

学位論文抄録

Macrocyclic 構造を有する新規プロテアーゼ阻害剤の
抗 HIV-1 活性の検討

(Novel Macrocyclic Protease Inhibitors and
Their Activity against HIV-1)

東條 靖
Yasushi Tojo

指導教員

満屋 裕明教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

学位論文抄録

【目的】 治療に現在使われているプロテアーゼ阻害剤(PI)は 8 種類存在するが、それぞれの PI に対して高度の耐性を有するウイルスが報告され、新規 PI の開発が待たれる。今回 macrocyclic 構造を有する新規 PIs の抗 HIV 活性を検討した結果、既存の PIs 耐性ウイルスに対して高い活性を有したので報告する。

【方法】 新規に同定された macrocyclic 構造を有する新規 PIs, GRL-216, GRL-286 等の抗 HIV 活性と細胞毒性を、MT2, MT4, PBMC を用いて評価した。また、これら新規 PIs に対する耐性変異株を誘導し、その特性を検討した。更に PR の二量体形成阻害活性を FRET-based HIV Expression Assay で評価した。

【結果】 MT-2 /HIV_{LAI} を用いた感染系では、macrocyclic 構造を有する一連の新規 PIs の中で特に GRL-216, GRL-286 は EC₅₀, CC₅₀, selectivity index 共に良好であり、試験管内で既存 PI に対して耐性を誘導した HIV 変異株と、多剤耐性臨床分離株に対して高い活性を示したが、amprenavir 耐性 HIV のみ活性を示さなかった。GRL-216, GRL-286 はプロテアーゼの二量体化を効果的に阻害した。GRL-216, GRL-286 で試験管誘導した耐性変異株は tipranavir に対して 10 倍程感受性が亢進していた。GRL-216, GRL-286 耐性変異株は互いに交差耐性を有しており、またプロテアーゼの二量体化阻害能をも喪失していたが、二量体化阻害能喪失には V82I/I84V 置換が関連している事が示唆された。

【結論】 Macrocyclic 構造を有する新規 PIs GRL-216, GRL-286 は、プロテアーゼ阻害能とともにプロテアーゼ二量体化阻害能を有し、多剤耐性変異株を含めた広い範囲の HIV-1 に対して高い活性を發揮した。GRL-216 の V82/I84 との強固な結合が darunavir と異なる抗 HIV 活性プロフィールに関連していると推察された。また、Darunavir と同様、プロテアーゼ阻害能とプロテアーゼ二量体化阻害能を有することが GRL-216, GRL-286 の強力な抗 HIV 活性に関連していると考えられた。