

2021年5月10日

各位

会社名 株式会社 リボミック  
代表者名 代表取締役社長 中村 義一  
(コード番号：4591 東証マザーズ)  
問合せ先 執行役員 財務経理部長 米林 渉司  
TEL. 03-3440-3745

## 新型コロナウイルス治療薬の開発に関する進捗報告

当社は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する治療用アプタマーの創製に精力的に取り組んでおりますが、現時点での進捗状況と、今後の展望について、次の通りお知らせいたします。

### COVID-19 医薬品開発の世界の現状

現在、COVID-19 は人々の生活ならびに生命にとって世界規模の脅威となっています。とりわけ人命救助の観点から、一刻も早い対策が必要です。ワクチンはウイルス感染症を予防、もしくは感染した場合の重症化を抑制するための有力な手段であると考えられます。一方で治療薬は、既に感染が成立した発症者の治療に用いられるものであり、ウイルス感染症克服のために、ワクチンと共に必要不可欠なものであります（図1）。

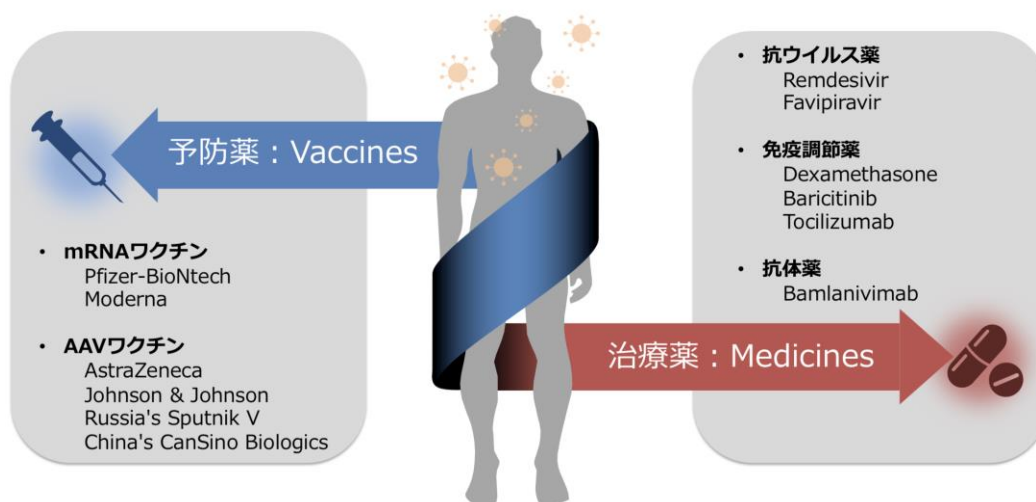


図1. ワクチンと治療薬の違い

現在、mRNA や AAV ウイルスを利用したワクチンが短期間で実用化された結果、ワクチン接種が世界で広く進められ、その予防効果が明らかになってきています。しかし、治療薬に関しては、既存薬の適応拡大による承認あるいは開発のみで、COVID-19 を治療標的とした新規薬剤は実現していません

一般名	Remdesivir	Dexamethasone	Baricitinib	Favipiravir	Tocilizumab
製造販売元	Gilead Sciences	日工医 等	Eli Lilly	富士フイルム富山化学	中外製薬
効能	抗ウイルス薬 (RNA合成酵素阻害剤)	ステロイド系抗炎症薬	ヤヌスキナーゼ (JAK1/JAK2) 阻害薬	抗ウイルス薬 (RNA合成酵素阻害剤)	抗IL-6受容体抗体
対象疾患	エボラ出血熱	急性・慢性炎症、 自己免疫疾患、 アレルギー性疾患 等	関節リウマチ薬、 アトピー性皮膚炎	新型・再興型インフルエンザ	関節リウマチ薬
承認の有無	日本、米国 等	日本、米国 等	日本、米国(EUA) 等	未承認	未承認
備考	・エボラ出血熱としての 効能は得られなかった	・サイトカインストーム (炎症)を抑える	・サイトカインストーム (炎症)を抑える		・サイトカインストーム (炎症)を抑える

\*厚生労働省:新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第4.2版 など、参照して自社にて作成

表1. COVID-19 治療薬の現状。すべてが既存薬の適応拡大によるもので、  
新型コロナウイルスを標的とした新薬の開発は実現していない。

ん(表1)。ワクチン開発に比較して治療薬の開発が遅いという事実は、ワクチン開発は COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV-2 の遺伝子がそのまま「くすり」として利用できるが、治療薬の開発は SARS-CoV-2 やその遺伝子の働きを抑えるための「くすり(化合物)」を新たに作り出す必要があるためです。当社のみならず、世界の企業や研究機関がそのための努力を継続しているところです。

ワクチンは100%の感染予防効果を持つわけではなく、ワクチン接種者が COVID-19 に罹患する症例も報告されているため、治療薬の開発は不可欠です。

### アプタマー創出の取り組み状況、および進捗について

当社は核酸アプタマーを利用した治療薬の開発を進めています。SARS-CoV-2 は、ウイルス表面のスパイク(S)タンパク質が人の細胞表面にある受容体(ACE2タンパク質)に結合することによって、感染・増殖することが明らかになっています。当社は、Sタンパク質やACE2タンパク質に結合する

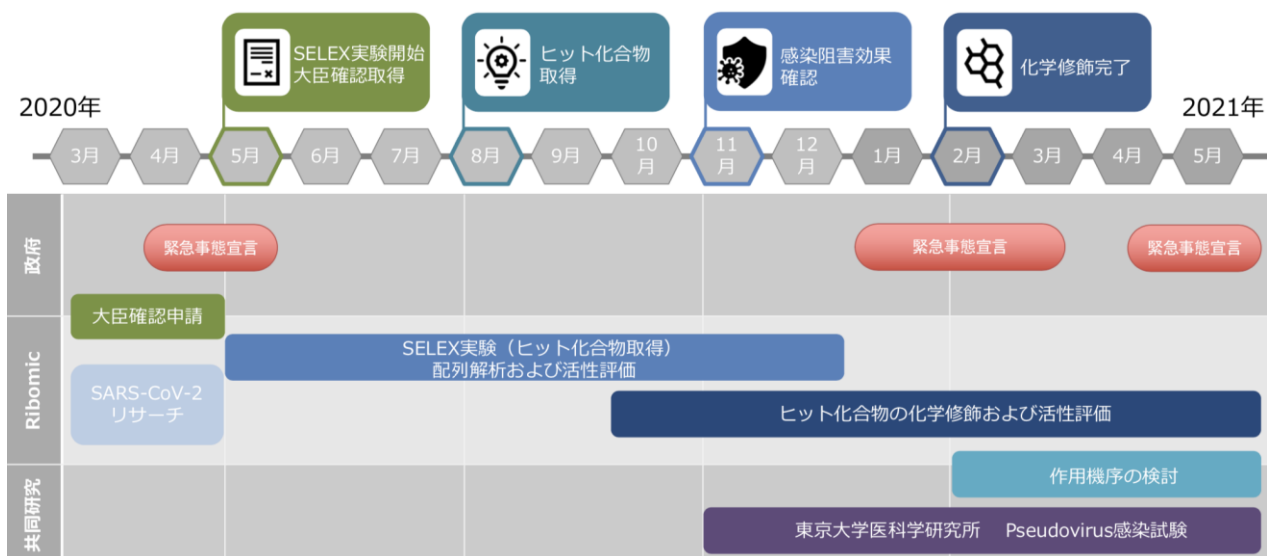


図2. 当社の COVID-19 に対するアプタマー治療薬の開発プロセス

ことで、Sタンパク質とACE2の結合を阻害、あるいは、ウイルスの細胞への侵入を阻止できるアプタマーに取り組んでおります。現在までの進捗状況を図2に示します。

SARS-CoV-2の遺伝子は自由に取り扱うことができず、Sタンパク質の作成には大臣確認が必要でした。当社ではいち早く大臣確認を申請し、昨年5月にはSELEX実験を開始することができました。実験に際しては、緊急事態宣言の有無にかかわらず、研究員の心身の安全を確保するために出社状況を制限し、慎重に作業を進めてまいりました。これらの困難の中であっても、各研究員はその業務の重要性を認識し、最大限の努力を払ってアプタマー創製に取り組んでおります。その結果、8月にはSタンパク質に対して優れた結合性を有するアプタマーの発見に至り、SPR解析<sup>注1</sup>において、Sタンパク質と宿主受容体ACE2との結合を阻害する活性を持つことが確認できております。さらに11月から東京大学医科学研究所との共同研究を開始し、培養細胞を用いたシュードタイプウイルス<sup>注2</sup>感染実験においてアプタマーによる感染阻害効果を確認しております。一部のアプタマーについては、SARSコロナウイルス、MERSコロナウイルスのSタンパク質に対しても結合活性を有することを確認しております。また、これらのヒット化合物がSARS-CoV-2変異株のSタンパク質に対しても結合することも確認しております。これまでの検討で得られたヒット化合物については、動物試験に移行するための化学修飾の導入を実施し、完了しております。

東京大学医科学研究所の河岡教授らは、ハムスターがCOVID-19の優れた感染モデルになることを報告しているため、今後、治療用アプタマーを動物試験に進める場合には、河岡教授と提携し、ハムスターを利用した感染モデルで評価したいと考えています

## 課題および展望について

当社は東京大学医科学研究所との共同研究の中で、取得したアプタマーのウイルス感染阻害効果を慎重に評価しております。しかしながら、これまでの当社におけるアプタマー創薬の経験から、現在までに取得したアプタマーの阻害活性は医薬品化のためには十分ではない可能性があり、動物を用いた薬理試験に移行した場合においても、更なる阻害効果の増強が必要であると考えております。

これまでの1年間の経験から、SARS-CoV-2は、当初想定していたよりも遥かに困難な標的であることが明らかになってきたというのが、当社の率直な印象です。しかしながら、これまでの過程で、その難しさの要因も次第に明らかになってきており、次の検討のための情報も蓄積してきました。アプタマーは、抗体と比べて分子量が小さいため、結合する領域によっては十分な阻害活性を示さない場合があります。今後はさらに多様なアプタマーの取得を目指し、Sタンパク質とアプタマー結合体の構造解析を進めると同時に、人工核酸の使用を始めとする特殊なSELEXを実施していく予定です。一方で、既に得られているアプタマーについても、その結合活性や交差反応性に着目し、機能性分子とのコンジュゲートによる新たな阻害作用機序の検討を実施してまいります。

COVID-19は今なお世界の脅威であり、また将来において異なるコロナウイルス感染症が生じることも十分に考えられます。したがって、当社としては相応の資源を使い、引き続き治療用アプタマーの実現に注力し、世界規模でのCOVID-19治療薬開発に貢献したいと考えております。

注<sup>1</sup> SPR (表面プラズモン共鳴) 法は、2 つ、あるいはそれ以上の分子間相互作用をリアルタイムでモニタリングするための、光学ベースの標識不要の検出技術です。

注<sup>2</sup> シュードタイプウイルスは、取り扱いが比較的容易なウイルスの粒子表面上に異なるウイルスの表面タンパク質等を作らせた遺伝子組み換えウイルスであり、偽型ウイルスとも称されます。本共同研究に用いたシュードタイプウイルスは、水疱性口内炎ウイルス (VSV) の表面に SARS-CoV-2 のスパイク (S) タンパク質を発現させたもので、新型コロナウイルスの感染初期の機序を安全に再現し解析することができます。

以上