

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 重症感染症ウイルス治療薬を目指した $\gamma$ -カルボリン化合物の開発
プロジェクトリーダー	: オンコリスバイオフーマ(株)
所属機関	: オンコリスバイオフーマ(株)
研究責任者	: 馬場昌範(鹿児島大学)

## 1. 研究開発の目的

本研究開発ではフラビウイルス科のウシウイルス性下痢症ウイルス(BVDV)に対する抗ウイルス活性を指標として最適化され、高い抗ウイルス活性と低い細胞毒性を有するトリメチルー $\gamma$ -カルボリン化合物(SK3M4M5M)およびその類縁化合物について、同じフラビウイルス科に属する重症感染症ウイルス(ウエストナイルウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス)に対する抗ウイルス効果を評価し、それら重症感染症の治療薬としての可能性を顕在化することを目的とした。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

上記 4 種の重症感染症ウイルスに対する $\gamma$ -カルボリン化合物の抗ウイルス活性および細胞毒性を評価しその有効性を検証することを目標とし、日本脳炎ウイルスに対しては 6 種類のカルボリン化合物、3 種の熱帯病ウイルスに対しては 2 種類の $\gamma$ -カルボリン化合物の抗ウイルス効果を検証した。その結果、ウイルス抑制効果が表れるカルボリン化合物濃度( $EC_{50}$  値)はいずれのウイルスに対しても  $10\mu\text{M}$  程度以上であり、これは細胞毒性が表れる濃度( $CC_{50}$  値)と同等かそれを上回っていた。そのため本化合物は 4 種の重症感染症ウイルスに対して選択的な抗ウイルス効果を有していないと結論された。

研究開発目標	達成度
① 熱帯病ウイルス(ウエストナイル熱ウイルス、黄熱ウイルス、デングウイルス、日本脳炎ウイルス)の抗ウイルス活性 $EC_{50}$ を評価する。	① 評価および検証は 100%達成されたが、4 種の熱帯病ウイルスに対する $\gamma$ -カルボリン化合物の $EC_{50}$ はいずれも $\mu\text{M}$ オーダー以上であり、抗ウイルス効果は低かった。
② 目標①にて $\gamma$ -カルボリン化合物により高いウイルス増殖抑制効果が認められたウイルス種について、宿主細胞となる培養細胞株への細胞毒性 $CC_{50}$ を評価する。	② Vero 細胞への細胞毒性( $CC_{50}$ )評価および $EC_{50}$ 、 $CC_{50}$ による有効性の検証は 100%達成された。日本脳炎ウイルスに対して試験を行った 1 種類の $\gamma$ -カルボリン誘導体 SK1M4M5M ( $CC_{50}=7.2\mu\text{M}$ )以外は $CC_{50}$ 値が $10\mu\text{M}$ 以上であり低毒性であることが確認され、数値目標も達成された。しかし、 $EC_{50}$ 値は $CC_{50}$ 値と同等かそれを上回っており、十分なマージンは得られなかった。

### ②今後の展開

シーズの製品化に向けた研究開発を終了する。

### 3. 総合所見

シーズ候補の $\gamma$ -カルボリン化合物及びその誘導体は、フラビウイルス科の BVDV に対して高い抗ウイルス活性を有するものであったが、属が異なるデング熱ウイルスやウエストナイルウイルス、黄熱ウイルス、日本脳炎ウイルスに対しては全く抗ウイルス活性を示さなかった。これにより、目標とした成果は得られず、 $\gamma$ -カルボリン化合物による新規抗ウイルス薬の創出は困難であると結論づけられた。

一方で、これらの抗ウイルス剤の開発は重要である。同科ウイルス間で RNA ポリメラーゼに大きな差異がある可能性も含め、本課題研究で得られた知見を活用して欲しい。