



NEWS RELEASE

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、広島大学関係報道機関、厚生労働省厚生労働記者会、厚生労働省厚生日比谷クラブ、薬事日報社

令和3年9月15日

本件の報道解禁につきましては、令和3年9月17日(金)18時以降にお願いいたします。

記者説明会（9月17日（金）13時30分・霞キャンパス）のご案内

新型コロナウイルスの増殖抑制する化合物を開発
～COVID-19の新たな治療薬として期待～

【本研究成果のポイント】 論文掲載

- ・ 新型コロナウイルス感染症に対する治療薬として、服用しやすく特効的な薬剤は、未だ市販されていません。
- ・ 私達は、新型コロナウイルスの増殖には、細胞側に存在する Pin1（※1）と名づけられているプロリン異性化酵素（※2）が必須であることを発見しました。
- ・ さらに、私達が新規に開発した Pin1 抑制化合物が新型コロナウイルスの増殖を強く阻害することを発見しました。今後、化合物を改良することで、新型コロナウイルス感染症に対する治療薬を開発します。

本成果につきまして、下記のとおり記者説明会を開催し、ご説明いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

日時：令和3年9月17日（金）13時30分～14時30分（13時から受付）

場所：広島大学霞キャンパス 基礎・社会医学棟 2階 セミナー室 1

出席者：広島大学大学院医系科学研究科 医化学 浅野 知一郎 教授

広島大学大学院医系科学研究科 ウイルス学 坂口 剛正 教授

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科の浅野知一郎教授（医化学教室）、坂口剛正教授（ウイルス学教室）は、新型コロナウイルスの増殖には、感染細胞側の Pin1 と名づけられているプロリン異性化酵素の存在が不可欠であることを、Pin1 の発現抑制の実験から明らかにしました。

そこで、岡部隆義特任教授（東京大学）、伊藤久央教授（東京薬科大学）との共同開発で作製した新規の Pin1 阻害化合物を、新型コロナウイルスを感染させた細胞に添加したところ、新型コロナウイルスの増殖が強く抑制されることが判明しました。また、この新規 Pin1 阻害化合物による抗ウイルス効果は、細胞へのウイルス感染後に添加しても認められました。これらの結果は、Pin1 を阻害する薬剤が、新型コロナウ

イルス感染症に対する治療薬となる可能性を強く示唆するものです。

なお、本研究は 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「Pin1 阻害化合物を用いる新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬開発」（代表：浅野知一郎教授）の支援により行われたもので、その研究結果は、2021 年 9 月 17 日 10 時（日本時間の 2021 年 9 月 17 日 18 時）に、米国学術誌「Scientific Reports」のオンライン版に掲載される予定です。

<発表論文>

論文タイトル

Prolyl isomerase Pin1 plays an essential role in SARS-CoV-2 proliferation, implicating the possibility as a novel therapeutic target.

著者

山本屋武¹、中津祐介¹、神名磨智¹、長谷井竣¹、大畠侑乃¹、Jeffrey Encinas²、伊藤久央³、岡部隆義⁴、浅野知一郎^{1*}、坂口剛正^{5*}

1. 広島大学大学院医系科学研究科医化学研究室
2. Anenti Therapeutics Japan, Inc.
3. 東京薬科大学生命科学部
4. 東京大学創薬機構
5. 広島大学大学院医系科学研究科ウイルス学研究室

*Corresponding Author (責任著者)

掲載雑誌

Scientific Reports

DOI

10.1038/s41598-021-97972-3

【背景】

2020 年初めから蔓延してきた新型コロナウイルス感染症は、世界中の国々で医療、健康上の深刻な脅威のみならず、経済面も含めた広範な市民活動の大きな障害となっています。現在、いくつかのワクチンが開発され、ワクチン接種者の割合が増えてきていますが、未だ感染者は増え続け、経済活動を再開することが困難な状況にあります。さらに、より感染性が高く、免疫から逃れる変異株の出現が相次いでおり、ワクチンのみでこの感染症を封じ込めることは不可能と考えられます。

従って、ワクチンに加え、新型コロナウイルスに感染した後に使用できる治療薬の必要性が強く認識されています。

【研究成果の内容】

プロリン異性化酵素の一つである Pin1 は、複数のウイルス増殖を促進することが、以前に報告されていました。また、肥満の人では、複数の臓器で Pin1 の発現量が上昇しますが、一方で新型コロナウイルス感染症が重症化しやすいことが知られています。

そこで、本研究グループは、新型コロナウイルスの増殖と Pin1 の関係を調べるために、まず、Vero 細胞（※3）の Pin1 を欠失させた後に新型コロナウイルスを感染させてみたところ、ウイルスがほとんど増殖しないことを発見しました。

続けて、新規に開発してきた Pin1 を阻害する活性を有する約 600 種類の低分子化合物の中から、新型コロナウイルスの増殖を阻害するものを選択して、強い抗ウイルス活性のある 5 種類の化合物（図 1）を取得しました。これを Vero 細胞に添加後に新型コロナウイルスを感染させる実験を行いました。同様に、ウイルスの増殖はほ

ば完全に抑制されました（図 2）。

さらに、新型コロナウイルスを Vero 細胞に感染させてから 6 時間後に上記 Pin1 阻害化合物を添加しても、ウイルスの増殖抑制が認められました。この結果から、Pin1 阻害化合物は、ウイルスの細胞内への侵入の段階ではなく、それ以降に行われる細胞内でのウイルス複製の過程をブロックしていることが示唆されました。

【今後の展開】

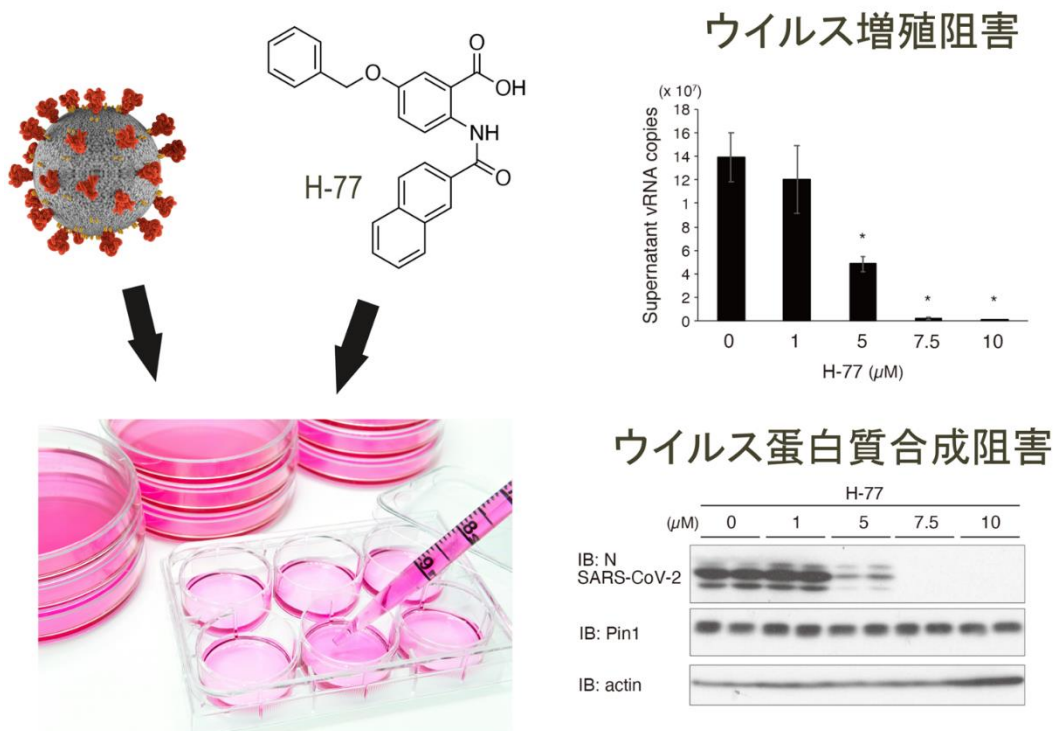
今後は、論文内で用いた Pin1 阻害化合物を化学修飾することで最適化し、より低い濃度で新型コロナウイルスの増殖を抑制し、かつ、副作用を生じる可能性の低い化合物を開発する予定です。Pin1 阻害化合物の開発は、東京大学創薬機構及び東京薬科大学と共同で開発を進めており、動物実験から治験へと早急に進め、最終的に新型コロナウイルス感染症の治療薬剤となることを目指しています。

【参考資料】

図1. 新型コロナウイルスに対する強い抑制活性をもつ化合物5種類とその構造

H-77		H-175	
H-363		H-371	
H-596			

図2. 培養細胞に Pin1 阻害化合物のひとつである H-77 を作用させて、新型コロナウイルスを感染させると、H-77 の濃度が高い場合に (10 μ M, 7.5 μ M)、ウイルス蛋白質合成は阻害され、ウイルス増殖も阻害される。



<用語説明>

(※1) Pin1

Prolyl isomerase 1 であり、タンパク質のアミノ酸が、[-リン酸化セリン-プロリン-]あるいは[-リン酸化スレオニン-プロリン-]の配列をとる際に、そのプロリンのシスとトランスの構造を変換するプロリン異性化酵素である。体内のいろいろな臓器に広く分布しており、いろいろなタンパク質の活性を制御していると考えられる。Pin1 を欠損したマウスは正常に生まれて成長するので、Pin1 は生命維持に必須ではないが、Pin1 欠損マウスは老齢において、骨粗鬆症、体重減少、睪丸萎縮、生殖細胞減少、皮膚萎縮、乳房萎縮、神経変性など、広範囲の不調に陥る。

(※2) プロリン異性化酵素

タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸の中で、プロリンだけが、光学異性体としてシスあるいはトランスのどちらかの構造をとる。生体には、このシスとトランスを変換するプロリン異性化酵素が存在する。Pin1 もそのひとつである。

(※3) Vero 細胞

アフリカミドリザルの腎臓上皮に由来する培養細胞である。世界中で広く使用されているが、大腸菌が産生する毒素の評価（ベロ毒素）やウイルスの培養に用いられることが代表的な使用方法である。本研究で用いた細胞は、正確には VeroE6/TMPRSS 細胞であり、Vero 細胞のサブライン E6 に TMPRSS2 遺伝子を導入して安定に発現するようになっており、新型コロナウイルスが感染する効率が高くなっている。

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

広島大学大学院医系科学研究科

医化学 教授 浅野 知一郎

TEL : 082-257-5135

E-mail : tasano@hiroshima-u.ac.jp

ウイルス学 教授 坂口 剛正

TEL : 082-257-5157

E-mail : tsaka@hiroshima-u.ac.jp

東京薬科大学生命科学部

生物有機化学 教授 伊藤 久央

TEL : 042-676-5473

E-mail : itohisa@toyaku.ac.jp

(報道に関すること)

広島大学広報部広報グループ

TEL : 082-424-3701

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

東京薬科大学総務部広報課

TEL : 042-676-6711

E-mail : kouhouka@toyaku.ac.jp

発信枚数 : A4版 6枚 (本票含む)

(別紙)

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行

記者説明会（9月17日（金）13時30分・霞キャンパス）のご案内

新型コロナウイルスの増殖抑制する化合物を開発
～COVID-19の新たな治療薬として期待～

日 時：令和3年9月17日（金）13時30分～14時30分

場 所：広島大学霞キャンパス 基礎・社会医学棟2階 セミナー室1

ご出席

ご欠席

貴社名 _____

部署名 _____

ご芳名 _____ (計 名)

電話番号 _____

誠に恐れ入りますが、上記にご記入頂き、9月16日（木）16時まで
にご連絡願います。