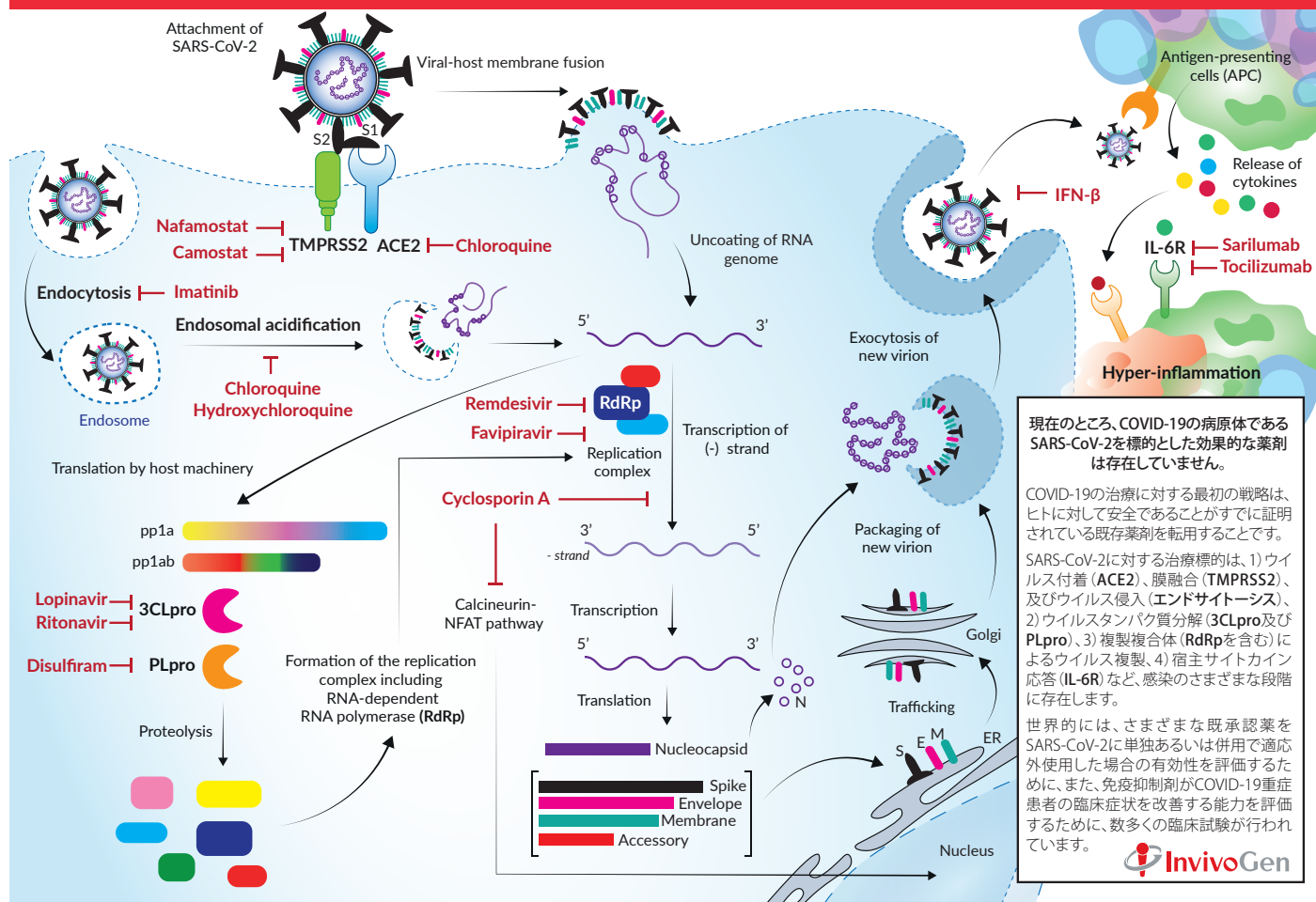


Repurposing approved drugs to target SARS-CoV-2

CURRENT TREATMENTS

重症急性呼吸器症候群性 SARS コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされる新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は、承認された具体的な治療法が 2020 年 4 月の時点で存在していません。COVID-19 の治療戦略の一つは、感染と宿主応答の両方のさまざまな段階に作用することがわかっている承認薬を転用することです。このような薬剤は、患者に対して好ましい安全性プロファイルを有することがわかっているため、それらの薬剤の使用によって、COVID-19 の治療計画の迅速な対応が可能になります。

Repurposing approved drugs for targeting SARS-CoV-2



TREATMENT TARGETS IN SARS-CoV-2 INFECTION

COVID-19に対する治療標的は以下の通り、感染段階および病勢進行段階などのさまざまな段階に存在します。

● Viral attachment and entry

SARS-CoV-2は、そのスパイク (S) タンパク質を介して、宿主表面に発現する2つのタンパク質、ACE2とセリンプロテアーゼTMPRSS2に結合します。ウイルスのSタンパク質は、2つの機能的サブユニットS1とS2に切断され、S1はACE2と相互作用し、S2はTMPRSS2によってさらに切断されて活性化されます。そして、これらの作用が一緒になって、ウイルス-宿主間の膜融合が引き起こされます[1]。このような高親和性相互作用はウイルスの侵入に不可欠であるため、これらがCOVID-19の治療の主要な標的となります。クロロキン (Chloroquine) は、ACE2の末端グリコシル化に干渉することがすでに示されているため、SARS-CoV感染におけるウイルス-受容体結合に負の影響を与えます[2]。さらに、カモスタット (Camostat) とナファモスタット (Nafamostat) はどちらも臨床的に証明されたTMPRSS2阻害剤であり、コロナウイルス (MERS-CoVなど) に対する有効性が示されています[1, 3]。

β -コロナウイルスであるSARS-CoVとMERS-CoVは、エンドサイトーシスによって宿主細胞に侵入することが示されています[4]。そのビリオン(ウイルス粒子)は、エンドサイトーシスの間に細胞膜によって取り囲まれ、内部に取り込まれると、その細胞内(エンドソーム)に小胞が発芽します。ウイルスが宿主細胞に感染するためには、エンドソームの酸性化が必要です。SARS-CoV-2感染におけるエンドサイトーシスの役割は、未だ解明されていません[5]。しかしながら、他の β -コロナウイルスのエンドサイトーシス性侵入を阻止することが示されているイマチニブ(Imatinib)(エーベルソン(Abl)キナーゼ阻害剤)を転用することにより、エンドサイトーシスを阻止できる可能性があります[6]。さらに、エンドソームの酸性化はクロロキン(Chloroquine)[2]、または、そのより強力な化学的誘導体であるヒドロキシクロロキン(Hydroxychloroquine)[7, 8]によって阻害される可能性があり、これらはSARS-CoV-2を用いたin vitro試験で有望性が示されています。

● Viral proteolysis

ウイルスRNAが宿主の細胞質に放出されると、その宿主の機構を利用し、プロテアーゼ3CLpro及びPLproを含む必須のウイルスポリタンパク質(pp1a及びpp1ab)が翻訳されます。3CLpro及びPLproウイルスプロテアーゼは、そのポリタンパク質のエフェクタータンパク質への分解を担っています[4]。3CLproは、HIVなどのいくつかのウイルスにとって重要なプロテアーゼであるため、これまで医薬品開発の標的となっていました。

ロピナビル(Lopinavir)及びリトナビル(Ritonavir)の配合剤(商品名: カレトラ)は、3CLproの活性を阻害することがわかっており、HIV/AIDSの治療法として承認されています[9]。SARS-CoV-2治療にカレトラを使用した予備的臨床試験では期待外れな結果が示されました[10]、現在、他の抗ウイルス薬と組み合わせて評価が進められています。さらに、臨床的に利用可能な抗酒剤であるジスルフィラム(Disulfiram)は、MERS-CoV及びSARS-CoVの両方でPLproを阻害することが示されています[11]。

● Viral replication

ウイルス複製には、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)やヘリカーゼなどのいくつかのコンポーネントで構成される「複製転写複合体」が必要です[4]。COVID-19に対する最も有望な抗ウイルス剤は、他のウイルス(エボラウイルスなど)に有効な治療戦略として開発されたアデノシンアナログであるレムデシビル(Remdesivir)であることが報告されています[12]。この薬剤の活性型は、RdRpによって新生ウイルスRNA内に取り込まれ、最終的にRNA合成の停止を

引き起こすことにより、SARS-CoV-2に対してin vitroで非常に効果的であることが証明されています[13, 14]。さらに、中国でインフルエンザ治療剤として承認されている抗ウイルス剤のファビピラビル(Favipiravir)は、ウイルスのRdRpがこれを基質として認識することにより、その活性を阻害します。また、この薬剤はいくつかのウイルスに対して有効であることが示されています[9]。

シクロスポリンA(Cyclosporin A)は、クローン病などのいくつかの症状に対して承認された免疫抑制剤です。重要なことに、シクロスポリンAは、タンパク質相互作用を阻害し、それによってウイルス複製に影響を及ぼすことにより、コロナウイルスを含む広範囲のウイルスに対してin vitroで有効性が示されています[15]。したがって、同剤はCOVID-19の治療で、ウイルスと過炎症反応の両方に対して2重の効果を発揮する可能性があります。

● Host cytokine response

SARS-CoV-2に対する宿主の免疫応答において、調節及び制御され、かつ均衡のとれたサイトカイン応答は不可欠です。そのため、調節不全の応答は、一部の患者に過炎症状態をもたらす可能性があります。COVID-19の重症例では、他の患者と比較して、IL-6などの炎症誘発性サイトカインの血漿中濃度が高いことが示されています[16, 17]。IL-6受容体に対するモノクローナル抗体(mAb)であるサリルマブ(Sarilumab)とトシリズマブ(Tocilizumab)は、重症COVID-19患者の臨床症状を改善することが示されています[18]。さらに、SARS-CoVとは異なり、SARS-CoV-2はI型インターフェロン(I型インターフェロン- β など)による治療に対して感受性が高いようです[19]。

ONGOING CLINICAL TRIALS AND OTHER LINES OF RESEARCH

既存薬のCOVID-19治療への転用に関する臨床試験数は絶えず増加し続けており、その評価が行われています。重要なのは、最初のデータが今後数週間に出てくることが期待されることです。また、科学者らは、安全かつ効果的なCOVID-19治療法を開発するための別の戦略も模索しています。これには、大規模な化学ライブラリのスクリーニングや、SARS-CoV-2とその宿主との相互作用の人工知能(AI)シミュレーションに基づく新規分子の開発などがあります。

REFERENCES:

1. Hoffmann, M. et al. 2020. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell
2. Vincent, M.J. et al. 2005. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J 2, 69.
3. Yamamoto, M. et al. 2016. Identification of Nafamostat as a Potent Inhibitor of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus S Protein-Mediated Membrane Fusion Using the Split-Protein-Based Cell-Cell Fusion Assay. Antimicrob Agents Chemother 60, 6532-6539.
4. Fehr, A.R. & Perlman, S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods Mol Biol 1282, 1-23.
5. Guo, Y.R. et al. 2020. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 7, 11.
6. Sisk, J.M. et al. 2018. Coronavirus S protein-induced fusion is blocked prior to hemifusion by Abl kinase inhibitors. J Gen Virol 99, 619-630.
7. Liu, J. et al. 2020. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov 6, 16.
8. Zhou, D. et al. 2020. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother
9. Dong, L. et al. 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther 14, 58-60.
10. Cao, B. et al. 2020. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. N Engl J Med
11. Lin, M.H. et al. 2018. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. Antiviral Res 150, 155-163.
12. Martinez, M.A. 2020. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. Antimicrob Agents Chemother
13. de Wit, E. et al. 2020. Prophylactic and therapeutic Remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. Proc Natl Acad Sci U S A 117, 6771-6776.
14. Wang, M. et al. 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res 30, 269-271.
15. de Wilde, A.H. et al. 2011. Cyclosporin A inhibits the replication of diverse coronaviruses. J Gen Virol 92, 2542-2548.
16. Huang, C. et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497-506.
17. Li, H. et al. 2020. Updated approaches against SARS-CoV-2. Antimicrob Agents Chemother
18. Zhang, C. et al. 2020. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce mortality. Int J Antimicrob Agents, 105954.
19. Lokugamage, K.G. et al. 2020. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. bioRxiv

For more information, please visit : www.invivogen.com