

COVID-19 との闘いにおけるキナーゼ阻害剤への期待

2019年に発生が確認された SARS-CoV-2 (重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2) を原因とする新型コロナウイルス関連疾患 (COVID-19) は現在も世界中で爆発的に感染を拡大させております。この状況を受けて、世界中で COVID-19 の予防的及び治療的療法を開発するための取り組みが、分子ウイルス学並びに疾患生命学に基づいた潜在的なターゲットの特定に集中して活発に行われています。効果的なワクチンが広く利用できるようになるまでには多くの時間を要するため、症状を改善し命を救う医薬品をできるだけ早く見つけることが極めて重要です。

2020年4月13日までに、160以上もの医薬品及びワクチンの候補品が COVID-19 感染者治療として効果があるか評価中であると報告されています¹⁾。医薬品候補品の中にはモノクローナル抗体、抗ウイルス薬、抗生物質併用での抗マラリア薬、インターフェロン、そしてキナーゼ阻害剤のような低分子の酵素阻害剤が含まれており、SARS-CoV-2 への適応外使用について調査中の FDA 承認キナーゼ阻害剤には、例として **Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)** 及び **Janus Kinase (JAK)** を標的としたものが挙げられています。BTK 阻害剤である AstraZeneca 社の acalabrutinib/Calquence[®] は、この目的での最初のキナーゼ阻害剤としてアメリカ国立がん研究所主導の元 Walter Reed Army Medical Center にて人工呼吸器装着の COVID-19 患者を対象とした初期臨床試験による評価を終え良好な結果を収めました。これによりさらに規模を拡大させた臨床試験実施が計画されています²⁾。BTK 阻害剤は BTK を阻害することから、シグナル伝達の調節不全に陥り過剰な B 細胞の産生を引き起こす慢性リンパ性白血病 (CLL) の治療薬として抗がん作用を持つことがよく知られていますが、この他に抗炎症作用もあります。BTK

阻害剤を COVID-19 に適用する理由は、死に至ることもある進行性肺障害 (肺炎) を伴う重症の COVID-19 患者で見られるサイトカインストームを抑制する可能性があるためです。

Ibrutinib/Imbruvica[®] (AbbVie 社、Johnson & Johnson 社) などその他の BTK 阻害剤、及び関節リウマチの治療で使用されるモノクローナル抗体である Actemra[®] (Roche 社) は、ウイルスに感染した進行性肺疾患患者での評価を検討されています。

リウマチを含む自己免疫疾患の治療薬として承認されている JAK 阻害剤には baricitinib/Olumiant[®] (Eli Lilly 社)、tofacitinib/Xeljanz[®] (Pfizer 社) 並びに ruxolitinib/Jakafi[®] (Novartis 社、Incyte Corporation 社) 等があり、これらは重篤な COVID-19 患者に見られる深刻な炎症反応を治療するための薬剤として現在検討中、もしくは臨床試験に進められています。

最近 Nature で発表された前臨床研究では、SARS-CoV-2 表面にあるスパイク糖蛋白質が宿主側の受容体、hACE2 (human angiotensin converting enzyme 2) と結合することにより SARS-CoV-2 が細胞内に侵入すること、またこのウイルスの侵入に **PIKfyve** が極めて重要であることが報告されました。これにより COVID-19 の治療に対する PIKfyve 阻害剤の可能性が関心を集めています。この論文では、hACE2 を発現させた HEK293 と SARS-CoV-2 の S 蛋白質を発現させた偽ウイルス粒子を用いて、ウイルスの侵入を疑似的に評価する系を構築し、PIKfyve 阻害剤である apilimod 及び YM201636 が用量依存的に SARS-CoV-2S 発現偽ウイルス粒子の侵入を大幅に制限することを実証しました。このことは PIKfyve がエンドサイトーシスを介したウイルスの細胞への侵入に対する薬物標的となる可能性を示唆しております³⁾。Apilimod は B 細胞非ホ

ジキンリンパ腫、筋萎縮性側索硬化症及び前頭側頭型認知症の治療薬として AI Therapeutics 社によって LAM-002 の名称で開発されてきましたが、COVID-19 の治療に対し、Gilead Sciences 社の remdesivir のようなウイルス複製メカニズムを標的とする作用点の異なる薬剤との併用療法が有望であると考えられています¹⁾。Apilimod には現在承認された臨床的役割はありませんが、SARS-CoV-2 に関連する細胞内輸送メカニズムを標的とすることで COVID-19 の効果的な治療法を見つけることが出来るかもしれない良い例であります。

カルナバイオサイエンスでは、今回ご紹介した BTK, JAK、そして PIKfyve をターゲットとして含むキナーゼにフォーカスした**生化学的アッセイ**、**細胞を用いたアッセイ**及び **Residence time 測定**、並びに様々な実験にご利用いただける幅広いラインアップの**キナーゼ蛋白質**を提供しております。15 年以上にわたって世界中の医薬品開発にご活用頂いて参りました当社の試薬およびサービスが、COVID-19 もしくは将来現れる新たなウイルス性疾患との闘いにおいて、研究機関、製薬会社及びバイオテクノロジー企業でご活躍される皆様の研究開発のお役に立てることを願っております。

ご興味のある方はお気軽にお問合せ下さい。

引用)

- 1) Genetic Engineering News, “Vanquishing the Virus-160+ covid-19 drug and vaccine candidates in development” , Philippidis, A, 13 April 2020
- 2) Forbes, “AstraZeneca’ s Calquence shows early promise for Covid-19 patients” , Vardi, N. 2020, 14 April 2020
- 3) Qian, Z. & Wang, J., et al, Nature Communications, 2020; 11 (1):1620, pgs 1-12, Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.

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。