

令和 2 年 5 月 2 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04222

研究課題名(和文) ハロゲン結合を介した野生及び多剤耐性HIV-1株を強力に阻害する抗HIV剤の開発

研究課題名(英文) Development of Halogen-Containing Compounds Potent against Wild-type and Multidrug-Resistant HIV-1 Strains

研究代表者

満屋 裕明(Hiroaki, Mitsuya)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・研究所長

研究者番号：20136724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、HIV-1のプロテアーゼ阻害剤(PIs)にフッ素修飾を行う最適部位の特定と修飾に伴うメリットが明らかとなった。我々のグループが合成・開発した化合物群の活性及び薬物動態を解析、最適なフッ素原子導入部位を特定した。フッ素化により最適化されたPIsはフッ素化されていない化合物に比して(1)ハロゲン結合の形成による強力な阻害活性、(2)優れた細胞内透過率、脳移行性を有していた。また、フッ素化されたPIsの内、aminoalkyl-tetrahydropyrano-tetrahydrofuran構造を持つ化合物が肝臓の代謝酵素により分解されにくい事を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本成果は、近年問題となっているHIV関連神経認知障害(HAND)の治療だけでなく、変遷しつつある抗レトロウイルス療法(Anti-retroviral therapy;ART)に対応した抗HIV薬開発の発展に資する。ARTの発展により感染者の余命が伸長しHANDが問題視されるようになった。中枢神経系透過性の高い2個のフッ素原子を有する新規化合物の開発に成功した。現在臨床試験が実施されているEFdAやカボテグラビルに代表されるようにARTは1日1回から1週間、1ヶ月に1回の投薬への変遷過程にある。今後は、ARTの発展と共に生じる新たな課題に応じた創薬開発が必要とされる。

研究成果の概要(英文)：In general, fluorination increases lipophilicity because the carbon-fluorine bond is more hydrophobic than the carbon-hydrogen bond, often enhancing cell membrane penetration and oral bioavailability of the compounds. Here, we newly designed and synthesized various novel PIs and attempted to determine proper fluorination sites in various moieties consisting of certain PIs. We found that various PIs acquire more potent anti-HIV-1 activity with proper fluorination. An existing challenge in development of novel PIs is that presently clinically available PIs are metabolized by cytochrome P450 enzymes and require co-administration of CYP inhibitors, causing annoying drug-drug interactions leading to adverse effects. We found that alkylamino modification at C5-position of tetrahydropyrano-tetrahydrofuran-containing PIs potentiates activity against multi-PI-resistant HIV-1 and the stability to CYP enzymes.

研究分野：感染症内科学、血液内科学

キーワード：HIV-1 阻害剤開発 ハロゲン結合

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗レトロウイルス療法 (Anti-retroviral therapy; ART) の発展で、HIV 感染患者の予後は劇的に改善したが同時に新たな課題も生じている。特に、HIV 感染患者の高齢化による HIV 関連神経認知障害 (HAND) 増加や、一生涯一日一回の服薬、比較的強い副作用等は解決すべき重要な問題である。

フッ素含有化合物は薬物動態の改善に有用である。合成技術の発展により化学構造中にフッ素を含む薬剤が数多く開発され現在では臨床応用されている治療薬の 20%以上がフッ素を含む化合物である。化合物のフッ素化は、(1) 代謝による薬剤の不活性化を遅延させ服薬回数を減らす、(2) 化合物の脂溶性を向上、細胞膜透過性を増大させ、良好な経口吸収率が得られる傾向があるといった利点の他に (3) フッ素が標的タンパク質とのハロゲン結合形成による結合力・親和性の向上が示唆されている。我々がヤマサ醤油と共同で開発、米国メルク社に導出した新規 HIV 逆転写酵素阻害剤 Islatravir (4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine/EFdA/MK-8591) は、ハロゲン元素の有用性を示す好例であり、メルク社により実施された第 I 相臨床試験 (Phase Ia) では、1 週間に 1 回の投与 (QW) 又は 1 か月に 1 回の投与 (QM) で十分な抗 HIV 効果を発揮した。2020 年 2 月から開始された日本と米国を含む国際共同第 3 相臨床試験が進行中である。

2. 研究の目的

本研究では、フッ素を含むハロゲン元素の導入をした化合物群を設計・合成し、HIV 野生株 (HIV^{WT}) 及び多剤耐性株 (HIV^{MDR_S}) を強力に阻害し、良好な薬物動態を示す新規 HIV プロテアーゼ阻害剤 (PIs) の開発を目的とした。合成した化合物群の抗 HIV 活性を比較し、ハロゲン元素導入の最適部位を決定する。また、得られた化合物は HIV プロテアーゼ (PR) と共結晶化、三次元構造解析結果からハロゲン元素近傍の相互作用様式とハロゲン結合形成の有無を確認する。更に、肝ミクロソームを用いて代謝酵素に対する薬物動態を評価する。

3. 研究の方法

- (1) **新規化合物の合成:** PR と PIs の相互作用に重要な部位 (P1, P1', P2 および P2') にハロゲン元素を含む種々の化学構造を導入した化合物の合成を米国 Purdue 大学の Arun K Ghosh 教授のグループに依頼した。
- (2) **抗ウイルス活性の測定:** MT2 細胞に感染した HIV 由来のタンパク質 p24 の量を測定により HIV の増加を検出する実験系 (p24 アッセイ) 及び、MTT アッセイを用いて各化合物の抗ウイルス効果を測定した。
- (3) **PR の発現精製:** HIV-1 由来の PR をコードしたプラスミドを形質転換した大腸菌株 Rosetta (DE3) pLysS を用いて PR の大量発現を行った。発現させた PR を、液体クロマトグラフィーを用いて精製後、一旦ギ酸 (pH2.8) で変性させた状態で -80°C に保存した。
- (4) **結晶構造解析:** 精製後の PR を Refold させた後、限外濾過法を用いて buffer を 10 mM 酢酸アンモニウム (pH5.0) へと置換、更に PR 濃度が 1 mg/mL 以上になるように濃縮した。濃縮後の PR に化合物を添加し、hanging drop vapor diffusion 法を用いて結晶化を行った。結晶の X 線回析操作は、創薬等支援技術基盤プラットフォームの支援の下、兵庫県播磨市にある放射光施設 SPring8 で行った。
- (5) **肝ミクロソーム試験:** 購入したヒト肝抽出物に PIs を添加、1 時間おきにサンプルを回収、等量のアセトニトリル添加により代謝酵素を失活させた。その後、遠心分離を行い上清

に存在している PIs の量を HPLC により測定した。

4. 研究成果

(1) PIs へのフッ素元素導入に最適な修飾部位

を特定した。研究期間を通して、種々のフッ素含有 PIs の開発と合成した新規化合物の抗 HIV 活性を測定した。PR と PIs の相互作用に重要とされる P2 及び P2' がそれぞれ異なる構造を持つ場合においても、P1 に位置するフェニル基 (P1-Phe) の meta 位にフッ素元素を導入した場合抗 HIV 活性が向上する傾向にあった[引用文献 1-5]。

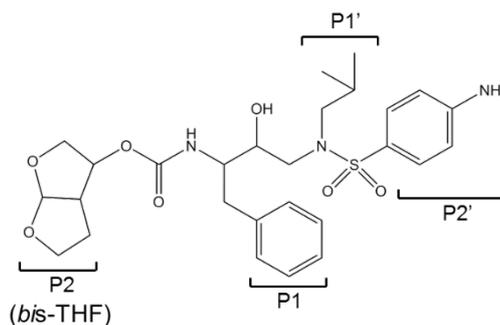


図 1. Darunavir (DRV) の構造と各部分構造の名称: HIV-1 のプロテアーゼ阻害剤は P1, P1', P2 及び P2' と呼ばれる領域に分けられ, DRV は P2 領域に bis-THF という特徴的な構造を有する。

(2) P1-Phe に導入されたフッ素元素周辺の相

相互作用様式を明らかにした。活性向上に重要な相互作用を明らかにするため、優れた抗 HIV 活性を示したのに関して PR との共結晶化を行い三次元構造解析による相互作用様式の比較を行った。P1-Phe の meta 位にフッ素元素を導入した化合物とその他の比較から、フッ素元素導入による活性向上が PR のフラップ領域とフッ素の間で形成されるハロゲン結合とファンデルワールス (VdW) 相互作用の増多による事が示唆された。我々が同定した GRL-142 に代表されるフッ素含有 PIs の内、P1-Phe の meta 位に 2 つのフッ素元素を有する化合物 (P1-bis-fluoro-benzene; P1-bisFBz) に関しては P2 および P2' に異なる構造を有するものであっても類似の相互作用様式を示した [引用文献 1, 3]。

(3) P1-bisFBz に適した P2 及び P2' 領域の構造を検討した。P1-bisFBz を持ち、P2 及び P2' に異なる構造を持つ種々の化合物を合成、抗ウイルス活性を測定した。結果、P2 用域に crown-THF (crnTHF) 構造、P2' 領域に cyclopropyl-amino-benzothiazole (Cp-Abt) 構造を持つ化合物が HIV^{WT} 及び HIV^{MDR_s} に対して最も高い活性を示した。検討した一部の化合物に関しては 2019 年度に国際誌に発表した [引用文献 4]。

(4) P1-bisFBz を持ち良好な脳移行性を示す可能性がある化合物

を新たに同定した。現在、HAND の治療に使用できる抗 HIV 剤は AZT だけであり、新薬の開発が望まれている。P1-bisFBz を持ち、P2 領域に bis-THF, Tp-THF および crnTHF を有する化合物の脳移行性を検討し、これらの化合物が良好な脳移行性を発揮する事が示唆された [引用文献 1, 3]。本研究で同定された化合物は HAND 治療薬の発展に資する。

(5) P1-bisFBz を持ち肝臓の代謝酵素による分解を受けにくい化合物

の同定に成功した。PIs は肝臓の代謝酵素 (CYP) により分解されるため CYP 阻害剤である ritonavir (RTV) や cobicistat (COBI) との併用が必須である。P2 領域に aminoalkyl-Tp-THF 構造を持つ化合物群の CYP 耐性を検討、P1-bisFBz を持つ GRL-037 が DRV より高い CYP 耐性を持

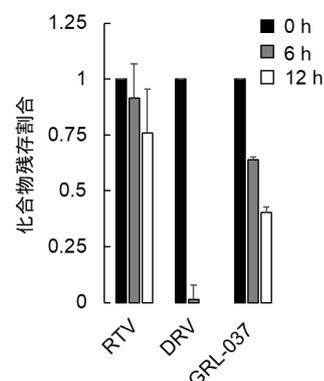


図 2. 代謝試験結果: 肝ミクロソーム存在下で CYP による PIs の分解試験を行った。P1-bisFBz を持つ GRL-037 は DRV より高い CYP 耐性を示した。

つ事を見出した。本研究成果は、CYP 阻害剤に依存せず長期間、薬効を維持する PIs の開発に資する。

引用文献

- ① Aoki M, Hayashi H, Rao KV, Das D, Higashi-Kuwata N, Bulut H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Yedidi RS, Davis DA, Hattori S, Nishida N, Hasegawa K, Takamune N, Nyalapatla PR, Osswald HL, Jono H, Saito H, Yarchoan R, Misumi S, Ghosh AK, **Mitsuya H**. A novel central nervous system-penetrating protease inhibitor overcomes human immunodeficiency virus 1 resistance with unprecedented aM to pM potency. *eLife*. 2017, 6, e28020. doi:10.7554/eLife.28020.
- ② Hattori S, Hayashi H, Bulut H, Rao KV, Nyalapatla PR, Hasegawa K, Aoki M, Ghosh AK, **Mitsuya H**. Halogen Bond Interactions of Novel HIV-1 Protease Inhibitors (PI) (GRL-001-15 and GRL-003-15) with the Flap of Protease Are Critical for Their Potent Activity against Wild-Type HIV-1 and Multi-PI-Resistant Variants. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2019, 63, e02635-18, doi: 10.1128/AAC.02635-18.
- ③ Amano M, Salcedo-Gómez PM, Yedidi RS, Zhao R, Hayashi H, Hasegawa K, Nakamura T, Martyr CD, Ghosh AK, **Mitsuya H**. Novel Central Nervous System (CNS)-Targeting Protease Inhibitors for Drug-Resistant HIV Infection and HIV-Associated CNS Complications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019, 63, e00466-19, doi: 10.1128/AAC.00466-19.
- ④ Delino NS, Aoki M, Hayashi H, Hattori S, Chang SB, Takamatsu Y, Martyr CD, Das D, Ghosh AK, **Mitsuya H**. GRL-079, a novel P2-Tp-THF-1 C5-alkylamine- and P2'-Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against multi-drug-resistant HIV-1 variants including HIV_{DRV}^{Rp51} and has a high genetic barrier against the emergence of resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Apr 26;62(5). pii: e02060-17. doi: 10.1128/AAC.02060-17.
- ⑤ Ghosh AK, Grillo A, Raghavaiah J, Kovala S, Johnson ME, Kneller DW, Wang YF, Hattori S, Higashi-Kuwata N, Weber IT, **Mitsuya H**. Design, Synthesis, and X-ray Studies of Potent HIV-1 Protease Inhibitors with P2-Carboxamide Functionalities. 2020, *ACS Med. Chem. Lett.* (in press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 20件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Delino NS, Aoki M, Hayashi H, Hattori SI, Chang SB, Takamatsu Y, Martyr CD, Das D, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 62(5)
2. 論文標題 GRL-079, a Novel HIV-1 Protease Inhibitor, Is Extremely Potent against Multidrug-Resistant HIV-1 Variants and Has a High Genetic Barrier against the Emergence of Resistant Variants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.02 060-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Kovela S, Brindisi M, Osswald HL, Sekhara Reddy B, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 Design of Highly Potent, Dual-Acting and Central-Nervous-System-Penetrating HIV-1 Protease Inhibitors with Excellent Potency against Multidrug-Resistant HIV-1 Variants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem Med Chem.	6. 最初と最後の頁 803-815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201700824.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ghosh AK, Jadhav RD, Simpson H, Kovela S, Osswald H, Agniswamy J, Wang YF, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 160
2. 論文標題 Design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors incorporating aminothiochromane and aminotetrahydronaphthalene carboxamide derivatives as the P2 ligands.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 171-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2018.09.046.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ghosh AK, Williams JN, Ho RY, Simpson HM, Hattori SI, Hayashi H, Agniswamy J, Wang YF, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 61(21)
2. 論文標題 Design and Synthesis of Potent HIV-1 Protease Inhibitors Containing Bicyclic Oxazolidinone Scaffold as the P2 Ligands: Structure-Activity Studies and Biological and X-ray Structural Studies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 9722-9737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.8b01227.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Osswald HL, Martyr CD, Aoki M, Hayashi H, Agniswamy J, Wang YF, Bulut H, Das D, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 60(10)
2. 論文標題 Design and Development of Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with a Crown-Like Oxotricyclic Core as the P2-Ligand To Combat Multidrug-Resistant HIV Variants.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 4267-4278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.7b00172.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Brindisi M, Nyalapatla PR, Takayama J, Ella-Menye JR, Yashchuk S, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Amano M, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Design of novel HIV-1 protease inhibitors incorporating isophthalamide-derived P2-P3 ligands: Synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies of inhibitor-HIV-1 protease complex.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem.	6. 最初と最後の頁 30731-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2017.04.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Amano M, Miguel Salcedo-Gomez P, Yedidi RS, Delino NS, Nakata H, Venkateswara Rao K, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 25
2. 論文標題 GRL-09510, a Unique P2-Crown-Tetrahydrofuranylethane -Containing HIV-1 Protease Inhibitor, Maintains Its Favorable Antiviral Activity against Highly-Drug-Resistant HIV-1 Variants in vitro.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 12235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12052-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Sean Fyvie W, Brindisi M, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Amano M, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 27(21)
2. 論文標題 Design, synthesis, X-ray studies, and biological evaluation of novel macrocyclic HIV-1 protease inhibitors involving the P1'-P2' ligands.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 4925-4931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2017.09.003.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aoki M, Hayashi H, Rao KV, Das D, Higashi-Kuwata N, Bulut H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Yedidi RS, Davis DA, Hattori SI, Nishida N, Hasegawa K, Takamune N, Nyalapatla PR, Osswald HL, Jono H, Saito H, Yarchoan R, Misumi S, Ghosh AK, Mitsuya H	4. 巻 6
2. 論文標題 A novel central nervous system-penetrating protease inhibitor overcomes human immunodeficiency virus 1 resistance with unprecedented aM to pM potency.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e28020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.28020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Fyvie WS, Brindisi M, Steffey M, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Amano M, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 12(23)
2. 論文標題 Design, Synthesis, Biological Evaluation, and X-ray Studies of HIV-1 Protease Inhibitors with Modified P2' Ligands of Darunavir.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemMedChem.	6. 最初と最後の頁 1942-1952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201700614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasutake Y, Hattori SI, Hayashi H, Matsuda K, Tamura N, Kohgo S, Maeda K, Mitsuya H.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 HIV-1 with HBV-associated Q151M substitution in RT becomes highly susceptible to entecavir: structural insights into HBV-RT inhibition by entecavir.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19602-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Kovela S, Brindisi M, Osswald HL, Sekhara Reddy B, Agniswamy J, Wang YF, Aoki M, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 13(8)
2. 論文標題 Design of Highly Potent, Dual-Acting and Central-Nervous-System-Penetrating HIV-1 Protease Inhibitors with Excellent Potency against Multidrug-Resistant HIV-1 Variants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem Med Chem.	6. 最初と最後の頁 803-815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201700824.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Delino NS, Aoki M, Hayashi H, Hattori SI, Chang SB, Takamatsu Y, Martyr CD, Das D, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 62(5)
2. 論文標題 GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5-alkylamine- and P2' -Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against multi-drug-resistant HIV-1 variants including HIVDRRp51 and has a high genetic barrier against the emergence of resistant variants.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother.	6. 最初と最後の頁 02060-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.02060-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Aoki M, Das D, Hayashi H, Aoki-Ogata H, Takamatsu Y, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 Mechanism of Darunavir (DRV)'s High Genetic Barrier to HIV-1 Resistance: A Key V32I Substitution in Protease Rarely Occurs, but Once It Occurs, It Predisposes HIV-1 To Develop DRV Resistance.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 MBio.	6. 最初と最後の頁 e02425-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mBio.02425-17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Jadhav RD, Simpson H, Kovala S, Osswald H, Agniswamy J, Wang YF, Hattori SI, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 160
2. 論文標題 Design, synthesis, and X-ray studies of potent HIV-1 protease inhibitors incorporating aminothiochromane and aminotetrahydronaphthalene carboxamide derivatives as the P2 ligands.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Med Chem.	6. 最初と最後の頁 171-182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmech.2018.09.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hattori SI, Hayashi H, Bulut H, Rao KV, Nyalapatla PR, Hasegawa K, Aoki M, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Halogen bond interactions of novel HIV-1 protease inhibitors (PI)(GRL-001-15 and GRL-003-15) with the flap of protease are critical for their potent activity against wild-type and multi-PI-resistant HIV-1 variants.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother.	6. 最初と最後の頁 e02635-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.02635-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Amano M, Salcedo-Gomez PM, Yedidi RS, Zhao R, Hayashi H, Hasegawa K, Nakamura T, Martyr CD, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 63
2. 論文標題 Novel Central Nervous System (CNS)-Targeting Protease Inhibitors for Drug-Resistant HIV Infection and HIV-Associated CNS Complications.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother.	6. 最初と最後の頁 e00466-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00466-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takamatsu Y, Aoki M, Bulut H, Das D, Amano M, Sheri VR, Kovari LC, Hayashi H, Delino NS, Ghosh AK, Mitsuya H.	4. 巻 63(8)
2. 論文標題 Novel protease inhibitors containing C-5-modified bis-THF and aminobenzothiazole as P2 and P2' ligands that exert potent antiviral activity against highly multidrug-resistant HIV-1 with high genetic barrier against the emergence of drug resistance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrob Agents Chemother.	6. 最初と最後の頁 e00372-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00372-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Xia Z, Kovala S, Robinson WL, Johnson ME, Kneller DW, Wang YF, Aoki M, Takamatsu Y, Weber IT, Mitsuya H.	4. 巻 14(21)
2. 論文標題 Potent HIV-1 Protease Inhibitors Containing Carboxylic and Boronic Acids: Effect on Enzyme Inhibition and Antiviral Activity and Protein-Ligand X-ray Structural Studies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemMedChem.	6. 最初と最後の頁 1863-1872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.201900508	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ghosh AK, Williams JN, Kovala S, Takayama J, Simpson HM, Walters DE, Hattori SI, Aoki M, Mitsuya H.	4. 巻 29(18)
2. 論文標題 Potent HIV-1 protease inhibitors incorporating squaramide-derived P2 ligands: Design, synthesis, and biological evaluation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem Lett.	6. 最初と最後の頁 2565-2570
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasutake Y, Hattori SI, Tamura N, Matsuda K, Kohgo S, Maeda K, Mitsuya H.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Structural features in common of HBV and HIV-1 resistance against chirally-distinct nucleoside analogues entecavir and lamivudine.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-59775-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Amano M, Bulut H, Tamiya S, Nakamura T, Koh Y, Mitsuya H.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Amino-acid inserts of HIV-1 capsid (CA) induce CA degradation and abrogate viral infectivity: Insights for the dynamics and mechanisms of HIV-1 CA decomposition.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 9806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46082-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 服部真一朗, Haydar Bulut, 林宏典, 青木学, 青木宏美, 長谷川和也, Arun K. Ghosh, 満屋裕明
2. 発表標題 HIVプロテアーゼ阻害剤GRL-142とその誘導体の強力な抗ウイルス活性発揮機序の解明
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高松悠樹、青木 学、Bulut Haydar、Das Debananda、天野将之、Sheri Venkata Reddy、Kovari Ladislau C.、林 宏典、Delino Nicole S.、Ghosh Arun K.、満屋裕明
2. 発表標題 P2-bis-THF基およびP2'-CpAbt基を有し、多剤耐性HIV変異株に対しても強力な抗ウイルス活性を発揮する新規プロテアーゼ阻害薬の同定
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Debananda Das, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Ravikiran Yedidi, Haydar Bulut, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya
2. 発表標題 Long Time Scale Molecular Dynamics Reveal Mechanism of HIV's High Resistance to Darunavir
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部真一朗, 林宏典, Haydar Bulut, 青木学, 長谷川和也, Arun K. Ghosh, 満屋裕明
2. 発表標題 GRL-142とそのアナログの強力な抗ウイルス活性発揮機序の解明
3. 学会等名 第29回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部真一朗, 林宏典, Haydar Bulut, 青木学, 長谷川和也, Arun K. Ghosh, 満屋裕明
2. 発表標題 多剤耐性HIV変異株にも強力な抗ウイルス活性を発揮する新規HIVプロテアーゼ阻害剤の同定とその機序
3. 学会等名 第28回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鎌田伸好, 青木学, Viraj Kulkarni, 服部真一朗, 青木宏美, 林宏典, 城野博史, 山川佑可子, 前田賢次, 刈谷龍昇, 岡田誠治, Arun K. Ghosh, Ruth M. Ruprecht, 満屋裕明,
2. 発表標題 極めて強力な活性を有する新規HIV-1プロテアーゼ阻害剤GRL-142 /KU-241の同定及びその SIVmac251感染サルにおける抗SIV効果の検討
3. 学会等名 第20回白馬シンポジウム in 屋久島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部真一朗、林宏典、Haydar Bulut、Debananda Das、長谷川和也、青木学、Arun K. Ghosh、満屋裕明
2. 発表標題 多剤耐性HIV変異株にも強力な抗ウイルス活性を發揮する新規HIVプロテアーゼ阻害剤の同定とその活性・構造相関
3. 学会等名 第20回白馬シンポジウム in 屋久島
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部真一朗、林宏典、Bulut Haydar、長谷川和也、青木学、Ghosh Arun K.、満屋裕明
2. 発表標題 極めて強力な抗ウイルス活性を發揮する新規HIVプロテアーゼ阻害剤の同定とその機序
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabu Aoki, Nobuyo Higashi-Kuwata, Hiromi Aoki, Haydar Bulut, Debananda Das, Ruth M. Ruprecht, Arun K. Ghosh, Hiroaki Mitsuya,
2. 発表標題 Discovery of an unprecedentedly potent HIV-1 protease inhibitor, GRL-0142, and its biological features.
3. 学会等名 HIV DART & EMERGING VIRUSES (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Manabu Aoki, Hydar Bulut, Yuki Takamatsu, Tomofumi Nakamura, Arun Ghosh, Hiroaki Mitsuya,
2. 発表標題 A novel HIV protease inhibitor, GRL-142, binds to interase and potently blocks INSTI-resistant HIV-1 variants.
3. 学会等名 HIV DART & EMERGING VIRUSES (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuyo Kuwata, Manabu Aoki, Viraj Kulkarni, Shin-ichiro Hattori, Hiromi Aoki, Ryusho Kariya, Hirofumi Jono, Yukako Yamakawa, Seiji Okada, Arun Ghosh, Ruth Ruprecht, Hiroaki Mitsuya,
2. 発表標題 Antiviral activity of GRL-142 against SIVmac251 in Rhesus macaques.
3. 学会等名 HIV DART & EMERGING VIRUSES (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nicole S. Delino, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Haydar Bulut, Shin-ichiro Hattori, Simon B. Chang, Yuki Takamatsu, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya
2. 発表標題 P2-Tp-THF-C5-alkylamine and P'2-Abt contribute to the potency of newly-generated protease inhibitors against a wide spectrum of HIVMDRS including HIVDRVRP51
3. 学会等名 第27回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部真一朗、林宏典、青木学、Debananda Das、青木宏美、楯田伸好、高松悠樹、Yedidi Ravikran、長谷川和也、Arun K Ghosh、前田賢次、満屋裕明
2. 発表標題 P1-phenylにフッ素原子を導入したHIVプロテアーゼ阻害剤は強力な抗ウイルス活性を発揮する
3. 学会等名 第27回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nicole S. Delino, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Shin-ichiro Hattori, Simon B. Chang, Yuki Takamatsu, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya
2. 発表標題 GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5-alkylamine- and P2' -Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against a wide spectrum of HIVMDRs including HIVDRRp51 with a high genetic barrier against the emergence of resistant variants
3. 学会等名 第19回白馬シンポジウムin仙台
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部真一朗、林宏典、青木学、長谷川和也、青木宏美、鎌田伸好、Haydar Bulut、Debananda Das、前田賢次、Arun K. Ghosh、満屋裕明
2. 発表標題 多剤耐性HIV変異株に対して強力な抗ウイルス活性を發揮する新規HIVプロテアーゼ阻害剤、GRL-001～004の同定と構造・活性相関
3. 学会等名 第19回白馬シンポジウムin仙台
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nicole S. Delino, Manabu Aoki, Hironori Hayashi, Shin-ichiro Hattori, Simon B. Chang, Yuki Takamatsu, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Hiroaki Mitsuya
2. 発表標題 GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5-alkylamine- and P2' -Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against a wide spectrum of multi-drug-resistant HIVs including HIVDRVp51 and has a high genetic barrier against the emergence of resistant variants
3. 学会等名 第18回熊本エイズセミナー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nicole S. Delino, Aoki Manabu, Hayashi Hironori, Hattori Shin-ichiro, Simon B. Chang, Takamatsu Yuki, Cuthbert D. Martyr, Debananda Das, Arun K. Ghosh, and Mitsuya Hiroaki
2. 発表標題 GRL-079, a novel P2-Tp-THF-C5 alkylamine and P2' -Abt-containing HIV-1 protease inhibitor, is extremely potent against a wide spectrum of HIVMDRs, including HIVDRVp51, with a high genetic barrier against the emergence of resistant variants
3. 学会等名 第31回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部真一朗、林宏典、青木学、長谷川和也、Haydar Bulut、Debananda Das、Arun Ghosh、満屋裕明
2. 発表標題 多剤耐性HIV変異株にも強力な抗ウイルス活性を發揮する新規HIVプロテアーゼ阻害剤の同定
3. 学会等名 第31回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----