

開発・研究

私のコロナウイルス対策日記より 「新型コロナウイルス感染症の 早期内服治療に向けて」

東京ファッションタウンビルクリニック(有明3丁目)

最上 聡

【現在の研究テーマについて】

現在の研究テーマとして、2020年4月より新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の治療薬の役割について個人的に次の6つに分類し、それらを組み合わせた治療法の開発を試みている。

薬剤1 「肺胞表面ウイルスインヒビター」

新型コロナウイルス（SARSCoV-2）は脂質のエンベロープに包まれており、界面活性剤によりエンベロープが壊されるとウイルスは死滅する。

SARSCoV-2は以降の実験により、石鹼を含む各種界面活性剤がコロナウイルスを死滅させることが開示されている。

肺胞の表面は界面活性剤としての性質を持つ肺サーファクタントという分泌物で覆われており、それゆえ肺サーファクタントは空気中から肺内に侵入したコロナウイルスを直接殺す作用があると考えられる。

アンプロキソール塩酸塩のように肺サーファクタントを増加させる作用のある薬剤はこの意味で肺胞における「肺胞表面ウイルスインヒビター」と位置付けられる。

COVID-19において若年者は罹患率が高くても肺炎は少なく、高齢者には重症肺炎が多いという理由の一つとして、高齢になると肺サーファクタントが減少するがあると考ええる。

年代別重症化率を見ると、50才以上では流行期にこれら薬剤を毎日服用すると万一感染した場合の重症肺炎に至るリスクを減少させることができるかもしれない。

薬剤2 「細胞表面ウイルス侵入プロセシンヒビター」

SARSCoV-2における実験では、ウイルス培養溶液に2%ウシ胎児血清を加えて37℃の条件で培養した場合のウイルス生存時間は4日未満だった。

もしウイルスが血液中から細胞内に侵入するプロセスをブロックする薬剤が

あれば、細胞内に侵入できないウイルスは数日で死滅する可能性がある。

ナファモスタットメシル酸塩やカモスタットメシル酸塩はウイルスが細胞内に侵入する際に必要な酵素（TMPRSS2）をブロックする働きが*in vitro*で開示されており、この意味でこれらの薬剤は細胞膜表面でウイルスの細胞内への侵入をブロックする「細胞表面ウイルス侵入プロセシンヒビター」といえる。

薬剤3 「細胞内ウイルス増殖プロセシンヒビター」

ウイルスが細胞内に侵入しても細胞内でウイルスが複製するプロセスをブロックする薬剤があればウイルスは増殖できない。

アビガンやレムデシビルは細胞内でウイルスが複製するプロセスを抑制する可能性があることが開示されている。それゆえこれらの薬剤は「細胞内ウイルス増殖プロセシンヒビター」といえる。

薬剤4 「肺胞破壊プロセスインヒビター」

肺胞の構造は一度破壊されたら2度と戻ることはないので、強い炎症による肺胞破壊を一刻も早く防止する目的でステロイド吸入を使用することが望ましい。

キューバルやオルベスコのように粒子径が小さく肺胞移行性が高いステロイド吸入薬は、肺胞に直接作用して肺胞構造の破壊を防止する「肺胞破壊プロセスインヒビター」といえる。

薬剤5 「全身臓器破壊プロセスインヒビター」

ステロイド全身投与はウイルスに直接作用しないが免疫系を抑制することで、全身臓器が破壊されるいわゆるサイトカインストームを防ぐ効果がある。

それゆえステロイド内服薬は「全身臓器破壊プロセスインヒビター」といえる。

約85パーセントの患者にCOVID-19罹患後の多様な後遺症が長期間認められるという報告があり、これは全身臓

器が破壊された結果と考えられ、とくに神経系や肺胞など再構築困難な臓器のダメージは回復困難な後遺症の原因になると考えられる。

薬剤6 「抗ウイルス漢方薬」

感染症が世界的に流行して、レムデシビルなど抗ウイルス薬が多用されると、薬剤耐性ウイルスの出現を想定する必要がある。

一般に抗ウイルス薬はプロテアーゼ阻害などピンポイントで作用するため、その作用点を回避する変異ウイルス（耐性ウイルス）には効かないという脆弱性を有する。

これに対して漢方薬は特定の作用点に依存しないため、耐性ウイルスが出にくい。

十味敗毒湯のIL-1 β 抑制作用および清肺湯の肺サーファクタント増加作用はCOVID-19に対する有効性が示唆されており、かつ流通が正常で使いやすい製剤になっている。

まだ臨床報告例は少ないが歴史もあ

り安全性も高い治療薬として十味敗毒湯と清肺湯を積極的に使いたい。

【20210727 細胞内増殖プロセスは？】

塩野義の治験中の新薬3CLプロテアーゼ阻害薬S-217622の作用点である「3CLプロテアーゼ」をきっかけに細胞内ウイルス増殖プロセスについて調べてみた。

これまで主に細胞表面に結合してウイルスが進入するプロセスに注目してきた、細胞内での増殖メカニズムの詳細についてはあまり勉強してこなかったように思う。

それというのも、現在の研究テーマに記載の薬剤3「細胞内ウイルス増殖プロセスインヒビター」であるアピガンもレムデシビルも開業医は使用できないから。

現在行なっている早期内服治療実験では、開業医が使用可能な薬剤のみを使

用しているのです、この薬剤3「細胞内ウイルス増殖プロセインヒビター」が抜けているのが現時点での欠点。
 そのため今回の治療薬にはとても期待しており、ぜひとも開業医で使用可能な流通形式となつてほしい。

細胞内に侵入したウイルスはどうなるか？

- ① ウイルスが細胞内ではばらばらになりウイルスRNAが細胞質内に放出される（脱殻）
- ② ウイルスRNAは（+）鎖RNAなのでそれ自体がmRNAとして機能する。
- ③ ウイルスRNAは長さが異なるRNAが数本から数十本あり、1本のゲノムRNA（mRNA）と、それより短い数本から数十本のRNA（サブゲノムmRNA）がある。
- ④ サブゲノムmRNAにはmRNA2～mRNA7まである。
- ⑤ mRNA1からは長いアミノ酸鎖

が合成され、それ自身に含まれるメイソプロテアーゼにより切断開裂されて「RNA依存性RNAポリメラーゼ」や「プロテアーゼ」などの各種酵素たんぱく（非構造たんぱく）になる。

- ⑥ RNA依存性RNAポリメラーゼにより、ウイルスの（+）鎖RNA（ウイルスゲノムRNA）から（-）鎖RNAが合成される。
- ⑦ 「⑥」でできた（-）鎖RNAからRNA依存性RNAポリメラーゼにより、（+）鎖RNAがたくさん合成される（子孫となるウイルスゲノムRNA）。
- ⑧ サブゲノムmRNAからはウイルスの形を構成するたんぱく（構造たんぱく）が合成され、mRNA3からStanぱく、mRNA6からMtanぱく、mRNA5からEtanぱく、mRNA7からNtanぱくが合成される。
- ⑨ Stanぱく、Mtanぱく、Etanぱくが小胞体膜上に集合する。

⑩ Nたんぱくは「⑦」でできたゲノムRNAと結合する（↓ヌクレオカプシド）。

⑪ MtanぱくとEtanぱくの働きで「⑨」と「⑩」を使ってウイルスを組み立てる工程に入る（アセンブリ）。

⑫ 「⑩」のヌクレオカプシドが、「⑨」が集合した膜に包まれるように小胞体の内側に突出して（出芽）丸くなり、ひとつのウイルスが完成し、Etanぱくの働きで細胞の外に放出される。

細胞内でのプロセスも複雑で理解がむずかしい……。

【2021110904 副反応のメカニズムは？】

mRNAワクチンにはアナフィラキシー以外にも膜下出血や大動脈解離などの副反応があるが原因はわかっていない。mRNAワクチンのこれらの副反応のメ

カニズムについて考えてみた。

ファイザーのmRNAワクチン（商品名 コミナティ）の審査書類では、有効成分であるmRNA（一般名トジナメラン）について、

「SARSCoV-2のスパイクたんぱく質類縁体（Lys986Pro, Val987Pro）全長をコードするmRNAである。トジナメランは、5'キャップ構造及びpolyA配列を含み、すべてのウリジン残基がN1-メチルpseudoウリジン残基に置換された、4284個のヌクレオチド残基からなる1本鎖RNAである。」と記載されている。

4284個のうち55番目から3879番目までの部分が翻訳されてS（スパイク）蛋白が作られる。

もちろんウイルスの他の構造たんぱくであるEたんぱくやNたんぱくやMtたんぱくのサブゲノムmRNAは存在しないので、ウイルス粒子が作られることは絶対ない。

血中に放出されたSたんぱくは、表面にACE2酵素たんぱくが発現している細胞を見つけるとそこに結合しようとする。

ACE2にSタンパクが結合してしまふと、本来ACE2が触媒するAT1Iからアンギオテンシン1-7への反応が停止する。

ACE2は有名なACE（ACE1）とは違ってまだ働きが十分にわかっていないが、レニンアンギオテンシン系（RA系）を抑制する働きがあると言われている（ACE2-A17-mas系）。

血圧を上昇させるRA系を抑制する酵素の働きを阻害すれば、血圧上昇をコントロールするメカニズムが阻害されることになり、この結果、一過性の高血圧状態になる可能性が考えられる。

実際に医療従事者でワクチン接種後に血圧を毎日測定してもらったことがあり、平常時の収縮期血圧は100mHgくらいなのに接種後3日目に一時的に150mHgくらいになった。

その後平常値に戻ったが。

それゆえ、脳動脈瘤や大動脈石灰化のある人にはくも膜下出血や大動脈解離のリスクを考えると、ワクチン接種後7日間は毎日血圧測定をすすめるようにしている。

まだまだわからないことばかりだが、SたんぱくはACE2酵素たんぱくに直接結合することでACE2を介した全身症状の出現が副反応として観察される機序の存在が考えられる。

小児にもワクチン接種が行われるようになってきたことから、今後は小児の副反応についてACE2阻害が成長に及ぼす影響を中心に調べていきたいと思う。

【202110826感染増強抗体について】

新型コロナウイルスに限らず、一般にウイルスに感染しても重症化する人とそうでない人がいる。

また、ワクチンを接種して逆に感染しやすくなることもある。

たとえば「インフルエンザワクチンを打つと必ずインフルエンザにかかる」という人を実際見かける。

これには感染増強抗体が関係しているといわれているが、新型コロナウイルスについてこのメカニズムを調べてみた。

新型コロナウイルスのスパイクたんぱく(Sたんぱく)は宿主の細胞膜上にある酵素TMPRSS2 (Transmembrane protease Serine 2)によって切断(開裂)されて活性化する。

このときS1とS2に開裂されるが、S1にはACE2たんぱくに直接結合する部位「RBD」(Receptor Binding Domain)とそれ以外のN末端領域「NTD」(N-Terminal Domain)とがあり、通常は結合に関与するRBDが注目される。

新型コロナウイルスに感染した人において作られる抗体にはRBDに対する抗体だけでなく、NTDに対する抗体などたくさんある。

このNTDに対する抗体の中に、RB

DがACE2たんぱくに結合する作用を増強する抗体があることがわかっていて、感染増強抗体と呼ばれている。

感染して重症になった人には感染増強抗体が多く認められることから、重症化にも直接関係している可能性がある。

NTDはRBDの機能を制御しているらしく、NTDに抗体が結合するとRBDが大きく開いてACE2とより結合しやすくなるらしい。

感染したりワクチンを接種したりして抗体ができて、場合によっては逆に感染しやすくなる可能性があるというメカニズムはこのように考えられている。

それゆえワクチンの治験は抗体ができるかどうかだけでなく、それが感染を増強しないことも同時に確認する必要がある。

抗体がたくさんできて、もしNTDに結合して感染を増強する抗体もたくさんあれば逆効果になる。

今使われているワクチンはいずれも臨

床的に発症予防効果が確認されているので、接種により感染が増強することはないと考えている。

でも人によって、たとえば「インフルエンザワクチンを打つと必ずインフルエンザにかかる」という場合は、新型コロナウイルスワクチンの効果がどのようなのかちよつと気にはなる。

しかし現時点では先行接種を受けた高齢者では重症者がほとんどいなくなつたことから心配はしなくていいと思つている。

【20210903 早期治療のもつと前に！】

抗体カクテル医薬による早期治療の有効性がわかってきた。

この薬剤だけでなく、抗ウイルス薬は発症48時間以内の投与開始が原則なので、これから出てくる経口抗ウイルス薬についても早期内服開始は重要。

しかし発症後の早期治療もちろん

有効だが、もっといい方法は「発症しないこと」だと以前から考えている。

そう考えて、これまで濃厚接触時などハイリスクのときに、in vitroで抗ウイルス効果が示された薬剤を用いて2020年4月から「発症前早期予防内服」実験を行ってきた。

もちろんこの方法は病気でないときに薬を内服することになるので、通常の状態ではすすめられない。

しかし現在は地球規模の大災害時であり、しかもこの疾患は発症してしまふと症状の重篤さにあまり相関なく辛い後遺症がでる可能性がある。

ウイルス感染症はウイルスが増えて発症してしまったら治療が難しくなる（その段階になってから増殖を抑える治療を開始しても、すでに増えてしまったウイルスには効かない）。

それゆえウイルス感染症は発症するまでが勝負と考えている。

2020年4月頃はまだヒドロキシタ

ロキニルやカレトラやカモスタットメシル酸塩の有効性についてある程度開示されており、実際にいろいろな病院で使われていた（症例報告論文による）。

ナファモスタット

開発中の新しい経口抗ウイルス薬は未知の副作用の懸念があり、予防的に使用することは難しいので、効果は劣るものの歴史が長く副作用が少ない従来の薬剤で発症を予防することも意味があるかもしれない。

しかし例外的にモルスプラビルの治験は予防効果についても行われているようなので、この視点で新薬を開発してくれることはとてもありがたい。

世界的に「重症化後の治療」→「発症後の治療」→「発症前の予防治療」への流れが確立してくることをとても期待している。

【20210412 強毒性への変異は?】

コロナウイルスとはちよつと離れるが、これまで疑問だった季節性インフルエンザと鳥インフルエンザの毒性が異なる理由について調べてみた。

インフルエンザウイルスは細胞膜と癒合する際にウイルスの膜癒合たんぱくがプロテアーゼによって開裂して活性化し感染する。

そのプロテアーゼは、毒性が弱い季節性インフルエンザウイルスの場合は呼吸器系に局在している特定のプロテアーゼでのみ活性化される。

そのため、季節性インフルエンザウイルスは呼吸器系に感染するウイルスとなる。

季節性インフルエンザウイルスが活性化する際に働くプロテアーゼの名前は Transmembrane protease Serin 2 (TMPRSS2)。

どこかで聞いたことがある名前、新型コロナウイルスが ACE2 と結合して細

胞内に侵入するときに作用するプロテアーゼと同じだった。

新型コロナウイルスの場合、TMPRSS2は細胞への侵入に関与するのに対して、季節性インフルエンザウイルスの場合は細胞内で作用するという違いがあるものの両者は共通のプロテアーゼで活性化されることにびっくり。

TMPRSS2は季節性インフルエンザウイルス以外にもさまざまな呼吸器系ウイルスを活性化することがわかつている。

それに対して、鳥インフルエンザウイルスはTMPRSS2ではなくfurinというプロテアーゼで活性化されるが、furinは全身どの細胞にもあるので結果的に全身どこでも活性化できる能力を持つ。

これゆえ、鳥インフルエンザウイルスは全身に感染し、全身臓器にダメージを及ぼすので強毒性となる。

鳥インフルエンザが季節性インフルエンザに比べて格段に怖い感染症と考えられ

るのも納得できる。

ということは？

季節性インフルエンザウイルスから突然変異によって鳥インフルエンザウイルスが出現したのと同様に、新型コロナウイルスについても、もしSたんぱく質の開裂活性化がTMPRSS2からfurinで行なわれるような変異が起れば強毒性の変異種が生まれるかもしれない。

そうならないように祈るが、もしそうなくてもプロテアーゼ阻害薬やRNAポリメラーゼ阻害薬など複数の作用機序の抗ウイルス薬すべてに同時に耐性をもつウイルスが出現する確率は非常に小さいはず。

今後いろいろな作用機序の抗ウイルス薬の開発動向に注目していきたいと思う。

【あとがき】

本原稿は2021年11月1日に投稿させていただきました。

『さざんか』が発行される2022年1月には現在治験中の薬剤が実用化されて、見違えるように治療技術が進歩していることと予想しています。

夢の薬として個人的に注目しているのは以下の薬剤です。

- ① ハナバックス／塩野義の「非ウイルスベクター型カチオン化コレステリルプルラン（CCHP）ナノゲル 経鼻ワクチン」

- ② ユナイテッドイミューニティ／三重大学／京都大学の「非ウイルスベクター型CCHPナノ粒子経鼻ワクチン」

経鼻ワクチンなら粘膜IgAによる感染予防とIgGによる発症予防を同時に実現でき、非ウイルスベクター型であればベクターウイルスに対する抗体が作られることがないので、反復投与に適しており、まさに夢のワクチンかもしれません。