H
38 :	1	H	CH ₃	H	CH ₃	H
39 :	1	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
40 :	1	H	^t Bu	H	H	H
41 :	2	CH ₃	CH ₃	H	H	H
42 :	2	CH ₃	H	CH ₃	H	H
43 :	2	H	CH ₃	CH ₃	H	H
44 :	2	H	CH ₃	H	CH ₃	H
45 :	2	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
46 :	2	H	^t Bu	H	H	H

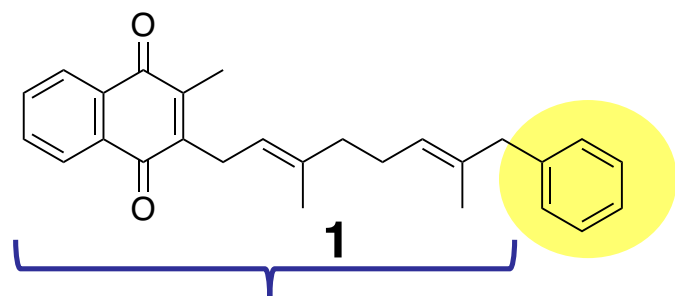
約60種類の化合物

Sakane, R., Suhara, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017

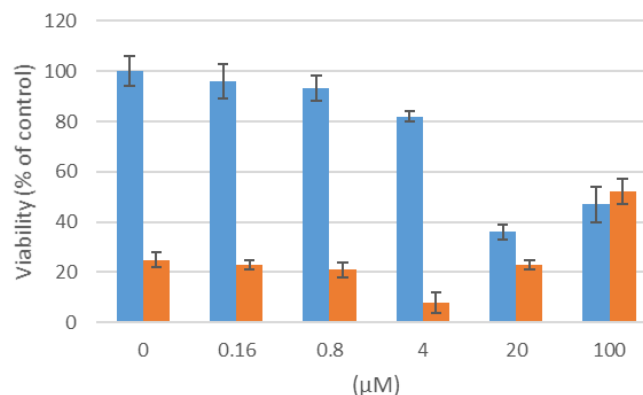


新型コロナウイルス感染による細胞死を阻害することで、高い生存率を示す化合物を見出した

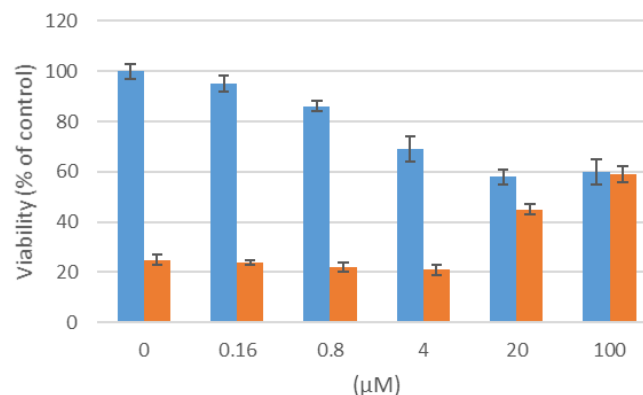
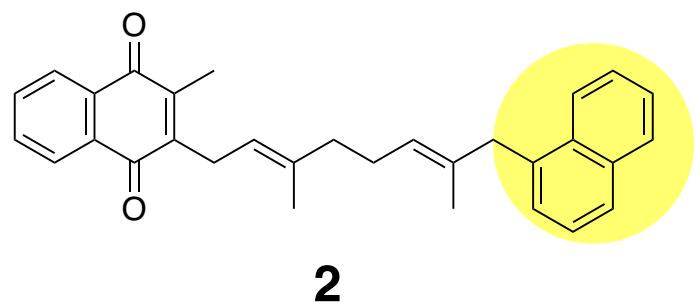
化合物の新型コロナウイルスに対する作用



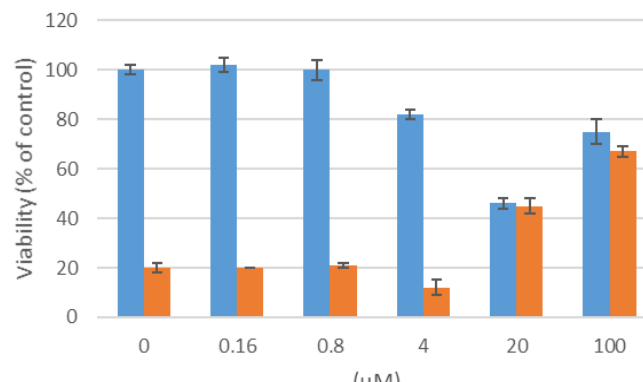
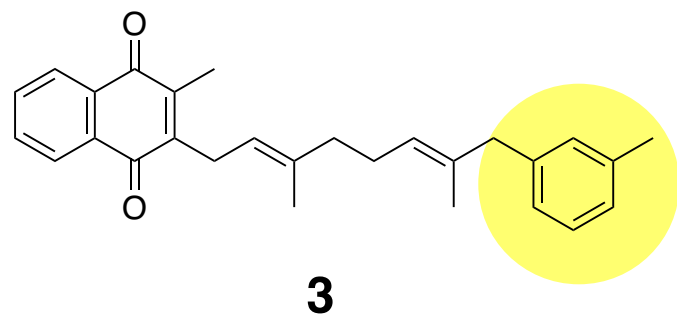
メナキノ-2 (MK-2)



	(μ M)
CC50	7.9
EC50	>7.9



	(μ M)
CC50	10.5
EC50	>10.5

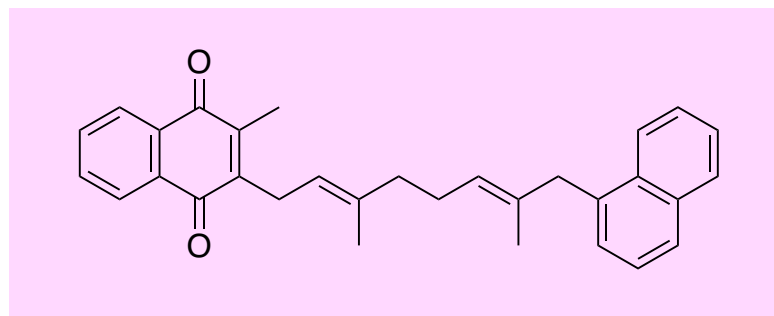
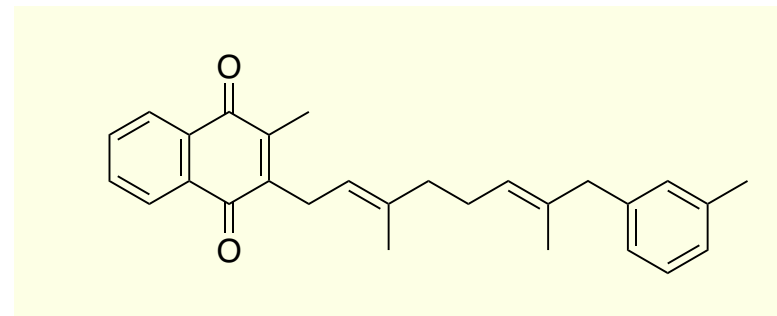
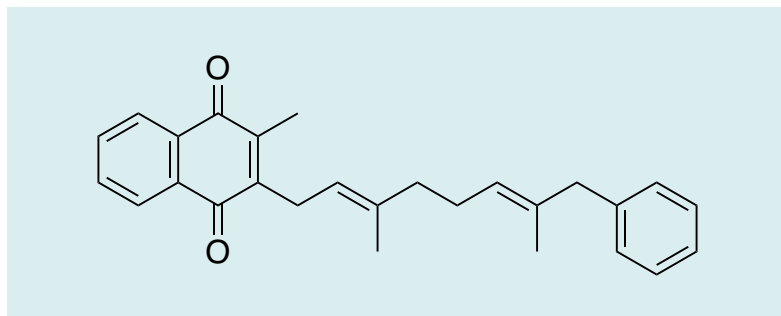


	(μ M)
CC50	10.9
EC50	11.9

青: Mock細胞 橙: 新型コロナウイルス感染細胞

MK-2の側鎖末端に脂溶性の置換基を導入した誘導体は、感染細胞の生存率を向上させた

ビタミンKを基にした抗新型コロナウイルス活性をもつ化合物



新型コロナウイルスに効果を示す化合物を得ることに成功した。

全身症状

- 倦怠感
- 関節痛
- 筋肉痛

精神・神経症状

- 脳梗塞合併症
- 記憶障害
- 集中力低下
- 不眠
- 頭痛
- 抑うつ

呼吸器症状

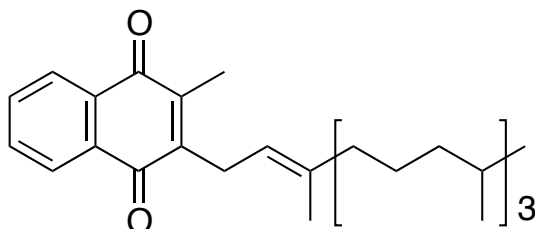
- 咳
- 喀痰
- 息切れ
- 胸痛

その他の症状

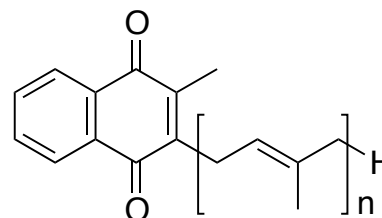
- 嗅覚障害
- 味覚障害
- 動悸
- 下痢
- 腹痛

全体の76%に後遺症が見られる

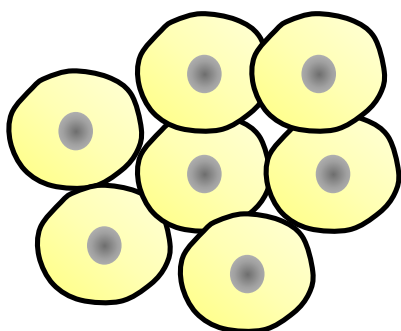
ビタミンK同族体のニューロンへの分化誘導作用



ビタミンK₁



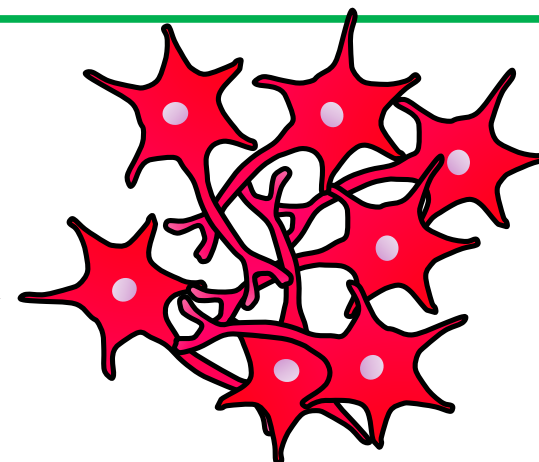
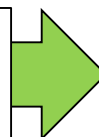
ビタミンK₂ (MK-n (n= 2~4))



神経幹細胞



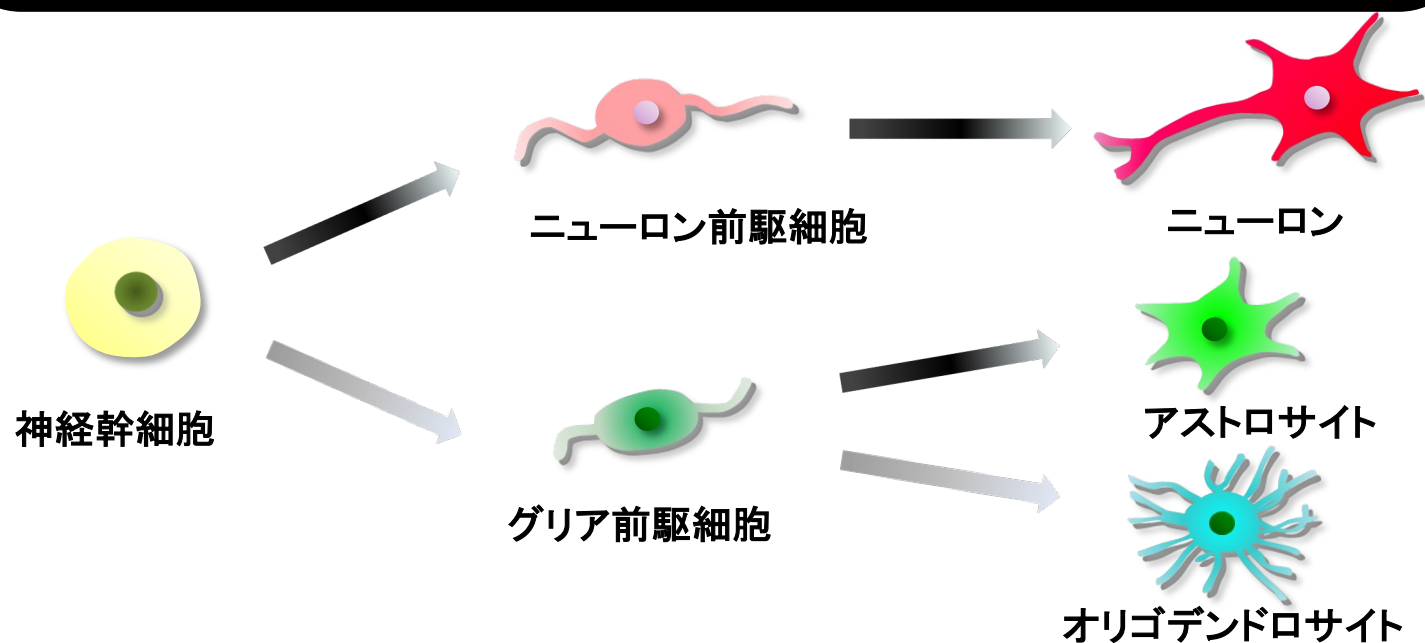
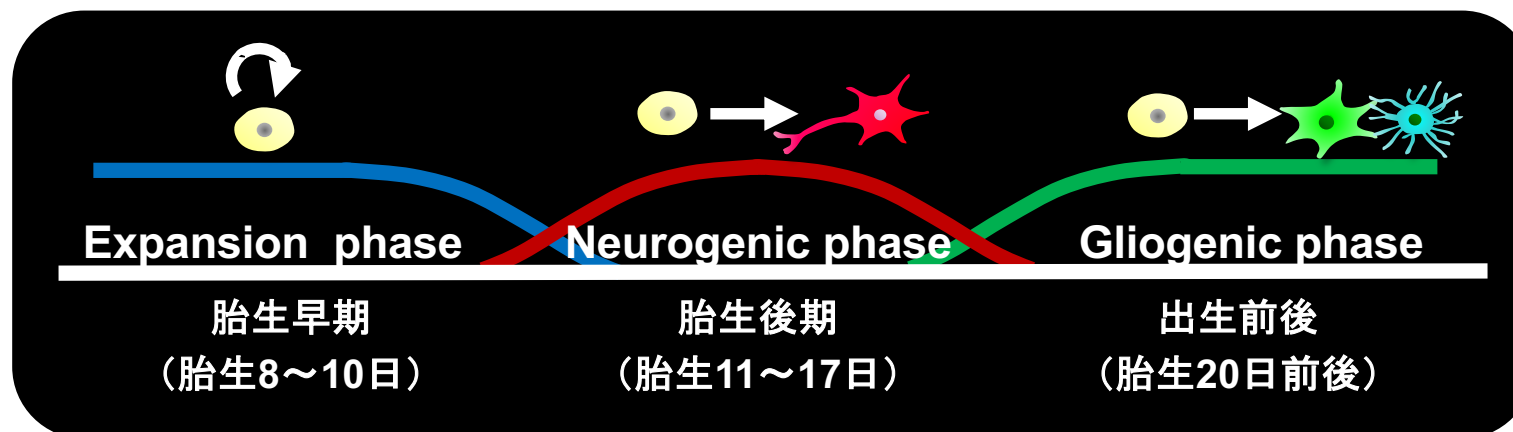
ニューロンへの
分化誘導作用



ニューロン(神経細胞)

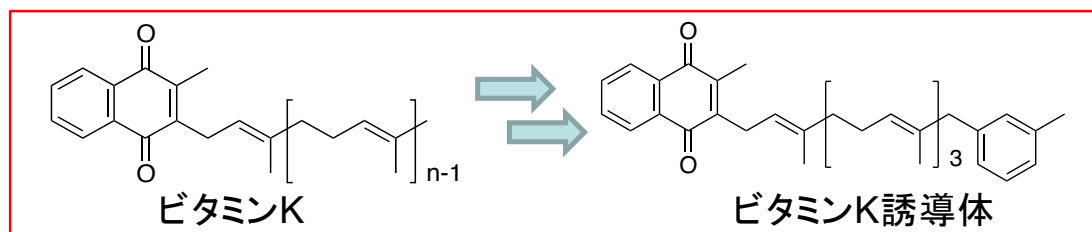
- ビタミンK同族体は、脳内の神経幹細胞のニューロンへの分化を誘導する作用がある。(幹細胞から神経細胞を新生させる作用がある)
- 側鎖構造の違いにより、分化誘導作用の強度が異なる。

脳神経幹細胞の分化

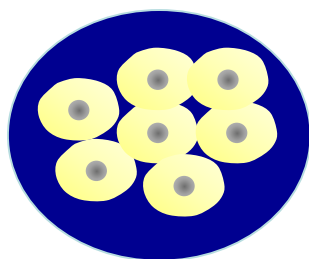


神経細胞を作り出す作用(分化誘導作用)をもつ化合物の探索

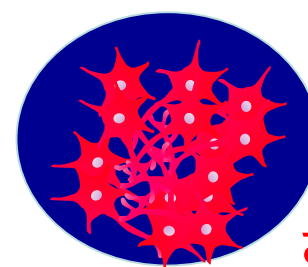
ビタミンKの神経細胞を作り出す作用に着目



脳から取り出した
神経幹細胞



さらに強い作用

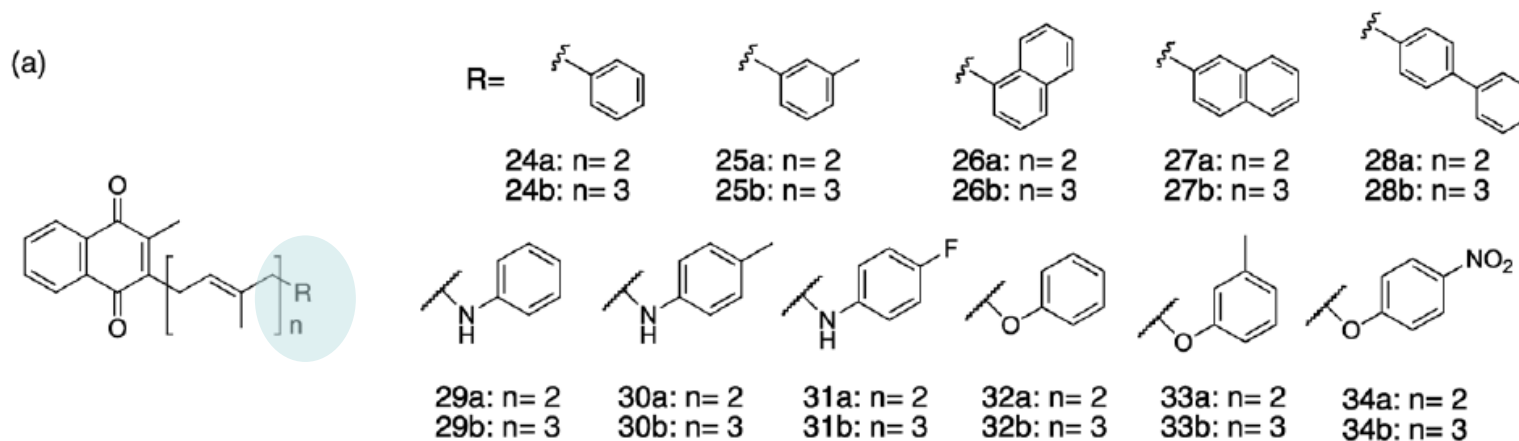


ニューロン
(脳神経細胞)

さらに多くのニューロン
に分化させる

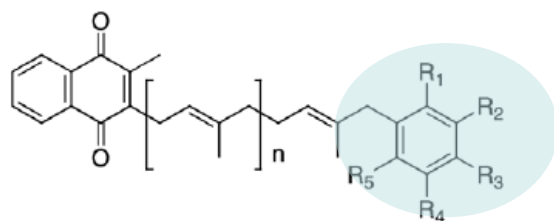
側鎖末端を修飾したビタミンK誘導体

新型コロナウイルスに対する作用を調べた化合物群



Suhara, Y. et al. *J. Med. Chem.* 2015; Kimura, K., Suhara, Y. et al. *J. Med. Chem.* 2017

(b)

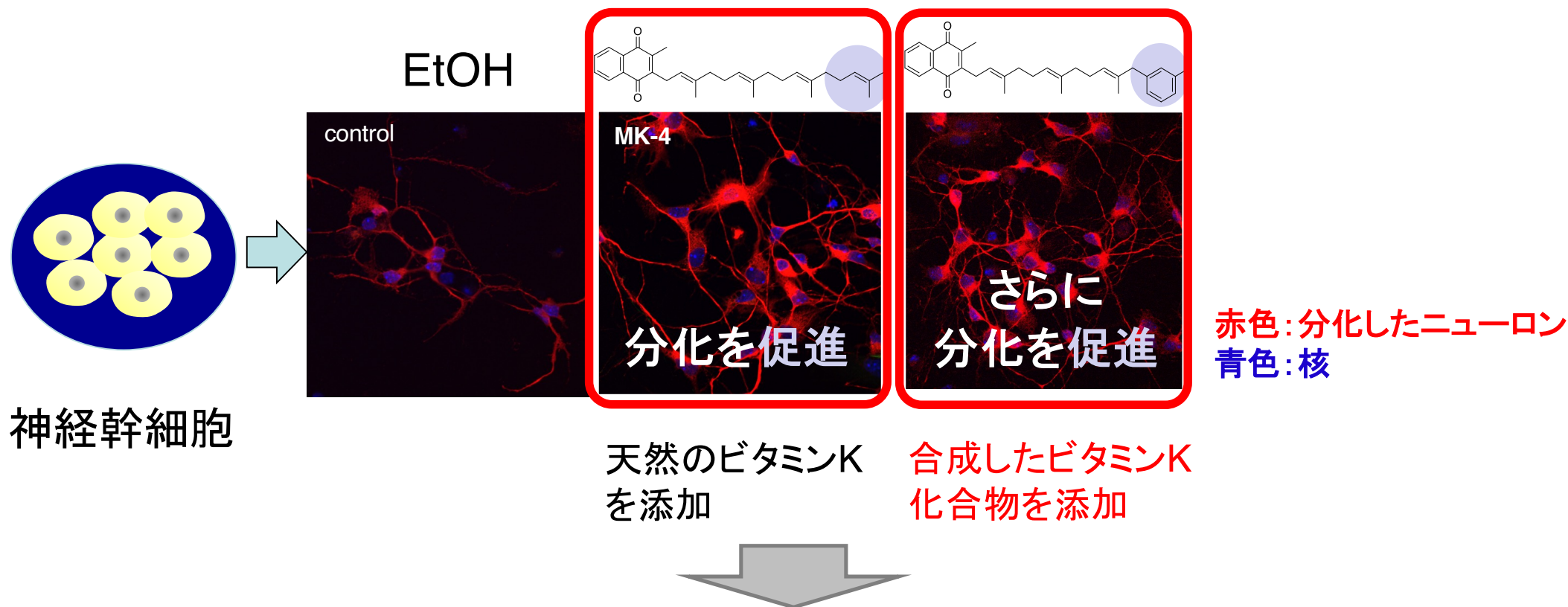


	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
35 :	1	CH ₃	CH ₃	H	H	H
36 :	1	CH ₃	H	CH ₃	H	H
37 :	1	H	CH ₃	CH ₃	H	H
38 :	1	H	CH ₃	H	CH ₃	H
39 :	1	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
40 :	1	H	^t Bu	H	H	H
41 :	2	CH ₃	CH ₃	H	H	H
42 :	2	CH ₃	H	CH ₃	H	H
43 :	2	H	CH ₃	CH ₃	H	H
44 :	2	H	CH ₃	H	CH ₃	H
45 :	2	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃
46 :	2	H	^t Bu	H	H	H

Sakane, R., Suhara, Y. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017

ビタミンK誘導体によるニューロンへの分化誘導活性

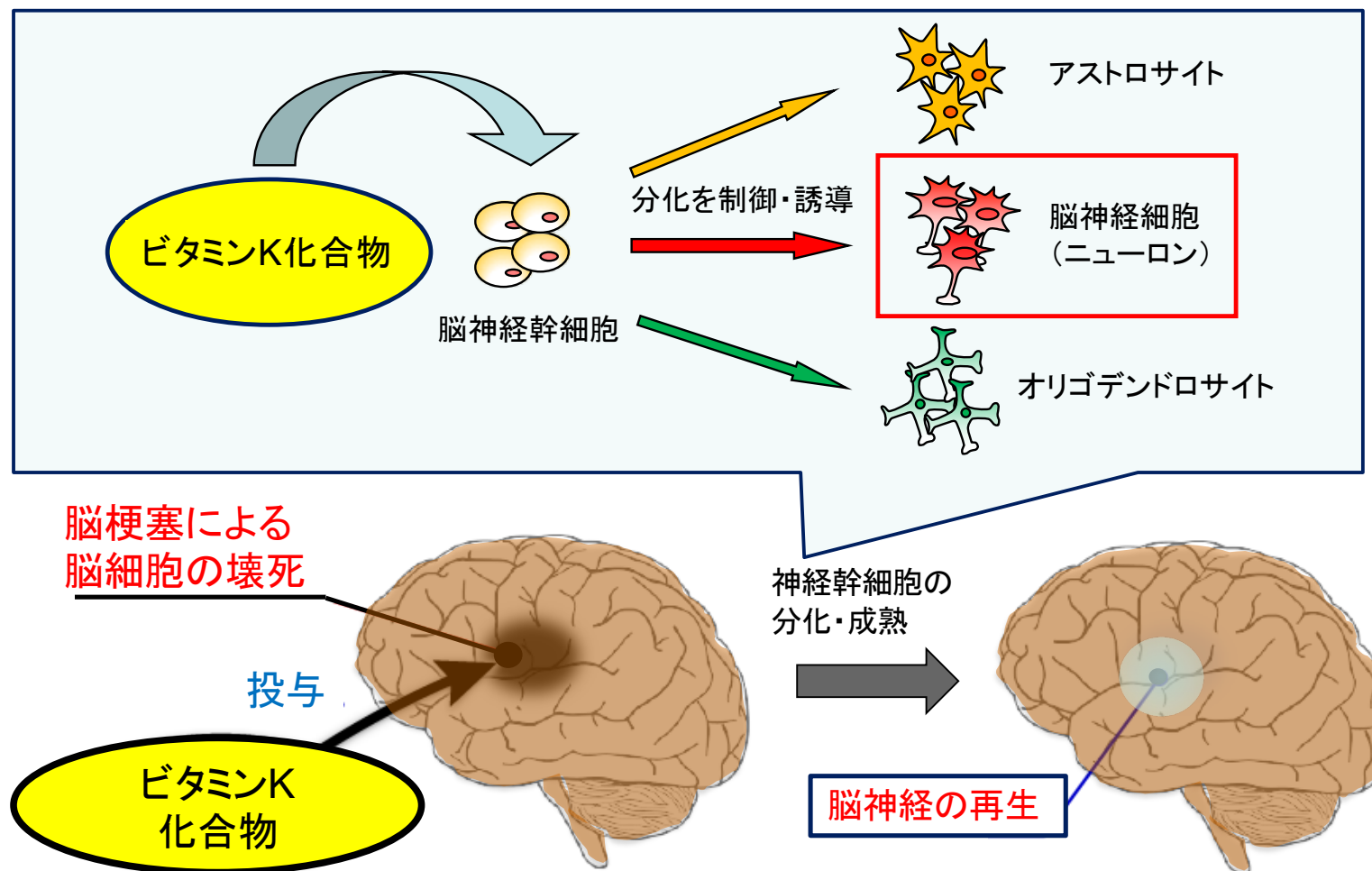
＜代表的な誘導体＞



天然のビタミンKより強い分化誘導作用を持つ化合物を見出した。

Suhara, Y. et al. *J. Med. Chem.* 2015

ビタミンK化合物による神経新生のイメージ図

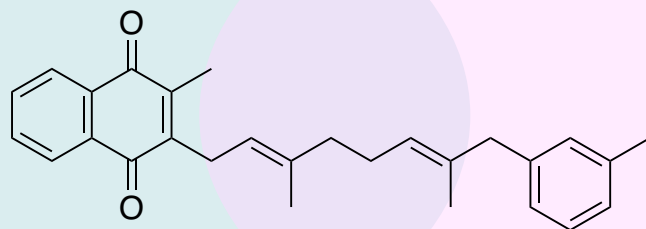


神経細胞を再生させ、後遺症を軽減させることができる可能性がある

まとめ

新型コロナウイルス感染症
に対する作用

後遺症に対する作用



本化合物の特徴

- ・低分子(分子量400程度)
- ・脂溶性(経口投与が可能)
- ・血液脳関門を通過する
- ・様々な構造展開が可能

新型コロナウイルス感染症とその後遺症の両方に効果を示す
可能性のある化合物を見出した。

今後、詳細な作用メカニズムの解析と、さらに活性の向上に向けた
取り組みを行う予定。

本研究は、鹿児島大学の学内の競争的資金（新興・再興ウイルス感染症制御のためのプロジェクト支援事業）により、鹿児島大学との共同研究により産まれた成果です。

従来技術とその問題点

- 既に認可されている治療薬は、別の目的で開発されたものを転用したものが多く、ほとんどはCOVID-19に特化したものではない。そのため効果も弱く、特効薬とは言えない状況である。
- COVID-19の後遺症が深刻な問題となっている。

新技術の特徴・従来技術との比較

- ビタミンKを基にして、新型コロナウイルスに効果を示す新規化合物を見出した。
- 低分子、脂溶性の性質をもち、構造展開が容易である。
- 血液脳関門を通過する。
- ビタミンKは副作用が報告されていない。
- COVID-19の後遺症の治療にも有効である可能性がある。

実用化に向けた課題

- 今後、得られた活性化合物の作用メカニズムの解析や、活性をさらに向上させるための構造修飾の方法について検討していく。
- 実用化に向けて、モデル動物を用いた検討を行う。

企業への期待

- 化合物のデザイン、合成、活性化合物の作用メカニズムの解析などを共同研究により一緒に進めて下さる企業様を求めています。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 抗SARS-CoV-2剤及び化合物の使用
- 出願番号 : 特願2022-70303
- 出願人 : 芝浦工業大学、鹿児島大学
- 発明者 : 須原義智、岡本実佳、馬場昌範

お問い合わせ先

**芝浦工業大学
研究推進室研究企画課**

T E L 03-5859-7180

F A X 03-5859-7181

e-mail sangaku@ow.shibaura-it.ac.jp