

# 有望なインフルエンザ感染症治療薬候補

2021年4月15日



## より優れたインフルエンザ感染症治療薬候補

インフルエンザウイルスは、世界中で 600,000 人以上の死亡原因となっており、人の健康や生産性に大きな影響を与えています。しかし、多くの個人、特に高齢者が、ワクチン接種を行ってもなおインフルエンザ感染症を発症する。現在のインフルエンザ感染症の薬物治療には、アダマンタン系薬剤(アマンタジンとリママンタジン)と、より新しい種類のノイラミニダーゼ阻害薬(ザナミビル[リレンザ]とオセルタミビル[タミフル])があるが、これらの化合物に対するウイルス耐性の発現はその有効性を減らしており、研究者らは他の治療選択肢を開発するに至っている。

Toots らは、インフルエンザウイルス感染症に対する新しい臨床候補 EIDD-2801 の有効性と薬物動態を探るため、最近の研究を発表した。著者らは、*in vivo* および *in vitro* 動物モデル(すなわち、イヌ、マウス、フェレット)を用いた以前の研究で広範な抗インフルエンザウイルス活性を示したリボヌクレオシド類似体 N4-ヒドロキシシチジン(NHC, EIDD-1931)のイソプロピルエステルプロドラッグである EIDD-2801 を作成した。本研究では、今後の臨床評価を容易にするために、作用機序を明らかにし、有効性および安全性の閾値を特定するために、生理学的に関連のある *in vitro* 3D ヒト気道上皮モデルを用いてこれらの所見を確認することを目標とした。

それらの 3D ヒト気道上皮モデルを作成するために、Lifeline の正常初代ヒト気管支上皮細胞(HBTEC)を、Transwell プレートシステム(孔径 0.4 $\mu$ m)で Lifeline BronchiaLife Medium で培養した。細胞がコンフルエンスに達したら、アピカル側のチャンバー内の培地を除去し、ベーサル側のチャンバー内の培地を Lifeline の HBTEC Air-Liquid Differentiation Medium に変更して、HBTEC 分化を誘導し、試験用 3D ヒト気道上皮モデルを作成した。

これまでの動物モデルから得られたデータを用いて、関連する薬物濃度を確立し、疾患関連のヒト組織における EIDD-2801 の有効性を評価した。著者らは、3D 気道システムのインフルエンザウイルス攻撃後の遺伝子配列解析により、EIDD-2801 の作用機序は、致死性的複製エラーを引き起こすウイルスゲノムの特異的な C から U、および G から A への突然変異を介していると結論付けた。薬物動態試験では、ヒト気道上皮における有効性および細胞毒性の範囲をそれぞれ約 0.2 $\mu$ M および 50 $\mu$ M と定義している。さらに、EIDD-2801 は、現行の標準的なインフルエンザ治療薬「タミフル」の 0.19 $\mu$ M と比較して、ED<sub>50</sub> 濃度が 0.06~0.08 $\mu$ M と、より高い抗ウイルス活性を有するようである。化合物に対するウイルス耐性の発現も、化合物経験のあるインフルエンザ集団に対する EIDD-2801 の用量漸増および長期曝露を用いて評価した。化合物または溶媒曝露後、10 継代後のウイルス集団の全ゲノムディープシーケンシングは、化合物に対するインフルエンザウイルス耐性に対する高い遺伝的バリアを示すランダム低頻度突然変異の用量依存性蓄積のみを明らかにした。

次のステップは、ヒトにおける初回投与濃度を決定するための正式な2種の多日間毒性および有害事象試験である。本研究で開発された治療シミュレーションモデルは、インフルエンザウイルスに対する高いSI値(高いSI値はより良い薬剤安全性プロファイルに翻訳される)、有意な肺毒性、ウイルス耐性の発生に対する高いバリアを明らかにし、臨床試験でのさらなる研究が必要なインフルエンザ感染症治療の有望な新しい候補となっている。

## **関連製品：ヒト気管支細胞製品**

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/lung/>

本記事の内容はLifeline Cell Technology社のwebsite内容を日本語したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/blog/>