本資料は新聞報道、Webニュースをもとにしております。
著作権使用許諾等の出来ていない内容も含まれるかもしれません。
つきましては、本件検討会への使用のみとさせて頂きます。

新型コロナウイルス肺炎の治療薬開発



IMD² Webinar開催の検討会
IMD²事務局
松川泰久

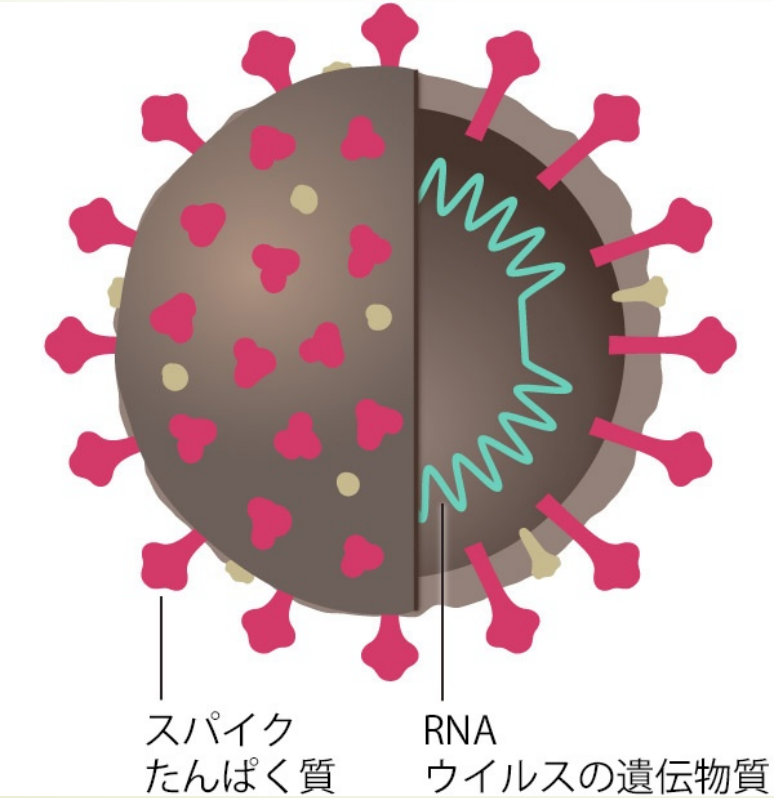
2020/04/28

本日のAgenda

- 新型コロナウイルス
  - 新型コロナウイルスってなあに？
  - 感染経路と予防対策
  - 新薬開発状況

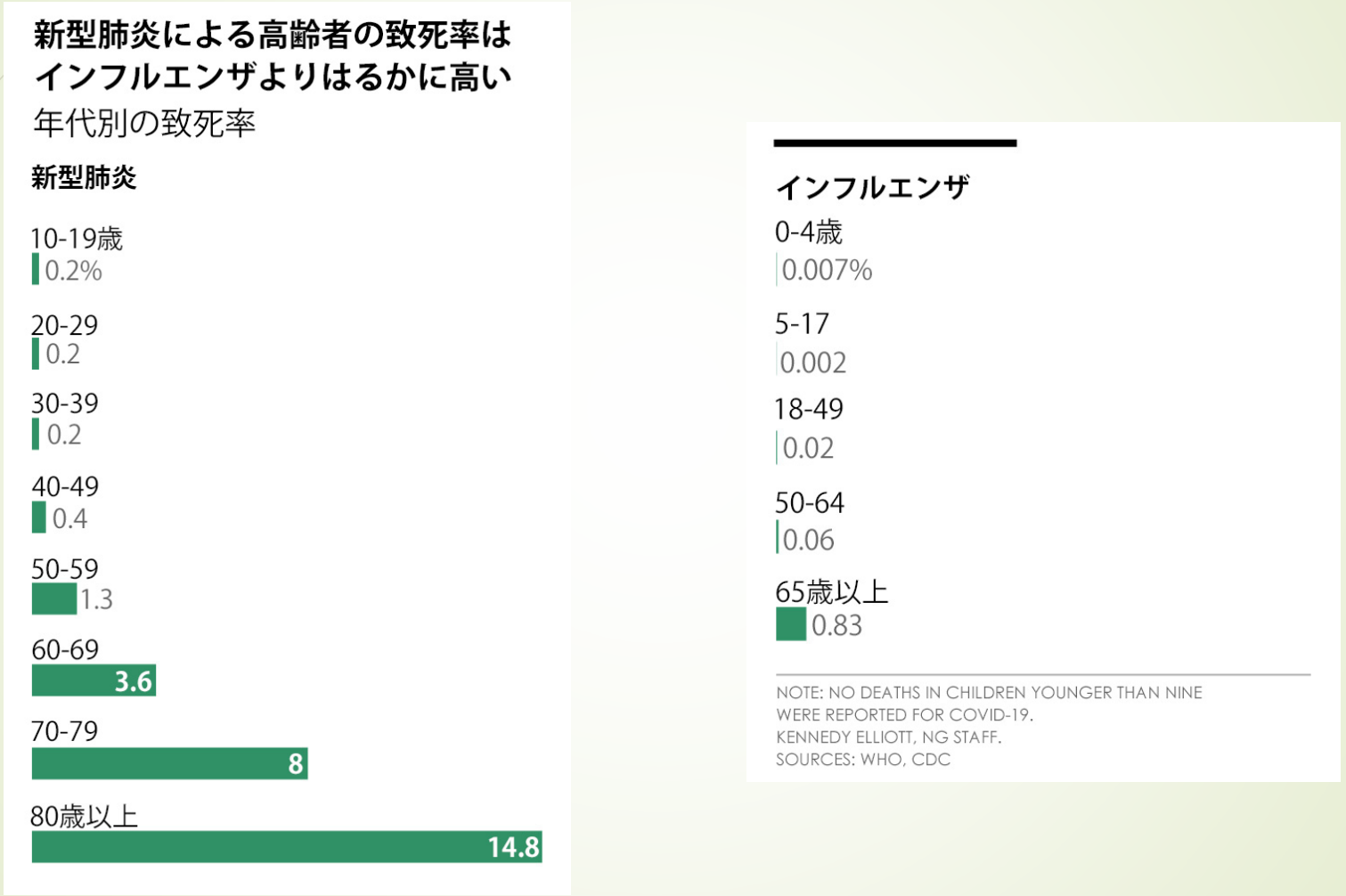
新型コロナウイルスってなあに？

「コロナ」の由来は、ウイルス表面のスパイク蛋白のはえた形が王冠のような形をしているから



- 他のコロナウイルス同様、新型コロナウイルスは球状で、コロナ、つまり冠のような形をしたたんぱく質の「スパイク」を持っている。
- ヒトに感染する ものとしてはこれまでに 6種類 が知られていました。そして今回流行している SARSCoV-2 はヒトに感染する7種類目なのです。
- HCoV-229E、HCoV-OC43、HCoV-NL63、HCoV-HKU1の 4種類は、いわゆる「風邪」をおこすウイルスで、風邪の10 ～15%程度、流行期では35%程度の原因ウイルス

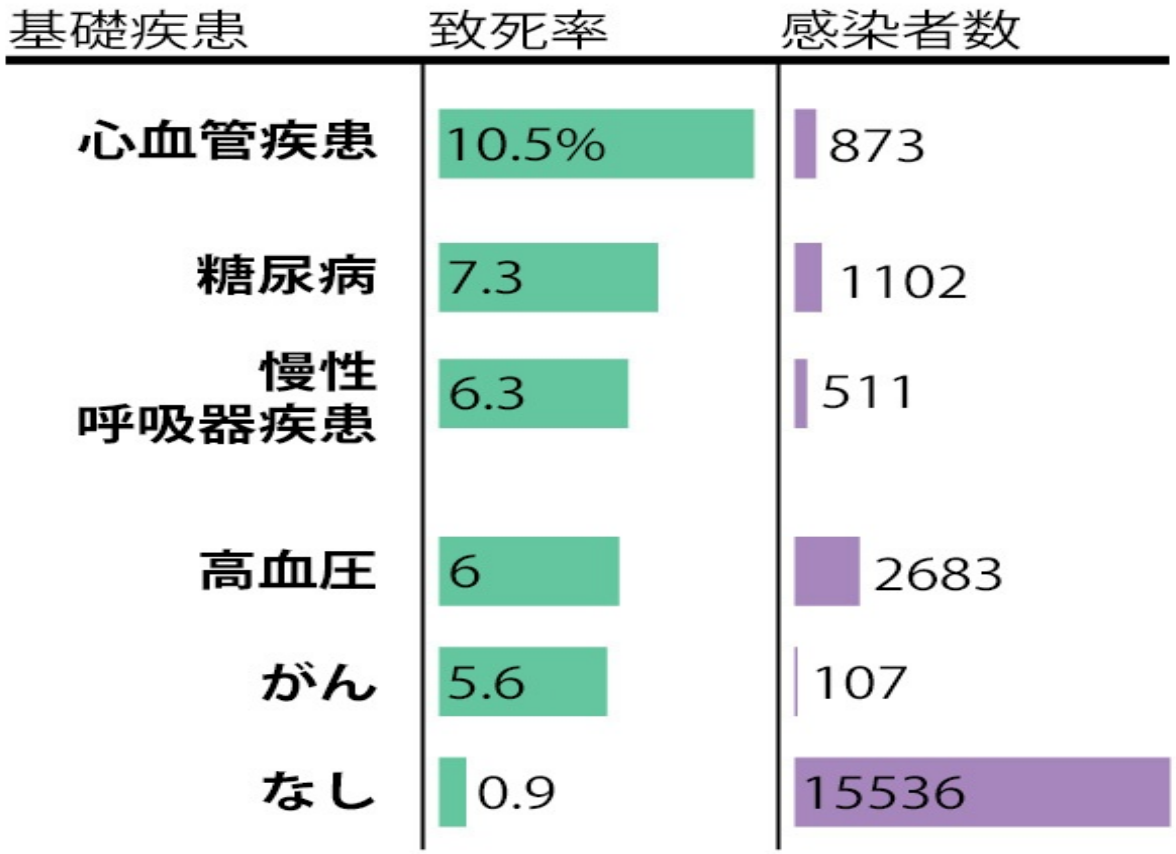
新型コロナウイルスは怖い？



世界保健機関（WHO）は3月4日、新型コロナウイルス感染症による致死率を新たに修正した。それによると、全年齢平均の致死率は3.4%で、高齢になるほど確率は上がる。数字を見る限り、確かに高齢者だけが危ないと思ってしまいそうだ。

基礎疾患別
新型コロナ感染症の致死率

中国CDCは4万4600人の感染確定者の
半数弱を対象に基礎疾患の有無を調べた。



KENNEDY ELLIOTT, NG STAFF.
SOURCES: WHO

6

どのようにして、ヒトの細胞に入るの？

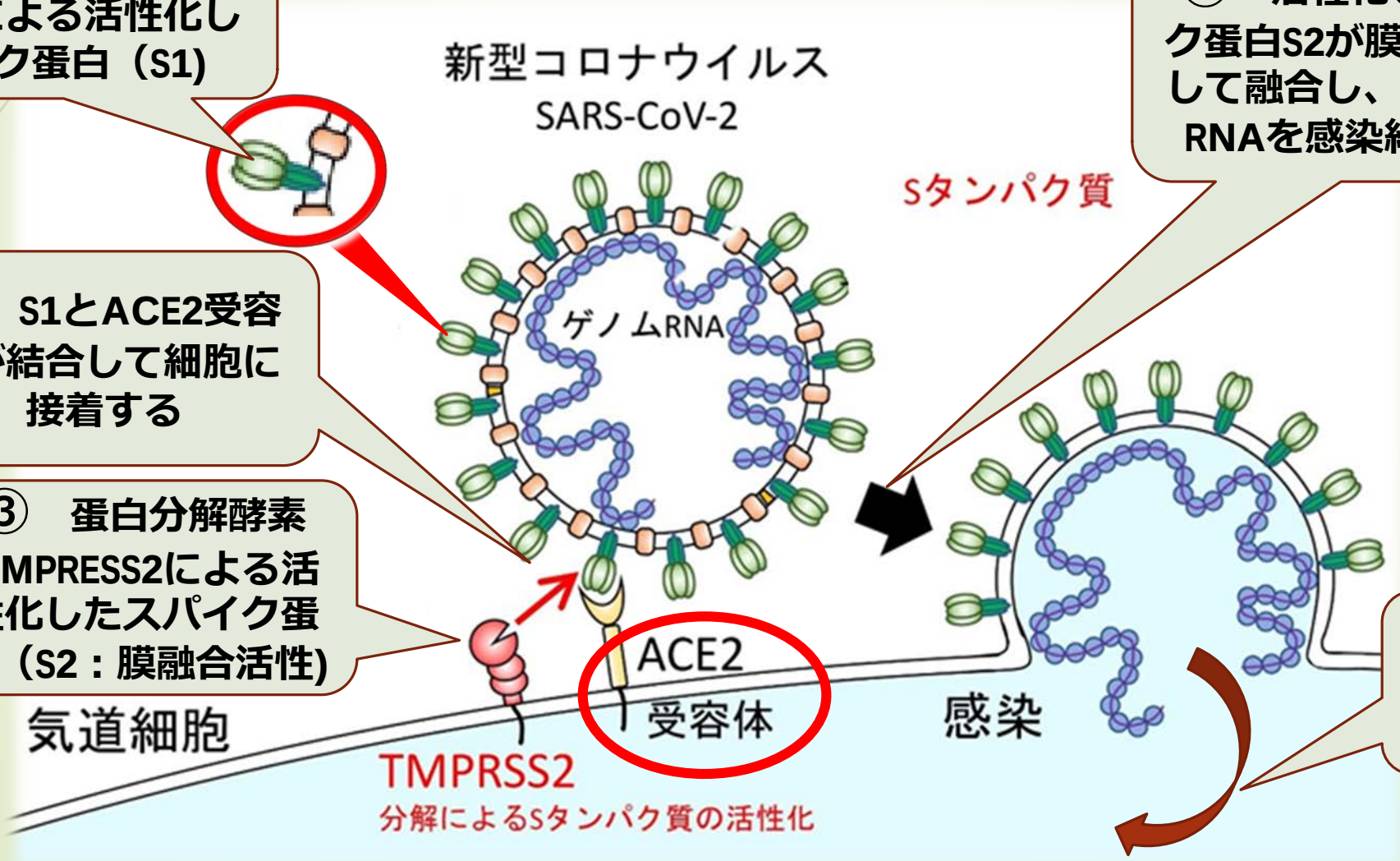
① 蛋白分解酵素（Furin）による活性化したスパイク蛋白（S1)

② S1とACE2受容体が結合して細胞に接着する

③ 蛋白分解酵素/TMPRESS2による活性化したスパイク蛋白（S2：膜融合活性)

④ 活性化したスパイク蛋白S2が膜融合を促進して融合し、ウイルスのRNAを感染細胞に注入

⑤ 感染細胞でウイルス蛋白の合成を開始



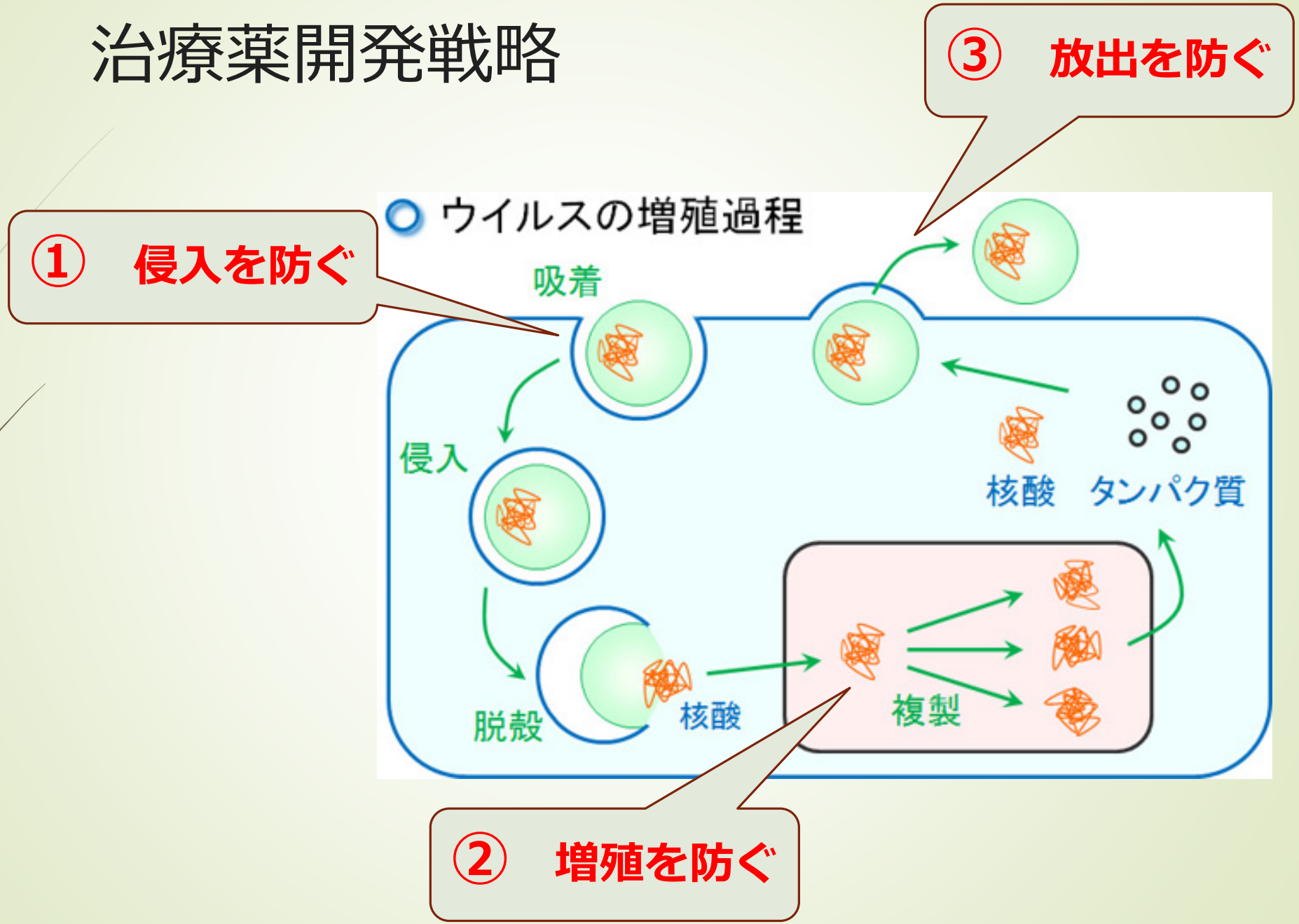
感染経路と予防対策
ーACE2受容体の存在部位がKey



- ACE2（アンジオテンシン変換酵素2）という名前のメタロペプチダーゼが機能的受容体
- さまざまなヒト臓器（口腔粘膜、鼻粘膜、鼻咽頭、肺、胃、小腸、結腸、皮膚、リンパ 節、胸腺、骨髄、脾臓、肝臓、腎臓、脳）におけるACE2タンパク質の局在を調査しま した。ACE2は、ほぼすべての臓器の動脈および静脈内皮細胞と動脈平滑筋細胞 に存在
- 肺胞上皮細胞および小腸の腸細胞でのACE2タンパク質の表面発現

（Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis）

治療薬開発戦略



治療薬開発戦略　ーその他

- 肺炎症状、全身状態の改善
  - 解熱
  - 抗炎症
  - 酸素吸入
  - 栄養・補液

進行中の薬剤開発

- 既存薬の転用、ワクチン開発、新薬開発

新型コロナウイルス治療薬の主な候補

開発時に想定した対象疾患	名称、カッコ内は手掛ける主な製薬会社	治療効果の主な仕組み
エボラ出血熱治療薬	レムデシビル（米ギリアド・サイエンシズ）	ウイルスの複製阻害
抗インフルエンザ薬	アビガン（富士フイルムHD）	ウイルスの複製阻害
抗リウマチ薬	アクテムラ（スイス ロシュ）	炎症抑制
	ケブザラ（仏サノフィなど）	炎症抑制
抗HIV薬	カレトラ（米アッヴィ）	ウイルスの拡大を阻害
抗マラリア薬（免疫疾患）	クロロキン	炎症抑制
	ヒドロキシクロロキン	炎症抑制
抗生物質	アジスロマイシン	たんぱく質の合成阻害
ぜんそく治療薬	シクレソニド（帝人ファーマ）	炎症抑制
すい炎治療薬	ナファモスタット	たんぱく質の分解阻害
血液製剤	免疫グロブリン（武田薬品工業・米CSLベーリング）	回復者血液に含まれる免疫力を活用

増殖を防ぐ

サイトカインストーム（免疫過剰反応）の抑制

抗マラリア薬の転用

気管支喘息治療吸入ステロイド薬の転用

酵素阻害によりACE2結合を阻害し、侵入を防ぐ

血清療法

新薬開発状況まとめ

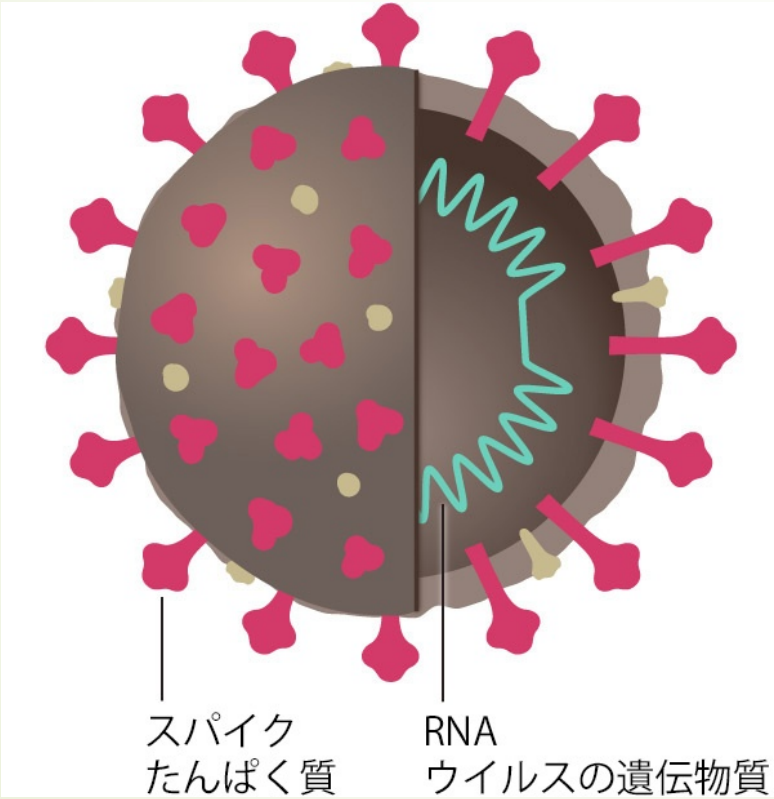
- 既存の抗ウイルス薬を中心に臨床研究が６５０件以上開始されている。アビガンなど抗インフル薬に効果が期待される。
- 重症化肺炎への抗サイトカイン薬の適応が期待される。
- ８月にはワクチンの治験が予定されている。
- PCRと抗体検査による感染のサーベーが進むと、感染状況が明らかになり対策が可能になる。

皆さん、頑張りましょう！

知っておきたい新型コロナの基礎知識まとめ

- 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミック

「コロナ」の由来は、ウイルス表面のスパイク蛋白のはえた形が王冠のような形をしているから



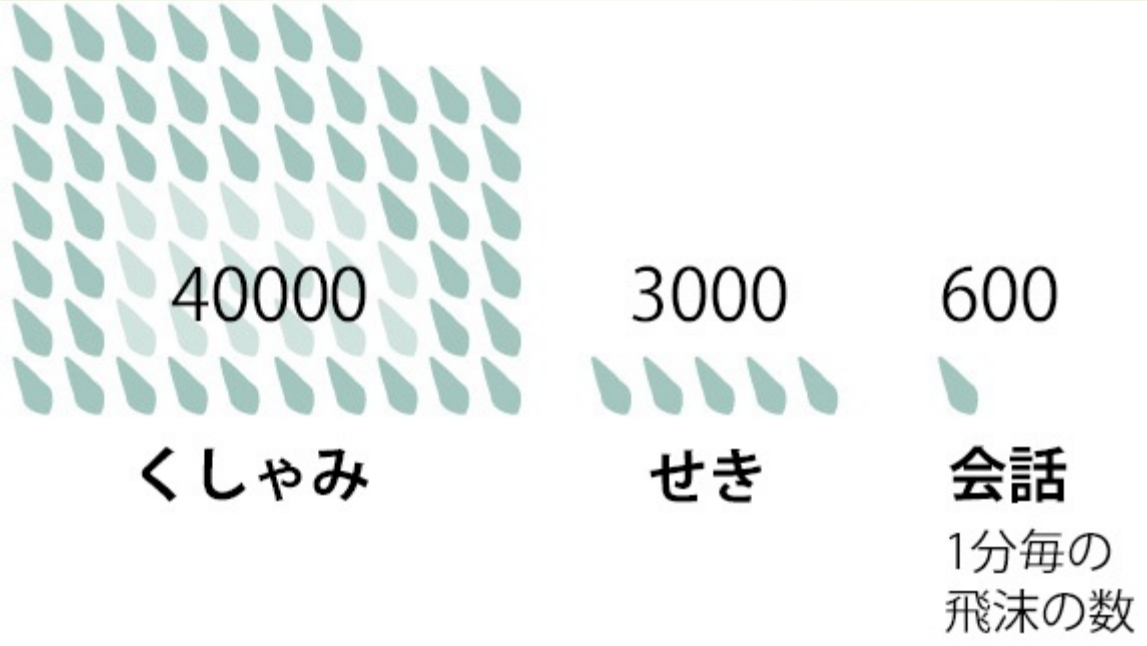
他のコロナウイルス同様、新型コロナウイルスは球状で、コロナ、つまり冠のような形をしたたんぱく質の「スパイク」を持っている。

毒性の高いコロナウイルス

コロナウイルスには多くの種類があるが、ヒトに感染するのは7種類のみだ。うち4種類は、かぜなどの軽い病気を引き起こし、残りの3種類はより深刻な症状をもたらす。SARS（重症急性呼吸器症候群）、MERS（中東呼吸器症候群）、そして今回の新型コロナウイルス感染症だ。コロナウイルスは動物からヒトに感染することもある。

　他のコロナウイルスによる病気と同様、新型コロナウイルス感染症は主に肺炎のような呼吸器系の症状を引き起こすが、全身に重篤な症状が表れることもある。

主に飛沫によって感染が広がる



新型コロナウイルス感染症は、他の呼吸器系の疾患と同じく、せきやくしゃみ、話をするときに放出される唾液や粘液の飛沫によって感染が広がる。こうした飛沫は1～2メートルほど飛ぶ。物の表面に付着した飛沫は、表面の材質よって4～48時間ほど感染力を保ち続ける（その他の感染経路として、排泄物や主に臨床現場で問題となるエアロゾル（空気中を漂う微粒子）などがありうる）。

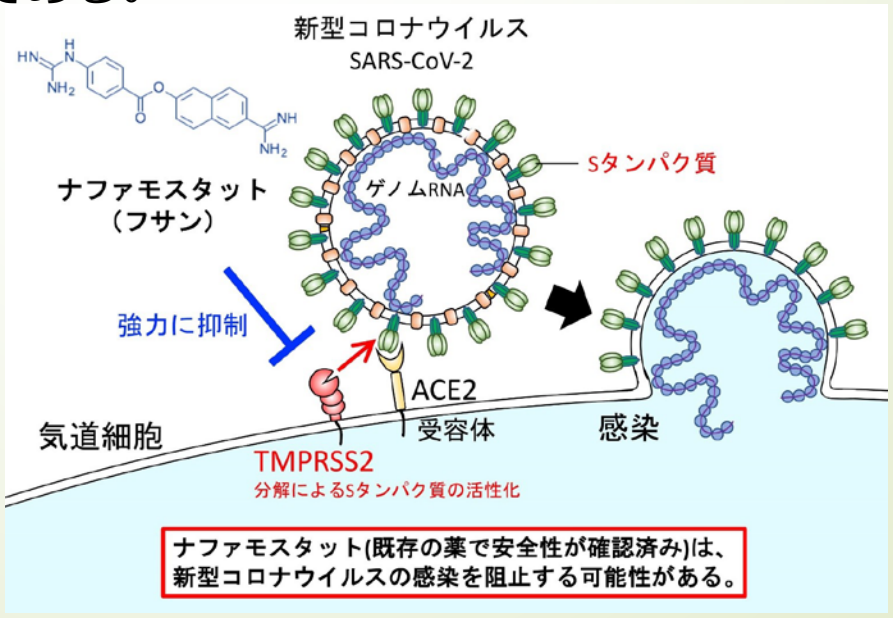
物の表面に付着しているとより長く生存する



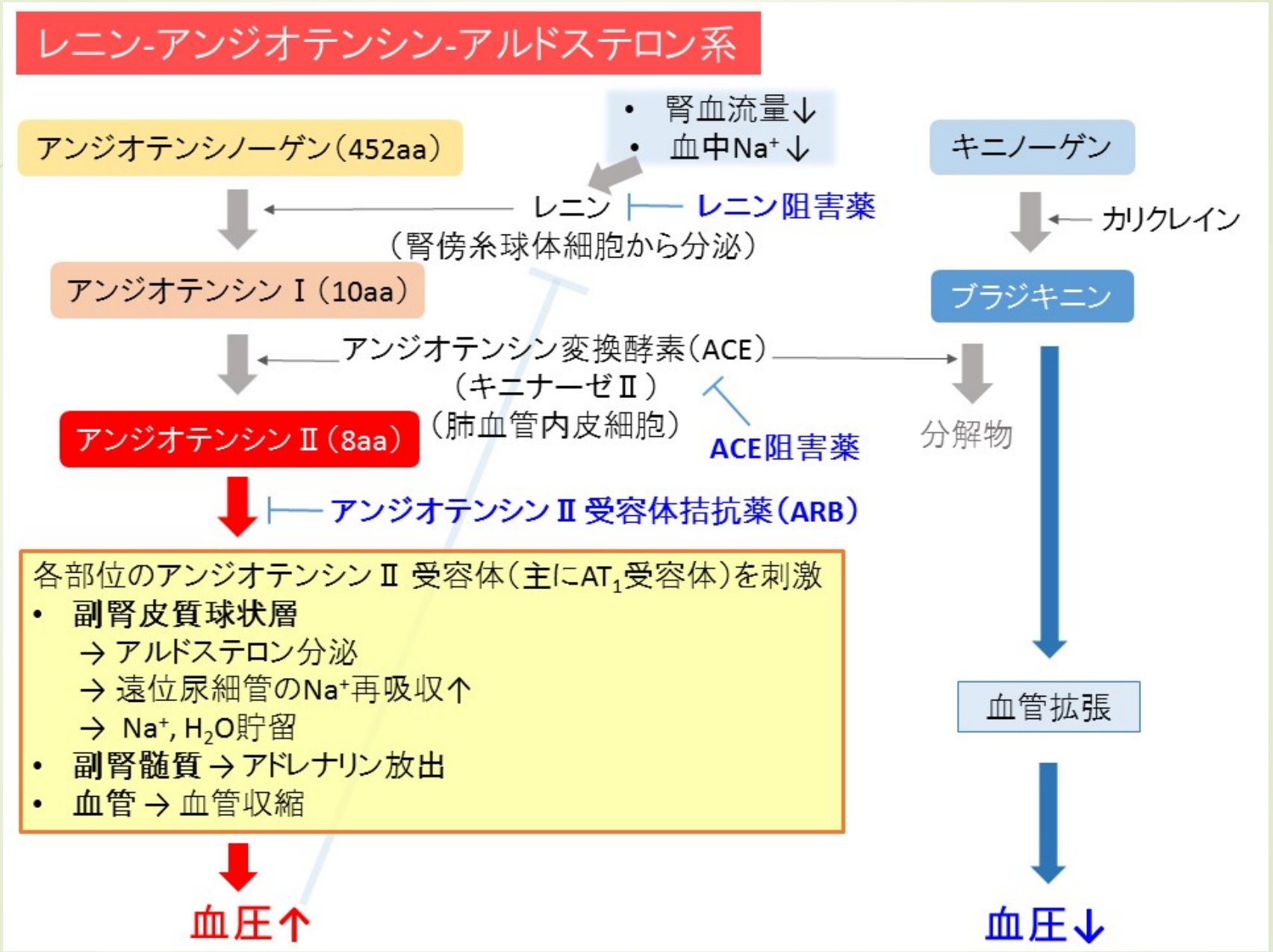
新型コロナウイルスに感染しないためには、他の人との間に2メートル以上の距離を保ち、せっけんと流水で20秒以上手を洗うことだ。また、アルコール含有量が体積比で70%以上の消毒液なら、プラスチックやステンレススチールの表面に付着したウイルスを殺すことができる。（参考記事：「消毒はせっけんでOK、漂白剤よりいい理由とは、新型コロナ対策」）

東京大学医科学研究所
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

•新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因ウイルスSARS-CoV-2の感染の最初の段階であるウイルス外膜と、感染する細胞の細胞膜との融合を阻止することで、ウイルスの侵入過程を効率的に阻止する可能性がある薬剤としてナファモスタット（Nafamostat mesylate、商品名フサン）を同定した。
•本年3月初めにドイツのグループはナファモスタットの類似の薬剤であるカモスタット（Camostat mesylate、商品名フォイパン）のSARS-CoV-2に対する有効性を発表したが（参考文献1）、カモスタットと比較してナファモスタットは10 分の1以下の低濃度でウイルスの侵入過程を阻止した。
•ナファモスタット、カモスタットともに急性膵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。安全性については十分な臨床データが蓄積されており、速やかに臨床治験を行うことが可能である。



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（注2）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）。


レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系
• 腎血流量↓
• 血中Na⁺↓
アンジオテンシノーゲン（452aa）
レニン
レニン阻害薬
（腎傍糸球体細胞から分泌）
アンジオテンシン Ⅰ（10aa）
アンジオテンシン変換酵素（ACE）
（キニナーゼⅡ）
（肺血管内皮細胞）
ACE阻害薬
アンジオテンシン Ⅱ（8aa）
アンジオテンシン Ⅱ 受容体拮抗薬（ARB）
各部位のアンジオテンシン Ⅱ 受容体（主にAT1受容体）を刺激
• 副腎皮質球状層
→ アルドステロン分泌
→ 遠位尿細管のNa⁺再吸収↑
→ Na⁺, H2O貯留
• 副腎髄質 → アドレナリン放出
• 血管 → 血管収縮
血圧↑
キニノーゲン
カリクレイン
ブラジキニン
分解物
血管拡張
血圧↓