ヒット化合物創出ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
山本雅之（東北大学医学系研究科科・教授）

FTP

P1. NRF2活性化悪性がん克服を目指したSBDD活用創薬開発
P2. 多機能性の含セレン感染症治療薬の開発

補助事業分担者（所属・職名）
P1. 土井 隆行（東北大学薬学研究科科・教授）、清水律子・鈴木隆史（東北大学医学系研究科・教授；准教授）
P2. 外山喬士（東北大学薬学研究科・准教授）

P1. NRF2活性化悪性がん克服を目指したSBDD活用創薬開発（PJ代表者：山本雅之）

Fast Track Project 背景・目的・成果

R5年度 FTPにおいてNRF2活性化剤に挑んだが、その際、同時にNRF2阻害剤も同定された。同剤は学術的にも、また、臨床的にも興味深いので、新たなFTPとして挑戦した

阻害効果が確認された化合物のさらなる戦略的な合成展開、および培養細胞を用いた評価を進めたが、今のところ強いリード化合物候補にまで到達できていない

今後の展開

この間に、KEAP1-BTBドメインの構造・機能解析において大きな進捗があった（*Redox Biol 2025**）ので、得られた新規構造情報をもとに、SBDDを駆使して、新らたなKEAP1-BTB相互作用に干渉する化合物のインシリコスクリーニングに着手している

*doi: 10.1016/j.redox.2025.103885

P2. 多機能性の含セレン感染症治療薬の開発（PJ代表者：斎藤芳郎）

Fast Track Project 背景・目的

本プロジェクトは、特徴的なレドックス活性を持つ微量元素“セレン”の特性を活かし、多機能性の含セレン感染症治療薬を開発することを目的とする。本研究を通じて、薬剤候補化合物に多機能性を付加し、優れた治療薬を創出する新たな方法論を提案する。

本研究の特色である必須微量元素セレンは、周期表第16族に属する元素“カルコゲン”の一種であり、同族の酸素→硫黄→セレンの順に最外殻の電子周期が大きくなる（図1）。そのため、電子の授受を行う酸化還元反応において、酸素＜硫黄＜セレンの順に反応性が高い。これらの元素は類似の性質を持つため、互いに反応しやすい化学的性質を有する。生体内におけるセレンが担う抗酸化システムは、ウイルス感染防御、炎症・サイトカインストーム産生に重要な役割を果たしている。

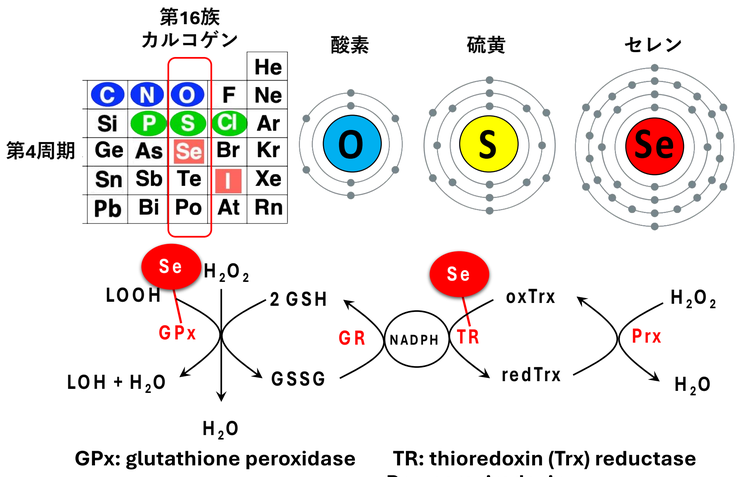


図1. 必須微量元素セレンの特徴と抗酸化システムにおける役割

セレンを含むGPxやTRは、生体内で生じる活性酸素種ROS（過酸化水素H_2O_2や脂質酸化物LOOH）を還元無毒化する。セレンはこれらの酵素の活性部位を形成する。

COVID-19の原因となるSARS-CoV-2のウイルス増殖には、RNAを複製するRNA依存性RNAポリメラーゼ（RdRp）が必須となる。SARS-CoV-2のゲノムにコードされるシステインプロテアーゼMproは、RdRpを含む複数のウイルス由来タンパク質の成熟化にかかわるため、Mproもウイルス増殖に必須であり、COVID-19治療薬として魅力的な標的である（図2）。Jinらは、1万種の化合物ライブラリーからMproに対する阻害剤をスクリーニングし、セレン含有化合物である“エブセレン”が高いMpro阻害活性およびウイルス増殖抑制作用を持つ事を見いだした（Nature, 2020）。エブセレンは、ROSを消去するセレン含有タンパク質の摸倣薬として開発され、脳代謝改善薬として第III相試験まで進んだ化合物である。本研究は、エブセレンで得られた知見を元に、新奇セレン含有化合物ライブラリーの構築および多機能性感染症治療薬の開発を目指して検討を行った。

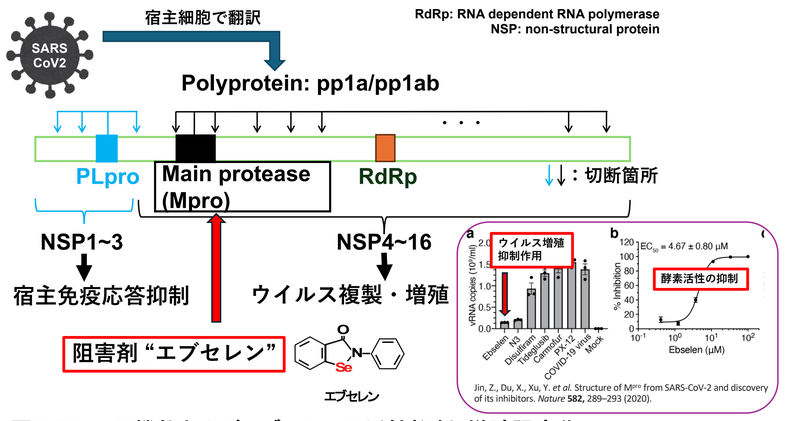


図2. Mproの機能およびエブセレンの活性抑制・増殖阻害作用

SARS-CoV-2のゲノムに組み込まれた遺伝子は、polyproteinとして宿主内で1本鎖ペプチドとして翻訳される。Mproは、翻訳中にホールディングされ、下流のタンパク質を切断し、RdRpを含む多くのウイルスタンパク質の成熟化に関与する。Mproの阻害剤としてエブセレンが同定され、ウイルス増殖抑制作用も報告されている（右下図）。

Fast Track Projectの成果

我々は、エブセレンのMpro阻害メカニズムを解析し、エブセレン中のセレン原子がMproの活性中心のシステイン残基（活性システイン）と共有結合であるセレノスルフィド結合（Se-S結合）を形成して阻害することを明らかにした（図3）。一般に、セレノスルフィド結合は生体内のグルタチオン（GSH）などの還元剤で容易に解離する(J Biochem, 2020)。しかしながら、Mproに対するエブセレンのセレノスルフィド結合はGSHでは解除不可能であり、選択的に不可逆的な阻害作用を示すことが判明した。Mproの活性部位は、タンパク質の限定分解を行うために、活性部位が比較的小さいことが要因の一つであることが分かった。以上より、我々はセレン含有化合物のCOVID-19治療薬としての有用性に着目した。

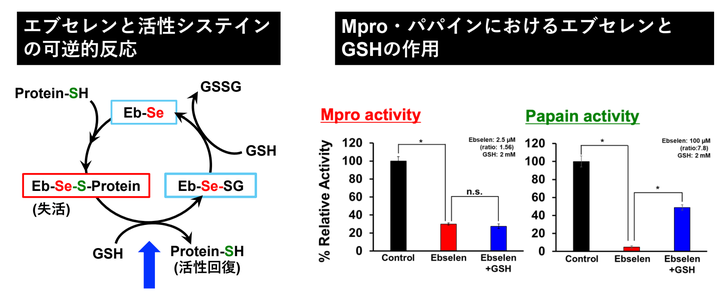


図3. エブセレンの不可逆的なMpro阻害作用

左図：エブセレンは活性システインとSe-S結合を形成し、プロテアーゼを失活するが、その結合はグルタチオン（GSH）によって容易に還元され、活性は回復する。
右図：Mpro・パパインともにエブセレンにより失活したが、Mproは生体内に存在する量のGSHを添加しても活性が回復しなかった。左図の青矢印の反応がMproでは進行しないと考えられる。

研究協力者の有澤は新奇セレン化合物を新たに合成した。そのMpro阻害作用を調べたところ、高頻度で阻害活性が認められ、エブセレンよりも阻害作用が強く、かつ細胞毒性が低い新奇含化合物を含む3種類の含セレン化合物を同定した（図4　PCT出願済み）。さらに、これらの含セレン化合物にGPX用のROS消去作用が認められ、抗酸化作用を持つことが明らかとなってきた。

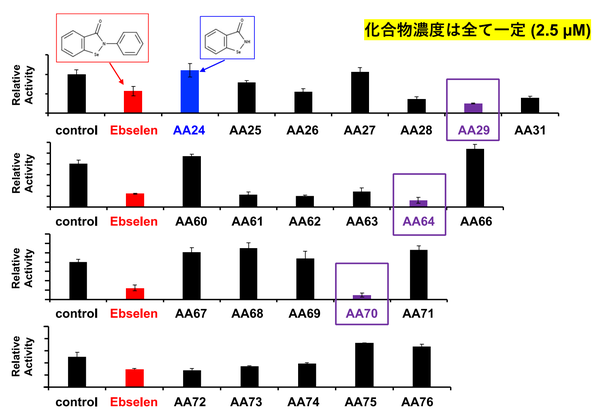


図4.新奇含セレン化合物による**Mpro**阻害作用のスクリーニング結果

エブセレンの血中濃度は2.5 μMまで増加することが知られている。含セレン化合物の当該濃度におけるMpro阻害活性を比較したところ、AA29やAA64、AA70はエブセレンよりも強い阻害作用が示唆された。これらの化合物は細胞毒性も低く、有力なCOVID-19治療薬候補と考えられた。

以上の研究成果より、多機能セレン化合物の取得に至った。今後、安全性やADME を確認しつつ、含セレン化合物ライブラリーを体系化を目指したい。