

## 井手 一彦氏の学位論文審査の要旨

論文題目

多剤耐性HIV-1に高い活性を示すbicyclic ligandを有する新規プロテアーゼ阻害剤の研究

(Novel HIV-1 protease inhibitors, containing bicyclic ligand, potent against multi-drug-resistant HIV-1)

有効な抗ウイルス薬の開発によって HIV-1 感染症の治療は長足の進歩を遂げたが、治療の長期化に伴い、薬剤耐性化の克服が大きな課題となっている。既存のプロテアーゼ阻害剤 (PI) に耐性となった HIV-1 にも高い活性を示す PI として Darunavir (DRV) が開発されたが、既にこの DRV にも耐性を示す HIV-1 が報告されている。このような現状から、より有用な薬剤の開発を目的として、プロテアーゼ阻害活性を持つ四つの新規化合物(GRL-878, -888, -1388, -1398)を合成し、既存の薬剤に耐性を示す HIV-1 分離株に対する抗ウイルス活性( $EC_{50}$ )を評価するとともに、プロテアーゼ二量体形成阻害 (PDI) 活性を比較した。いずれの化合物も多剤耐性臨床分離株、試験管内誘導耐性株に対して高い抗 HIV-1 活性を有していることが確認された。特に、Tp-THF (tetrahydropyrano-tetrahydrofuran)構造を有する GRL-1398 の  $EC_{50}$  は DRV と比較して、最大で 12 倍もの高い活性を有していた。一方、各化合物の PDI 活性を FRET-based HIV-1 expression assay で検討したところ、DRV より低い活性であったことから、新規化合物の高い抗 HIV-1 活性は、プロテアーゼ阻害能に依存すると考えられた。さらに HIV-1 プロテアーゼと GRL-1398 複合体のモデリング解析では、多くの水素結合や疎水性相互作用が認められ、これらが GRL-1398 の高い抗 HIV-1 活性の一因と考えられた。試験管内耐性誘導実験で得られた GRL-1398 耐性株のプロテアーゼ領域には L10F/A28S/L33F/46I 変異が存在しており、この耐性株は DRV にも高度耐性を示したことから、これらの変異は、GRL-1398 のみならず DRV の抗 HIV-1 活性にも強い影響を及ぼすと推測された。

審査では、DRV が第一選択の抗ウイルス薬として用いられる理由について、薬剤耐性の出現機序に関して、耐性誘導実験に野生株を用いた場合と耐性株を用いた場合の違いに関して、耐性獲得のジェネティックバリアーを高くする戦略について、新規化合物と DRV の立体構造的な違いに関して、耐性誘導実験と臨床症例での耐性プロファイルの違いに関してなど、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、多剤耐性の HIV-1 株に有効な新規 PI に関する研究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：井手 一彦

専攻分野：血液内科学

学位論文題名：

多剤耐性HIV-1に高い活性を示すbicyclic ligandを有する新規プロテアーゼ阻害剤の研究

(Novel HIV-1 protease inhibitors, containing bicyclic ligand, potent against multi-drug-resistant 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23年 2月7日

審査委員長 エイズ学Ⅱ担当教授

松下 修三 印

審査委員 エイズ学Ⅲ担当教授

岡田 誠治 印

審査委員 感染防御学担当教授

原田 信充 印

審査委員 環境分子保健学担当教授

高濱 和夫 印