



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和 7 年 1 月 15 日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

コロナウイルスとインフルエンザAウイルスの共通に

増殖阻害効果を示す低分子RNAの発見

～パンデミックに備えたくすりの創生につなぐ～

【発表のポイント】

- ・新型のコロナウイルスとインフルエンザ A ウイルスは動物間を移動してヒトに移行した場合にパンデミックを起こすリスクが高い病原体です。
- ・これらはウイルスの種類が異なりますが、同様な作用点で効果を示す低分子 RNA 分子を発見しました。
- ・生体成分である RNA の配列の中からグアニン 4 重鎖 (G4 構造) という安定な構造をとる 12 塩基長の RNA が、ウイルスのゲノム RNA とウイルスのタンパク質との結合を阻害して、感染性ウイルスの増殖を数千から数百分の一に阻害することを見出しました。
- ・本発見の G4 構造低分子 RNA がパンデミックに備えたくすりとして実用化されれば、新型ウイルスによる人の生命・社会経済活動への影響を軽減することが期待されます。

【概要】

・東北医科薬科大学の久下周佐（くげ しゅうすけ）特任教授と関根僚也（せきね りょうや）博士課程大学院生（令和 5 年修了）は、ヒトコロナウイルスとインフルエンザ A ウイルスのゲノム RNA 上に存在しないグアニンが 12 個並んだ RNA 配列 (G12) に、強い抗ウイルス活性があることを見出しました。安定化修飾を加えた RNA (G12S)

は、細胞の中でウイルスゲノム RNA とそれを包むヌクレオタンパク質との結合を阻害します。コロナウイルスの場合は感染性のウイルス産生を阻害し、インフルエンザ A ウイルスの場合は細胞外への放出を阻害することを見出しました。本研究成果は令和 7 年 1 月 15 日 (19:00) 付け (ロンドン時間: 2025 年 1 月 15 日、10:00) で Nature 関連国際誌 Communications Biology のオンライン版に掲載されました。本研究は JSPS 科研費 (18K06630, 22K06616) の助成を受けて行われました。

【研究背景】

COVID-19 の流行は、人類がパンデミックに対して無防備であった事実を突きつけました。私たちはパンデミックに備えた理想的な抗ウイルス薬の開発を目指して研究を進めました。RNA ゲノムがヌクレオタンパク質 (NP) と結合してポリマーを形成し脂質膜の中に納まる RNA ウイルスがあります。私たちは RNA ゲノム配列上に存在しない配列はウイルスの増殖にとって好ましくない配列や構造を持つために進化の過程で排除されてきたと洞察し研究を進めました。

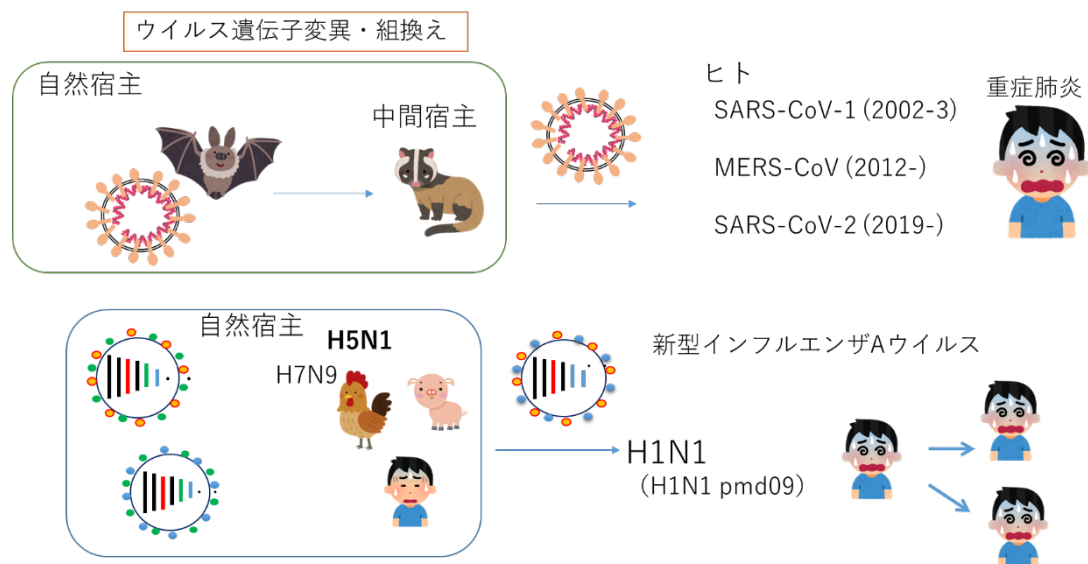


図1 コウモリは複数のコロナウイルスと共存します。哺乳動物の感染を介して、人に感染し他の人に広がる場合にパンデミックを起こします。また、インフルエンザ A ウイルスもヒト、トリ、ブタ間の感染を繰り返す間に変異と組換えを起こしヒト型の新型インフルエンザに変化しパンデミックを起こします。

【研究内容】

まず新型コロナウイルスのゲノム RNA に存在しない配列を候補に、ゲノム RNA とヌクレオタンパク質 (NP) の相互作用を指標に検討しました。グアニンが 6 個以上連続した配列はウイルスゲノム上に存在しないためこれを候補として研究を進めました。その結果、グアニンの配列を伸ばし 12 塩基長にした RNA 配列 (G12) は細胞内に瞬時に侵入して抗ウイルス作用を示す発見に至りました。G12 は安定なグアニ

ン4重鎖構造を形成し、G12に安定化修飾を加えたG12Sには、新型コロナウイルスSARS-CoV-2を含む複数のコロナウイルスに抗ウイルス効果を示しました（SARS-CoV-2に対する抗ウイルス効果は東京大学医科学研究所の河岡義裕先生のグループの協力をいただきました）。また、ウイルスゲノムRNAとNPとの相互作用が細胞内輸送とウイルス形成に必須であることが知られているインフルエンザAウイルスにも効果を示すことを明らかにしました。

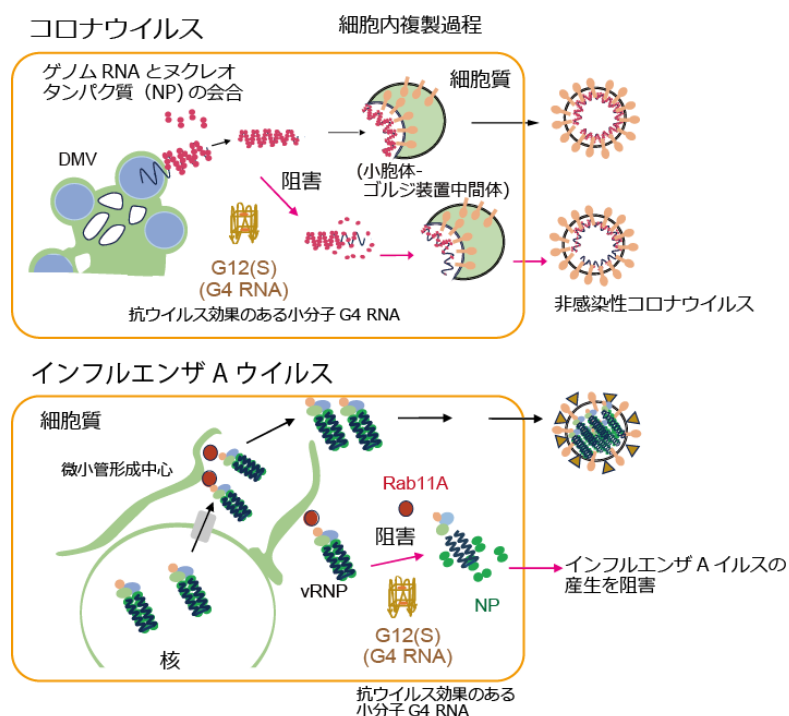


図2 コロナウイルスの場合ゲノムRNAとヌクレオタンパク質(NP)の会合が細胞質で起こり、おそらくこの段階でG12(S)が阻害する。その結果、感染性のウイルス粒子が低下する。インフルエンザAウイルスの場合はゲノムRNAとNPの会合は核内で起こり、細胞質で細胞膜まで輸送される。G12(S)は細胞質でRNAとNPの結合を阻害する結果ゲノムRNAの輸送を阻害する。その結果、インフルエンザAウイルスの産生を阻害する。

【今後の展望】

新型コロナウイルス感染症の経験から、人類が感染症の脅威に立ち向かい犠牲者を減らし健康を維持するためには、ワクチンと抗ウイルス薬を手に入れることが必須であることが分かりました。現有の抗ウイルス薬は多用すると薬剤耐性変異ウイルスを誘発する場合があります。本研究で見出したG12(S)を代表とするG4構造形成短鎖RNAは、異なった近縁コロナウイルスおよび全く異なるウイルス種であるインフルエンザAウイルスに効果を示すことから、変異株も発生しにくい可能性があります。現在までに、風邪のコロナウイルスによるマウスにおける病原性を軽減する効果があることが示されています。さらに実験動物を用いたインフルエンザAウイルスおよびSARS-CoV-2に対する感染防御効果の検討を重ねて、実用化を目指して検討を進めていきます。広域の抗ウイルス薬としてその効果が明らかになれば、将来のパンデミックに備え未来を救う力となっていくと考えています。

【論文名】

G-quadruplex-forming small RNA inhibits coronavirus and influenza A virus replication

(日本語名) G4 構造を形成する短鎖 RNA は複数種のコロナウイルス及びインフルエンザ A ウイルスの複製を阻害する。

掲載紙 : **Communications Biology**, January 15, 2025. DOI: 10.1038/s42003-024-07351-7. <https://www.nature.com/commsbio/>
<https://www.nature.com/articles/s42003-024-07351-7>

【著者名】

Ryoya Sekine, Kouki Takeda, Tsukasa Suenaga, Satsuki Tsuno, Takumi Kaiya, Maki Kiso, Seiya Yamayoshi, Yoshihide Takaku, Shiho Ohno, Yoshiki Yamaguchi, Seiichi Nishizawa, Kazuhiro Sumitomo, Kazufumi Ikuta, Teru Kanda, Yoshihiro Kawaoka, Hidekazu Nishimura, and **Shusuke Kuge**[○]. [○]責任著者

【用語説明】

G4 構造 : 核酸のグアニンに富む RNA (DNA) 配列は 4 つのグアニン間の水素結合から平面構造をとります。その平面構造が 2 枚以上存在すると G4 構造と呼ばれる 4 重鎖の RNA (DNA) が形成されます。

コロナウイルス : 重症急性呼吸器症候群 (2002~2003)、中東呼吸器症候群 (2012~現在)、COVID19 (2019 年から現在) と十年に一度の頻度で新たな重症肺炎を起こすウイルスが発生してきました。かぜの原因となるコロナウイルスも 4 種類存在します。多くの場合は自然界のコウモリから中間動物 (宿主) を経てヒトの世界に広がると考えられています。

新型インフルエンザ A ウイルス : スペインかぜ (1918~1957)、アジアかぜ (1957~1968)、ホンコンかぜ (1968~現在)、ソ連かぜ (1977~現在)、パンデミックインフルエンザ (H1N1) (2009~現在) と歴史的に出現と世界への感染拡大を繰り返している。現在、鳥インフルエンザ (H5N1) の鳥間およびヒトを含む哺乳動物への広がりが懸念されています。

【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 薬学部 微生物学教室 特任教授 久下 周佐 (くげ しゅうすけ) TEL : 022-727-0129 (小松島) E-mail : skuge@tohoku-mpu.ac.jp	(取材に関すること) 東北医科薬科大学 広報室 担当 : 関根 (せきね) TEL : 022-727-0357(直通) E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp
--	---