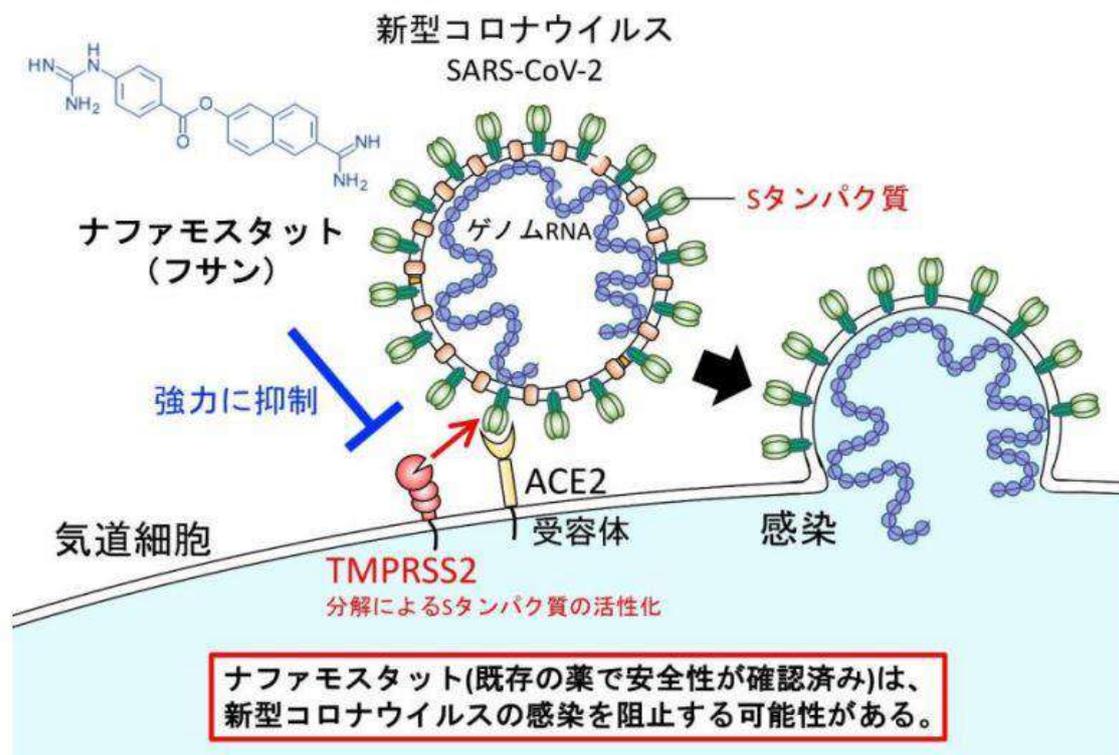


## 新型コロナウイルスの感染阻止が期待される国内既存薬剤の同定

東京大学医科学研究所アジア感染症研究拠点の井上純一郎教授と山本瑞生助教は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の原因ウイルスである SARS-CoV-2 が細胞に侵入する最初の過程であるウイルス外膜と細胞膜との融合を、安全かつ定量的に評価できる膜融合測定系を用いて、セリンプロテアーゼ阻害剤であるナファモスタットが、従来発表されている融合阻害剤に比べて 10 分の 1 以下の低濃度で膜融合を阻害することを見いだした。



SARS-CoV-2 が人体に感染するには細胞の表面に存在する受容体タンパク質 (ACE2 受容体) に結合したのち、ウイルス外膜と細胞膜の融合を起こすことが重要である。コロナウイルスの場合、Spike タンパク質 (S タンパク質) がヒト細胞の細胞膜の ACE2 受容体に結合したあとに、タンパク質分解酵素である TMPRSS2 で切断され、S タンパク質が活性化されることがウイルス外膜と細胞膜との融合には重要である。井上らは MERS コロナウイルスでの研究結果をもとに、ナファモスタットやカモスタットの作用を調べたところ、ナファモスタットは 1-10 nM という低濃度で顕著にウイルス侵入過程を阻止した。このことから、ナファモスタットは SARS-CoV-2 感染を極めて効果的に阻害する可能性を持つと考えられる。

SARS-CoV-2 などのコロナウイルスは、脂質二重層と外膜タンパク質からなるエンベロープ（外膜）でウイルスゲノム RNA が囲まれている。SARS-CoV-2 はエンベロープに存在する Spike タンパク質（S タンパク質）が細胞膜の受容体（ACE2 受容体）に結合したあと、ヒトの細胞への侵入を開始する。S タンパク質は Furin と想定されるヒト細胞由来のプロテアーゼ（タンパク質分解酵素）により S1 と S2 に切断される。その後 S1 が受容体である ACE2 受容体に結合する。もう一方の断片 S2 はヒト細胞表面のセリンプロテアーゼである TMPRSS2 で切断され、その結果膜融合が進行する。

Hoffmann らにより SARS-CoV-2 の感染には ACE2 と TMPRSS2 が気道細胞において必須であることが発表された（参考文献 1）。井上らは、2016 年に MERS-CoV S タンパク質、受容体 CD26、TMPRSS2 に依存した膜融合系を用いてセリンプロテアーゼ阻害剤であるナファモスタットが膜融合を効率よく抑制して MERS-CoV の感染阻害剤になることを提唱した（参考文献 2）。

そこで今回、293FT 細胞（ヒト胎児腎臓由来）を用いて SARS-CoV-2 S タンパク質、受容体 ACE2、TMPRSS2 に依存した膜融合測定系を用いて、ナファモスタットが SARS-CoV-2 S タンパク質による膜融合を抑制するかどうか検討した。その結果ナファモスタットは 10 から 1000 nM の濃度域で濃度依存的に抑制した。

つぎに ACE2 や TMPRSS2 を内在的に発現し、ヒトで感染が起こるさいに重要な感染細胞と考えられる気道上皮細胞由来の Calu-3 細胞を用いて同様の実験を行ったところ、さらに低濃度の 1-10 nM で顕著に膜融合を抑制した。この濃度域は MERS-CoV S タンパク質による膜融合に対する抑制濃度域とほぼ同じである。さらに井上らはナファモスタットと類似のタンパク質分解阻害剤であるカモスタットの作用を比較検討したところ、SARSCoV-2 S タンパク質による融合において、ナファモスタットはカモスタットのおよそ 10 分の 1 の濃度で阻害効果を示すことが明らかになった。

以上から、臨床的に用いられているタンパク質分解阻害剤の中ではナファモスタットが最も強力であり、COVID-19 に有効であると期待される。ナファモスタット、カモスタットともに肺炎などの治療薬剤として本邦で開発され、すでに国内で長年にわたって処方されてきた薬剤である。ナファモスタットは臨床では点滴静注で投与されるが、投与後の血中濃度は今回の実験で得られた SARS-CoV-2 S タンパク質の膜融合を阻害する濃度を超えることが推測され、臨床的にウイルスのヒト細胞内への侵入を抑えることが期待される。カモスタットは経口剤であり、内服後の血中濃度はナファモスタットに劣ると思われるが、他の新型コロナウイルス薬剤と併用することで効果が期待できるかもしれない。

論文情報

1. Hoffmann et al. Cell 181, 1-10 (2020)
2. Yamamoto et al. Antimicrob Agents Chemother 60, 6532-6539 (2016)

日本語発表原文 <https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400133690.pdf>

文 JST 客観日本編集部