

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	類縁体合成と生物活性評価を基盤とした新規 DHODH 阻害剤の創生				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	渡邊 正悟
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	岸本 真治
		所属・職名	理研 CSRS・専任研究員	氏名	川谷 誠
		所属・職名	国立感染研・主任研究員	氏名	日紫喜 隆行
		所属・職名	国立感染研・総括研究官	氏名	渡士 幸一
		所属・職名	薬学部・特任教授	氏名	長田 裕之
		所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	渡邊 正悟

講演題目
ヒトのジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHODH) を標的とした新規抗ウイルス剤の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
<p>近年の COVID-19 は記憶に新しいが、人類史上ウイルスとの攻防戦は終わりのない大戦だと考えられる。これまでも、特定のウイルス感染症に顕著な治療効果をもたらした薬はいくつか知られるが、ウイルスの性質上、突然変異による新型株の登場や再興してくる感染症に備えておき、将来に渡って感染拡大を抑制しつつ速やかに収束させる術が肝要である。そこで我々は、個々のウイルス種に特異的な分子標的薬ではなく、宿主であるヒトに由来する標的分子を狙った抗ウイルス薬が開発できれば、ウイルス種を問わず汎用な薬剤開発が可能と期待して研究に着手した。</p> <p>本研究では、理研、国立感染研との共同で新規抗ウイルス剤の候補化合物となる H-006 を基盤に誘導体合成と物性および生物活性評価を実施することとした。この H-006 は、理研が管理する化合物ライブラリー NPDepo を用いたスクリーニングを経て見出された既知化合物であり、当初、白血病細胞の一種である HL60 細胞の分化誘導や種々のがん細胞系に対する増殖抑制を顕著に示した。我々はこの化合物の作用標的がヒトの核酸合成酵素の一種であるジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHODH) であることを明らかとした。さらに、近年の報告で、DHODH 阻害剤がヒト細胞内での抗ウイルス活性を示すことに着目して、実際に活性評価を検討したところ、SARS-CoV-2 や MPOXV、DENV などのいくつかのウイルス種に対して nM オーダーでの増殖抑制活性を示すことを証明した。ところが、H-006 は既知化合物であったこと、また、溶解性や代謝安定性などの面で in vivo での活性が弱いことに問題があった。そこで、H-006 の大量合成法をまず確立した後に、種々の誘導体化を検討することで物性の改善を試みたところ、いくつかの誘導体で、水溶性の向上や徐放性を持ったプロドラッグとしての利用が期待できることがわかった。引き続き、薬物動態解析に基づくリード最適化を検討することで、DHODH を標的とした新規抗ウイルス剤の開発への展開を目指す。</p>