

COVID-19 誘導肺損傷を治療するための薬物再利用

2021年10月1日



世界的なパンデミックの間に COVID-19 が急速に広がったことにより、多くの科学者や研究者は、当初の指定目的の範囲外で、既存の FDA 承認薬を再利用する方向に向かい、当初の適応症でヒトへの使用が安全であることが証明されているために、COVID-19 患者を治療するのに必要な短縮された時間スケールで効果的な治療の提供を迅速化する方向に向かっている。特に、研究者らは重症 COVID-19 患者における SARS-CoV-2 感染に起因する急性肺損傷の治療に焦点を当てている。

最初の実現可能性試験では、多くの場合、第一段階として、in vitro 試験を用いて、新たに意図された用途に何らかの有効性があるかどうかを評価する。この試験では、多くの場合、in vivo 応答をモデル化できる初代細胞又は細胞株の培養が含まれる。これを裏付ける十分に特徴づけられた培地システムを有することは、臨床的に実用可能なデータを得るために不可欠であるが、すべての細胞培養培地が等しいわけではない。ある種の培地処方の組成は、細胞機能性の変化を起し、その機能の予測を制限することがある。

Lifeline 培地製品を用いた最近の研究

[Kost-Alimova](#) による最近の発表では、SARS-CoV-2 誘発性急性肺障害(ALI)の治療薬として、ムチン-1(MUC1)蛋白量を減少させることが可能な FDA 承認化合物の同定を試みた。MUC1 レベルの上昇は不良な臨床転帰と相関し、ALI および急性呼吸窮迫症候群(ARDS)発症と関連する。さらに、最近の研究では、重症 COVID-19 患者の気道粘膜において、MUC1 および MUC5AC ムチンレベルの上昇が確認された。MUC1 の上昇と ALI との間にこの強い関連性があることから、研究者らは COVID-19 患者の治療に迅速に再利用するための MUC1 減少薬を同定することを試みた。

著者らは、以下の基準を満たす FDA 承認化合物を同定するために、臨床開発の様々な段階で 3713 化合物の高含量スクリーニングライブラリーを探索した:1)用量依存的に MUC1-野生型(WT)蛋白質の減少;2)転写抑制剤が臨床では効果がないことが証明されているため、MUC1-WT 減少の機構は転写依存性ではなく、3)好ましい毒性/安全性プロファイルを有する。これらの in vitro 試験を実施するために、MUC1+腎疾患患者由来の不死化腎尿管上皮細胞株(P細胞)ならびに初代ヒト腎上皮細胞を利用した。両者とも、Lifeline Cell Technology 社の「RenaLife Basal Medium」に「RenaLife Life Factors」を添加した 5% CO₂ で 37°C で維持した。

化合物ライブラリーは、細胞毒性の測定として MUC1 蛋白質レベルと生存細胞数を評価するために、高含量免疫蛍光(IF)イメージングを用いてスクリーニングした。このことから、著者らは 203 の有望な化合物候補を同定し、それらは用量反応曲線(IC50)を決定するために再試験され、上記の確立された基準に基づいて候補を絞り込むためにトランスクリプトームプロファイリング(qPCR)を実施した。最終的に、ひ臓チロシンキナーゼ(SYK)の阻害剤であるフォスタマチニブ(R788)が ALI 治療の再利用候補として同定

された。著者らは、in vivo マウスモデル(ALI を示すよう誘導)を用いて、R788 投与が肺上皮の細胞膜からの MUC1 レベルを低下させることによって肺損傷を改善できることを確認した。対照マウス(R788 処理なし)と比較して、MUC1、ファロイジン、および DAPI で染色した肺組織の免疫組織化学的染色は、MUC1 が R788 の 10 日間レジメンで処理したマウスで有意に減少したことを示した。

フォスタマチニブは 2018 年 4 月に、循環血小板の低レベルをもたらす自己免疫疾患である慢性免疫性血小板減少症(ITP)の治療薬として FDA に承認された。SARS-CoV-2 および他の類似の呼吸器感染症に関する複数の研究は、SYK 媒介プロセスが、炎症、サイトカインおよびケモカイン放出の上昇、好中球活性化、および肺における血管内皮漏出および浮腫を引き起こす内皮細胞刺激を含む ARDS および肺損傷に寄与するイベントをもたらすことを示している。本研究で同定された R788 と同様に、SYK 阻害剤による治療が、重症 COVID-19 患者由来の抗 Spike IgG によって誘導されるこれらの炎症亢進反応を打ち消すことができるという理由は立証されている。作業の範囲は、他のグループによって提示されたデータと一致しており、これは、急性 COVID-19 肺損傷に罹患した患者において R788 治療を試験するための臨床試験を追求する強力な理論的根拠を提供する。

関連製品：正常ヒト腎上皮細胞および培地

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

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本訳したものとなり、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/drug-repurposing-to-treat-covid-19-induced-lung-injury/>