

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： GTP 代謝制御によるウイルス複製阻害技術の開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

千田 俊哉（高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 教授）

主たる共同研究者

川口 敦史（筑波大学医学医療系 教授）

佐々木 敦朗（慶應義塾大学政策・メディア研究科 特任教授）

竹内 恒（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

中川 草（東海大学医学部 准教授）

林 良雄（東京薬科大学生命科学部 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

本課題では、さまざまなウイルスの増殖に共通する宿主因子を作用点とすることで、ウイルス感染症一般に適用可能な治療戦略というユニークな構想の下、細胞内タンパク質合成のエネルギー分子である GTP の代謝調節を標的としたウイルス増殖阻害剤の開発を行い、そのコンセプトの実証を試みると同時に、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に特異的な阻害剤も開発し、両剤の併用による相乗効果を検討すべく、異なるタイプの薬剤の開発を進めた。

GTPセンサーであるPI5P4K β やGTP合成の鍵酵素IMPDH2について構造と機能の両面から分子機序解析が進展し、GTP代謝研究にインパクトのある成果が得られている。具体的には、PI5P4K β を阻害することでSARS-CoV-2だけでなく、A型インフルエンザウイルスの感染も阻害できることを明らかにし、コンセプトの有効性を証明した。また、SARS-CoV-2に特異的な阻害剤の開発において、既存薬より強力な抗ウイルス活性を持つ3CLpro不可逆的阻害剤の開発に成功したことは評価される。ただし、3CLproは国内外の製薬企業も開発し、既承認薬が既に複数存在する。社会におけるアカデミアと企業の協力関係も視野に入れながら、今後の開発を進めて頂きたい。メタボローム解析により、ウイルス感染により生ずる細胞の代謝変化を明らかにすることにより、ウイルス学研究としても重要な基礎的知見が得られており、ウイルス複製、免疫応答/炎症反応双方でのGTP代謝の役割や制御機構を明らかにしていけば、重症化阻止を目的としたウイルス感染症治療薬としての作用点も見出せる可能性が期待される。

新規薬剤の開発状況は大きな可能性を感じさせるが、実用性の面で、GTP代謝のような基本的な細胞機能への介入においては、宿主応答に対する影響や副反応、生体内での有効濃度などが重要になるので、今後は細胞レベルに加えて動物モデルでの注意深い検証をさらに進めることが望まれる。