

## 東條 靖氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

Macrocylic 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 Macrocylic Protease Inhibitors and Their Activity against HIV-1)

HIV-1 感染症の治療に使われているプロテアーゼ阻害剤 (PI) は、現在 8 種類存在するが、それぞれの PI に高度の耐性を獲得した HIV 変異株の出現が報告され、耐性ウイルスにも有効な新規 PI の開発が期待されている。申請者らは、macrocylic 構造を有する新規 PIs (GRL-216, -246, -286, -396) を作成し、これらの耐性ウイルスに対する抗ウイルス活性を検討した。抗 HIV 活性 ( $EC_{50}$ ) は MT-2 細胞, MT-4 細胞, 末梢血単核球を用いた MTT 法及び p24 法によって評価し、細胞毒性 ( $CC_{50}$ ) は MT-2 細胞を用いた MTT 法で評価した。HIV<sub>LAI</sub> 株を用いた実験で、新規 PIs の中で GRL-216, GRL-286 が  $EC_{50}$ ,  $CC_{50}$ , selectivity index 共に良好であり、既存の PIs に対して耐性を獲得した試験管内誘導 HIV 変異株及び多剤耐性臨床分離株に対して高い活性を示した。一方、amprenavir 耐性株には交差耐性であった。FRET-based HIV-1 expression assay で検討した結果、GRL-216, GRL-286 はプロテアーゼ (PR) の二量体化を効果的に阻害することが明らかとなった。更に、GRL-216 または GRL-286 を用いて試験管内で、耐性変異株を誘導すると、PR に I50V, V82I, I84V などの変異が出現、交差耐性が発現した。また、V82I/I84V 置換によって GRL-216 の二量体化阻害能が喪失した。一方、GRL-216, GRL-286 耐性変異株は、tipranavir に対して感受性が約 10 倍亢進した。GRL-216 と PR の構造解析から、darunavir の場合と異なる、GRL-216 の V82/I84 との強固な結合が抗 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、PR 阻害能と PR 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。

審査では、macrocylic 構造がわずかに異なることで PI 活性が異なってくる理由に関して、PR の酵素活性中心に関して、これらの薬物の耐性誘導と darunavir を用いて耐性誘導を行った場合の違いに関して、二量体化を検出するための FRET データの解釈に関して、また、二量体形成阻害と PR 活性の阻害を分けて評価できるかどうかに関して、これらの薬物が抗ウイルス療法に使われる場合、どのような使い方が考えられるか、これらの薬物の副作用や代謝動態、さらには安定性についてなど、様々な質疑がなされたが、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、耐性ウイルスにも有効な新規 PI の開発に関するものであり、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下 修三

## 審 査 結 果

学位申請者名：東條 靖

専攻分野：血液内科学

学位論文題名：

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)

指 導： 満屋 裕明 教授

判 定 結 果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成22年 7月29日

審査委員長 エイズ学Ⅱ担当教授

松下修三

印

審査委員 環境分子保健学担当教授

高濱和夫

印

審査委員 感染防御学担当教授

伊藤信夫

印

審査委員 エイズ学Ⅲ担当教授

岡田誠治

印