

## キナーゼ阻害剤の COVID-19 治療薬としての可能性

今回は 2020 年 4 月にお届けしました、カルナニュースレター Vol.7, “COVID-19 との闘いにおけるキナーゼ阻害剤への期待” の続報です。

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (SARS-CoV-2) によって引き起こされるパンデミック疾患、COVID-19 (coronavirus disease 2019) は、その高い罹患率と死亡率により、死亡率を最小限に抑え、ウイルス排出とその後の伝播を減少させるための効果的な薬理的治療が依然として世界中で早急に必要とされています。

SARS-CoV-2 感染が重症化すると、急性呼吸促迫症候群 (ARDS) を発症します。これは COVID-19 の主要な死亡原因の 1 つです。サイトカインストームは ARDS で見られる最も顕著な特徴であり、炎症誘発性サイトカインの過剰な放出によって引き起こされます。集中治療室に入院した COVID-19 患者では、集中治療室に入院しなかった COVID-19 患者と比較し、IL-2, IL-10, G-CSF を含むいくつかのサイトカインの血漿濃度が高いことが報告されています<sup>1)</sup>。また死亡した COVID-19 患者では、生存した COVID-19 患者と比べて IL-6 の血中濃度が高いことが報告され、IL-6 が死亡に関連し、死亡率の予測因子の 1 つであると考えられています<sup>2)3)</sup>。

### 【JAK1/JAK2 阻害剤、Baricitinib】

SARS-CoV-2 に関連する感染性と炎症性ダメージの両方を阻害できる承認薬について、AI アルゴリズムを使って探索した結果、関節リウマチ (RA) の治療薬として承認された経口型 JAK1/JAK2 阻害剤、baricitinib が COVID-19 に対する潜在的な治療法であることが予測されました

<sup>4)5)</sup>。Baricitinib は細胞において COVID-19 の重症化に関与するサイトカインの作用を阻害することに加え、RA 患者の血漿中の IL-6 濃度を下げます<sup>6)</sup>。加えて baricitinib は、クラスリン介在性エンドサイトーシスを制御する NAK ファミリーキナーゼ、AAK1 並びに GAK を阻害し、抗ウイルス活性として初代ヒト肝スフェロイドでの SARS-CoV-2 ウイルスの感染力を低下させることが確認されました<sup>6)</sup>。

Baricitinib は臨床試験において COVID-19 で入院している一定の患者に対して有効である可能性を示唆し、FDA による緊急使用許可 (EUA) に基づき、酸素吸入、非侵襲的又は侵襲的人工呼吸管理、もしくは体外式膜型人工肺 (ECMO) を必要とする入院中の成人患者及び 2 歳以上の小児患者に対する COVID-19 の治療薬として使用が許可されています<sup>7)8)9)</sup>。

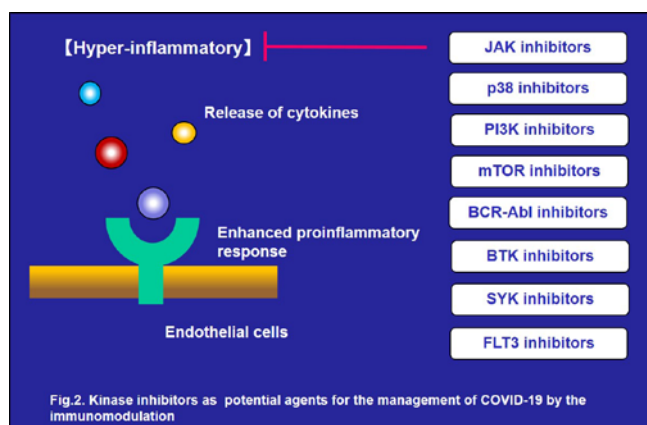
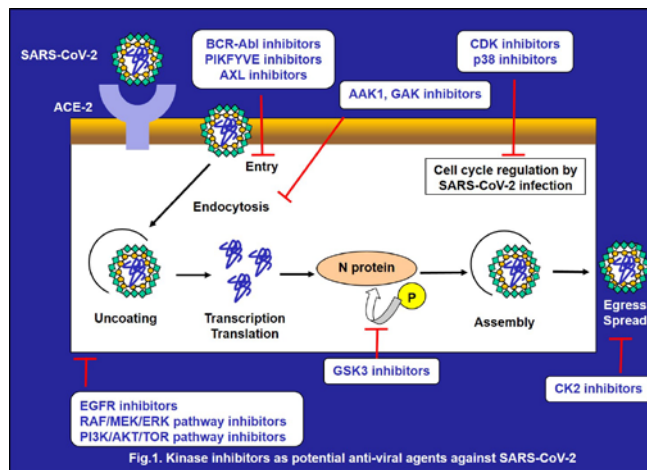
### 【BCR-Abl 阻害剤、Imatinib】

また、BCR-Abl 阻害剤である、imatinib は SARS-CoV-2 pseudovirus の細胞への侵入を阻害すること、また炎症誘発性サイトカインの放出抑制など免疫調節作用を持つことが報告されています<sup>10)11)</sup>。COVID-19 に対する臨床試験において imatinib はプラセボ群と比べて、試験開始 28 日後の死亡率と人工呼吸装着の期間を低下させた<sup>12)</sup> ことから、更なる検証により、imatinib の COVID-19 治療への臨床応用が期待されます。

### 【その他のキナーゼ阻害剤】

JAK や BCR-Abl 阻害剤以外にも SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性を有するキナーゼ阻害剤又はサイトカイン

抑制など免疫調節機能を持つキナーゼ阻害剤がいくつか報告されており (Fig.1,2)<sup>13)14)15)16)</sup>、現在 COVID-19 治療を狙った CK-2, BTK, SYK, PI3K, 及び mTOR 阻害剤の臨床試験<sup>13)16)</sup>、CDK 阻害剤の前臨床試験が進められています。キナーゼ阻害剤の多くは、優れた抗がん剤として臨床で用いられていますが、このように、COVID-19 の治療薬候補として等今新たに感染症においての有用性が注目されつつあります。



弊社では COVID-19 治療薬として期待されるキナーゼ阻害剤の標的を含む全提供キナーゼタンパク質を自社で製造しています。また自社で製造したタンパク質を用いた生化学的アクティビティーアッセ

イサービス、並びに細胞ベース結合アッセイサービスなども提供し、お客様のキナーゼ阻害剤開発に関する研究を幅広くサポートさせて頂いております。

- GST タグ (一部 HIS タグ、その他) キナーゼタンパク質製品
- ビオチン化キナーゼタンパク質製品
- 生化学 (セルフリー) プロファイリング / スクリーニング アッセイ受託サービス
- NanoBRET™ TE Intracellular キナーゼアッセイサービス

本 Newsletter についてのご感想、製品に関するご質問などお待ちしております。お気軽にお問合せください。

引用：

- 1) Lancet. 2020; 395(10223): 497-506. Huang C.
- 2) Lancet. 2020; 395(10229): 1054-1062. Zhou F.
- 3) Intensive Care Med. 2020; 46(5): 846-848. Ruan Q.
- 4) Lancet. 2020; 395(10223): e30-e31. Richardson P.
- 5) Lancet Infect Dis. 2020; 20(4): 400-402. Stebbing J.
- 6) EMBO Mol Med. 2020; 12(8): e12697. Stebbing J.
- 7) N Engl J Med. 2021; 384(9): 795-807. Kalil AC.
- 8) Eli Lilly' s news release, July 29, 2021.
- 9) Eli Lilly' s news release, August 3, 2021.
- 10) bioRxiv. 2020. N Mulgaonkar.
- 11) Bio Blood Marrow Transplant. 2018; 24(2): 267-275. Marinelli Busilacchi E.
- 12) Lancet Respir Med. 2021; 9(9): 957-968. Aman J.
- 13) J Med Chem. 2021. Pillaiyar T. Chen CZ.
- 14) Cell. 2020; 182(3): 685-712.e19. Bouhaddou M.
- 15) Mol Cell. 2020; 80(1): 164-174.e4. Klann K.
- 16) Blood adv. 2021; 5(3): 913-925. Jacobs CF.

このニュースレターの中で論文から引用した情報の日本語翻訳文はカルナバイオサイエンス社が作成しました。