

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293239

研究課題名(和文) ダルナビル等に対するHIV高度耐性の分子力学的解析と新規プロテアーゼ阻害剤開発

研究課題名(英文) The molecular mechanism of HIV-1's drug resistance against protease inhibitors including darunavir and the development of novel resistance-repelling protease inhibitors

研究代表者

満屋 裕明 (MITSUYA, Hiroaki)

熊本大学・医学部附属病院・特別招聘教授

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)：全研究期間を通して新規化合物の設計・合成・開発を行い、結晶構造解析等を用いて種々の化合物の相互作用様式や結合特性を明らかにした。高度ダルナビル(DRV)耐性株HIVDRVRsを含む多剤耐性株を阻害する為に化合物の必要条件と最適な部分構造を決定した。これらの成果を基にHIV野生株(HIVWT)だけでなくHIVDRVRsにも効果を発揮する数十種類の化合物を同定した。In vitroでの耐性誘導試験の結果から、これらの化合物がDRVに比して極めて高い抗HIV活性を有し、かつHIVの薬剤耐性獲得に対してDRV以上の抵抗性を示す事が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We identified newly generated novel protease inhibitors (GRL-058, -059, -077, -078, -079, -010 and -014), which were designed based on the structural, pharmaceutical and anti-HIV activity features of GRL-085 and KU-241 (Aoki & Mitsuya, J Virol. 90, 2180-2194, 2016). We also determined the anti-HIV activity and crystal structures of these derivatives. These compounds exerted potent activity with IC50 values of 10⁻¹¹ to 10⁻⁸ molar concentrations against wild type HIV-1 (HIVWT) and darunavir (DRV)-resistant HIV-1 variants (HIVDRVRs). We also identified the chemical moieties, which confer the potent activity against HIVDRVRs on some compounds through forming strong halogen and hydrogen bonds with amino acids located at the flap region of protease. Additionally, we demonstrated that such compounds had higher genetic barrier than DRV using in vitro selection assay for inducing drug resistant HIV-1 strains.

研究分野：血液内科学・免疫学・ウイルス学・分子生物学

キーワード：HIV-1 新薬開発 プロテアーゼ阻害剤 構造解析

1. 研究開始当初の背景

ヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-1) は複製の際に不断に突然変異をきたすという特徴を有しており、容易に薬剤耐性が生じる。近年、複数の抗 HIV 剤に耐性を示す多剤耐性 HIV-1 の出現が問題視され、より強力な HIV-1 の薬剤耐性獲得に抵抗性を示す薬剤が必要とされている。過去に申請者等は、*in vitro* において darunavir (DRV) に対して耐性を示す HIV-1 変異株 (HIV_{DRV}^Rs) の誘導に成功した。更に、HIV_{DRV}^Rs に対して高い阻害活性を有する化合物 GRL-015, -085 の同定に成功、結晶構造解析を用いて HIV-1 野生株 (HIV^{WT}) 由来の PR (PR^{WT}) 及び HIV_{DRV}^Rs 由来の PR (PR_{DRV}^Rs) との相互作用を解析した結果、これらの化合物が PR の flap 領域と相互作用している事が明らかとなった。

過去に様々な研究グループが多剤耐性 HIV-1 変異株 (HIV^{MDR}s) 由来の PR 変異体と DRV の結晶構造解析を用いて、HIV-1 が DRV に対して耐性を獲得するメカニズムの解明を試みてきたが、未だに明確な耐性獲得メカニズムは明らかとなっていない (Agniswamy & Weber, *Biochemistry*. 51: 2819, 2012; Wang & Kovari, *BRC*. 412: 737, 2011)。この理由として、(i) 結晶化に用いる HIV^{MDR}s 由来 PR 変異体の DRV に対する耐性度が低い、(ii) 結晶構造から得られる情報は、DRV と PR の結合・解離における一側面、即ち結合解離平衡における DRV と PR の複合体がとり得る構造中で最も結晶化しやすい状態のみを反映するといった事が考えられる。他方、コンピュータを用いた分子動力学計算の分野における発展は目覚ましく、結晶構造と組み合わせる事でタンパク質の三次元構造のダイナミクスを短期間且つ高い精度で計算・予測できるようになっている (Jensen & Shaw, *PNAS*. 107: 5833, 2010; Shan & Shaw, *PNAS*. 106: 139, 2009)。

2. 研究の目的

本研究は、薬剤耐性誘導試験と結晶構造解析を組み合わせ、HIV-1 が薬剤耐性を獲得する過程を構造的に解析、更に結晶構造を基に分子動力学計算を行う事で、HIV-1 に変異が導入される過程で生じた構造変化が薬剤との相互作用に与える影響を検討、得られた結果を基により強力な HIV-1 の薬剤耐性獲得に抵抗性を示す薬剤の設計・開発を行う事を目的とする。

3. 研究の方法

抗 HIV 活性の測定: HIV-1 由来のタンパク質 p24 の量を測定する事に依り HIV-1 の増加を検出する 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。

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 に保存した。

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。得られた結晶の X 線回折を行い、回折データを基に三次元構造の同定を行った。X 線回折操作は、創薬等支援技術基盤プラットフォームの支援の下、兵庫県にある大型放射光施設 SPring8 で行った。

熱安定性試験: 精製後の PR を Refold させた後、PR 阻害活性を有する新規化合物及び SYPRO Orange を添加し、7500 Fast Real-Time PCR system (Applied Biosystems 社) を用いて温度変化に伴う蛍光強度の増減を測定した (differential scanning fluorimetry; DSF)。基質が結合する事により PR が安定化されるため、 T_m 値は化合物添加前よりも増加する。化合物添加時と非添加時の T_m 値の差 (ΔT_m 値) を比較する事でタンパク質に対する各化合物の親和性の強弱を推察する事が可能となる。

分子動力学計算: 化合物と PR との複合体の結晶構造解析から得られた三次元構造を分子動力学計算用ソフトウェア (Desmond) と NIH のスーパーコンピュータを用いて解析する。動的な解析を行う為に、水分子を含む空間内で複合体の構造を最適化 (minimization) した後、ダイナミクス計算を行った。

4. 研究成果

《全研究期間における成果概要》 全研究期間を通して 50 種以上の化合物の設計・合成・開発を行い、結晶構造解析等の分子生物学的な手法を用いて種々の化合物の相互作用様式や結合特性を明らかにした。得られたデータの構造活性相関を基に、HIV_{DRV}^Rs を含む多剤耐性 HIV-1 変異株を効果的に阻害する為に化合物が満たすべき条件と最適な部分構造を決定した。これらの成果を基に HIV^{WT} だけでなく HIV_{DRV}^Rs にも効果を発揮する複数の化合物 (GRL-058, -059, -077, -078, -079, -010, -014 etc.) を同定する事に成功した。In vitro での耐性誘導試験の結果から、これらの化合物が HIV-1 の薬剤耐性獲得に対して DRV 以上の抵抗性を示す事が明らかとなった。

《平成 26 年度の研究成果》 Desmond と NIH のスーパーコンピュータを用いて分子動力学計算を行った。平成 25 年度に行った予備的実験で DRV と PR^{WT} 及び PR_{DRV}^Rs の結合に関して計算を行い、HIV が DRV 耐性を獲得する事で PR から解離し易くなる傾向がある当データが得られていた。しかし、平成 26 年度にダイナミクス計算に用いる各パラメータを

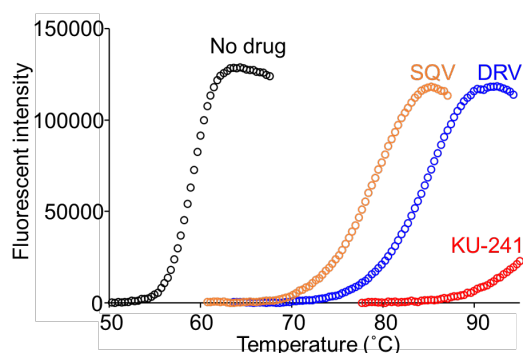
表 1. GRL-057, -058 及び KU-241 の HIV^{WT} 及び HIV_{DRV}^Rs に対する抗 HIV-1 活性

| Compounds | IC ₅₀ , nM (fold change) | | |
|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | HIV _{NL4-3} | HIV _{DRV^RP30} | HIV _{DRV^RP51} |
| DRV | 2.8 | 222 (80) | 2,800 (1,000) |
| GRL-015 | 3.3 | 16 (4.7) | 220 (68) |
| GRL-085 | 3.3 | 2.8 (0.9) | 42 (13) |
| GRL-057 | 0.52 | 0.018 (0.03) | 2.0 (4.0) |
| GRL-058 | 3.7 | 1.0 (0.3) | 2.1 (0.6) |
| KU-241 | 0.017 | 0.0018 (0.1) | 1.2 (72) |
| GRL-121 | 0.39 | 0.24 (0.6) | 32 (83) |
| GRL-001 | 0.055 | 2.6 (47) | 28 (811) |
| GRL-003 | 0.032 | 3.9 (96) | 36 (1116) |
| GRL-010 | 0.28 | 2.5 (8.9) | 31 (109) |
| GRL-014 | 0.31 | 1.9 (6.1) | 36 (115) |

p24 assay using MT-4 cells

種々に変化させ詳細な検討を行った結果、パラメータを変化させる事で得られる結果に統一性が無くなり信用に足るデータを得る事が出来なかった。この為、分子動力学計算を用いた解析を中断した。一方、新たに合成された化合物、GRL-084-13 と GRL-085-13 の結晶構造解析からこれらの化合物が PR^{WT} の flap 領域に存在するアミノ酸 Gly49 と相互作用を形成する事が明らかとなった。平成 25 年度に行った GRL-015, -085 の構造解析により化合物と PR の flap 領域との結合が HIV_{DRV}^R に対する抗 HIV 活性の発揮に重要である事が示唆されていた (Aoki & Mitsuya, *JVI*, 90, 2180-94, 2015) 為、GRL-085-13 と GRL-015 の両方の特徴を有する新規化合物の設計を行い、化合物の合成は米国 Purdue 大学の Arun K. Ghosh 教授が担当した。

【平成 27 年度の研究成果】 新たに合成された 3 種類の化合物 (GRL-057, GRL-058 及び KU-241) の抗 HIV-1 活性の測定を行った。GRL-057 及び GRL-058 は平成 26 年度研究成果を基に設計された化合物であり、KU-241 はこれら 2 つの新規化合物とは P2 領域の部分構造が異なる化合物である。一方、新たに合成された 3 種類の化合物は P1 領域に 2 つのフッ素原子を有しているという共通点を持つ。抗 HIV-1 活性の測定結果から、これらの化合物は HIV^{WT} に対して非常に強力な抗 HIV 効果 (IC₅₀=10⁻¹¹~10⁻⁹ M) を発揮するだけでなく、HIV_{DRV}^Rs に対しても高い抗 HIV-1 効果 (IC₅₀=~10⁻⁹ M) を維持する事が明らかとなった (表 1)。KU-241 の構造解析の結果から、GRL-057, GRL-058 及び KU-241 に共通する 2 つのフッ素原子が PR の flap 領域とハロゲン結合を形成している事が明らかとなった。ハロゲン結合は、フッ素や塩素といったハロゲン元素に特徴的な結合であり、水素結合と同様に双極子間相互作用に分類される。また、熱安定性試験の結果から、KU-241 は過去に例を見ない程強力に PR と結合している事が明



| Compound | T _m (°C) (ΔT _m) |
|---------------|--|
| | PR ^{WT} |
| No drug | 58.60±0.28 |
| DRV | 83.83±0.36 (25.23) |
| SQV | 78.13±0.45 (19.53) |
| KU-241 | >95 (>36.40) |

図 1 熱安定性試験による各化合物の結合強度比較: 温度上昇に伴う PR^{WT} の構造の崩壊を、蛍光強度変化として測定する。化合物が結合する

事により、PR^{WT} の熱安定性 (T_m 値; 最大蛍光強度値の 2 分の 1 の強度になるときの温度) が増加する。T_m 値の上昇値 (ΔT_m 値) が大きな値を示すほど化合物の親和性が高い事を示す。KU-241 と PR^{WT} から成る複合体の安定性は、装置の検出限界 (95 °C) を越えており、非常に強力な相互作用により結合している事が解る。DRV; darunavir, SQV; saquinavir.

らかとなった (図 1)。これらの成果を受け、新たに GRL-057, -058 及び KU-241 の誘導体を設計、Arun K. Ghosh 教授が合成を担当した。

【平成 28 年度の研究成果】 平成 27 年度の成果を基に設計された GRL-057, GRL-058 及び KU-241 の誘導体 (GRL-010, GRL-014, GRL-121, GRL-001 & GRL-003 etc.) の抗 HIV-1 活性の測定及び結晶構造解析、熱安定性試験等を行った。GRL-010, GRL-014 は、GRL-057, GRL-058 の誘導体であり、抗 HIV 活性の測定結果から、HIV^{WT} 及び HIV_{DRV}^Rs に対して IC₅₀ 値が 10⁻¹¹~10⁻⁸ M の範囲でウイルス阻害効果を発揮、特に HIV^{WT} に対しては GRL-057, GRL-058 に匹敵する活性を有する事が明らかとなった。更に、GRL-121, GRL-001, GRL-002, GRL-003 及び GRL-004 は、KU-241 の誘導体として設計した化合物であり、抗 HIV 活性測定の結果、GRL-121, GRL-001 と GRL-003 は、HIV^{WT} に対して KU-241 に匹敵する化合物である事が明らかとなった (Ghosh & Mitsuya, *J Med Chem. in press*)。一方で、HIV_{DRV}^Rs に対しては IC₅₀ 値が 2×10⁻⁸ M~4×10⁻⁸ M で阻害活性を示す (表 1) もの、HIV^{WT} に対する活性に比して著しく活性が低下した (fold change; 約 1000 倍) (表 1)。既に、GRL-121, GRL-001 及び GRL-003 に関しては結晶構造解析を終えており、HIV_{DRV}^Rs に対する活性低下の原因が、フッ素の位置及び数を変化させた事によるハロゲン結合及びファンデルワールス相互作用の減少に起因する事を明らかにした。GRL-057, GRL-058, GRL-010 及び GRL-014 に関しては、PR との複合体を作成し、現在結晶化を行っているところである。

《まとめ》 全研究期間を通して新規化合物の設計・開発を行い、抗 HIV 活性の測定及び結晶構造解析により各化合物の特性を明らかにした。平成 26 年度から異なる置換基を有する種々の誘導体を作成、HIV_{DRV}^Rs を含む多剤耐性 HIV-1 変異株を効果的に阻害する為に化合物が満たすべき条件の検討を行い、HIV_{DRV}^Rs を効果的に阻害する複数の化合物を開発する事に成功した。また、これらの化合物が HIV-1 の薬剤耐性獲得に対して DRV 以上の抵抗性を示す事を明らかにした。

本研究成果により、HIV_{DRV}^Rs を含む多剤耐性 HIV-1 変異株を効果的に阻害し、DRV 以上のジェネティックバリアを有する化合物を合理的に設計する事が可能となった。これらの結果は、新たな抗 HIV 剤の発展に資する成果であり、本研究課題の研究目標を 100%達成できたと考えられる。一方で、これらの化合物は、比較的細胞毒性が高くなる傾向が確認されており、今後この細胞毒性の軽減が新たな課題となる事が予想される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (論文は全て査読有) (計 17 件)
《2016 年》

1. Amano M, Gómez PMG, Zhao R, Yedidi RS, Das D, Bulut H, Delino NS, Reddy SV, Ghosh AK and Mitsuya H, A Modified P1 Moiety Enhances in vitro Antiviral Activity against Various Multi-Drug-Resistant HIV-1 Variants and in vitro CNS Penetration Properties of a Novel Nonpeptidic Protease Inhibitor, GRL-10413, Antimicrob. Agents Chemother. (in press)
 2. Salie ZL, Kirby KA, Michailidis E, Marchand B, Singh K, Rohan LC, Kodama EK, Mitsuya H, Parniak MA, and Sarafianos SG, Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4-ethynyl-2-fluoro-2-deoxyadenosine (EFdA), Proc Natl Acad Sci. 113, 9274-9279, 2016.
 3. Ghosh AK, Osswald HL, Glauninger K, Agniswamy J, Wang YF, Hayashi H, Aoki M, Weber IT, and Mitsuya H, Probing Lipophilic Adamantyl Group as the P1-Ligand for HIV-1 Protease Inhibitors: Design, Synthesis, Protein X-ray Structural Studies, and Biological Evaluation, J Med Chem. 59, 6826-6837, 2016
 4. Nakamura T, Campbell JR, Moore AR, Otsu S, Aikawa H, Tamamura H, and Mitsuya H, Development and validation of a cell-based assay system to assess human immunodeficiency virus type 1 integrase multimerization, J. Viro Met, 236, 196-206, 2016.
 5. Aoki, M., Hayashi, H., Yedidi, R., Martyr, C., Takamatsu, Y., Aoki-Ogata, H., Nakamura, T., Nakata, H., Das, D., Yamagata, Y., Ghosh, AK., and Mitsuya, H. The C5-substituted tetrahydropyrano-tetrahydrofuran-derived protease inhibitors (PIs) exert potent inhibition of the replication of HIV-1 variants highly resistant to various PIs including darunavir. J. Virol. 90, 2180-2194, 2016
- 《2015 年》
6. Kumamoto H, Fukano M, Nakano T, Iwagami K, Takeyama C, Kohgo S, Imoto S, Amano M, Kuwata-Higashi N, Aoki M, Abe H, Mitsuya H, Fukuhara K, and Haraguchi K, Diastereoselective Synthesis of 6-(Z)- and 6-(E)-Fluoro Analogues of Anti-hepatitis B Virus Agent Entecavir and Its Evaluation of the Activity and Toxicity Profile of the Diastereomers, J Org Chem. 81, 2827-2836, 2016
 7. Ghosh, AK., Martyr, CD., Osswald, HL., Sheri, VR., Kassekert, LA., Chen, S., Agniswamy, J., Wang, YF., Hayashi, H., Aoki, M., Weber, IT., and Mitsuya, H. Design of HIV-1 Protease Inhibitors with Amino-bis-tetrahydrofuran Derivatives as P2-Ligands to Enhance Backbone-Binding Interactions: Synthesis, Biological Evaluation, and Protein-Ligand X-ray Studies. J Med Chem 58: 6994-7006, 2015.
 8. Amano, M., Tojo, Y., Gómez, PMS., Parham, GL., Nyalapatla, PR., Das, D., Ghosh, AK., and Mitsuya, H. A Novel Tricyclic Ligand-Containing Nonpeptidic HIV-1 Protease Inhibitor, GRL-0739, Effectively Inhibits the Replication of Multidrug-Resistant HIV-1 Variants and Has a Desirable Central Nervous System Penetration Property In Vitro. Antimicrob. Agents Chemother. 59: 2625-2635, 2015.
 9. Das, D., Maeda, K., Hayashi, Y., Gavande, N., Desai, DV., Chang, SB., Ghosh, AK., and Mitsuya, H. Insights into the Mechanism of Inhibition of CXCR4: Identification of Piperidinylethanamine Analogs as Anti-HIV-1 Inhibitors. Antimicrob. Agents Chemother. 50: 1895-1904, 2015.
 10. Ghosh, AK., Takayama, J., Kassekert,

- LA., Ella-Menye, JR., Yashchuk, S., Agniswamy, J., Wang, YF., Aoki, M., Amano, M., Weber, IT., and Mitsuya, H. Structure-based design, synthesis, X-ray studies, and biological evaluation of novel HIV-1 protease inhibitors containing isophthalamide-derived P2-ligands. *Bioorg Med Chem Lett.* 25: 4903-4909, 2015.
11. Ghosh, AK., Yashchuk, S., Mizuno, A., Chakraborty, N., Agniswamy, J., Wang, YF., Aoki, M., Gomez, PMS., Amano, M., Weber, IT. and Mitsuya, H. Design of gem-Difluoro-bis-Tetrahydrofuran as P2 Ligand for HIV-1 Protease Inhibitors to Improve Brain Penetration: Synthesis, X-ray Studies, and Biological Evaluation. *ChemMedChem.* 10, 107-115, 2015.
- 《2014年》
12. Hayashi, H., Takamune, N., Nirasawa, T., Aoki, M., Morishita, Y., Das, D., Koh, Y., Ghosh, AK., Misumi, S. and Mitsuya, H. Dimerization of HIV-1 protease occurs through two steps relating to the mechanism of protease dimerization inhibition by darunavir. *Proc Natl Acad Sci.* 111: 12234-12239, 2014.
13. Muftuoglu, Y., Sohl, CD., Mislak, AC., Mitsuya, H., Sarafianos, SG. and Anderson, KS. Probing the molecular mechanism of action of the HIV-1 reverse transcriptase inhibitor 4-ethynyl-2-fluoro-2-deoxyadenosine (EFdA) using pre-steady-state kinetics. *Antiviral Res.* 106: 1-4, 2014.
14. Michailidis, E., Huber, AD., Ryan, EM., Ong, YT., Leslie, MD., Matzek, KB., Singh, K., Marchand, B., Hagedorn, AN., Kirby, KA., Rohan, LC., Kodama, EN., Mitsuya, H., Parniak MA., and Sarafianos SG. 4-Ethynyl-2-fluoro-2-deoxyadenosine (EFdA) Inhibits HIV-1 Reverse Transcriptase with Multiple Mechanisms, *J Biol Chem.* 289: 24533-24548, 2014.
15. Ghosh, AK., Schiltz, GE., Rusere, LN., Osswald, HL., Walters, DE., Amano, M. and Mitsuya H. Design and synthesis of potent macrocyclic HIV-1 protease inhibitors involving P1-P2 ligands. *Org Biomol Chem.* 12: 6842-6854, 2014.
16. Tabata, N., Yamamuro, M., Sugiyama, S., Mizobe, M., Takashio, S., Tsujita, K., Yamamoto, E., Tanaka, T., Kojima, S., Kaikita, K., Tayama, S., Hokimoto, S., Syudo, C., Miyakawa, T., Mitsuya, H. and Ogawa, H. A case of human immunodeficiency virus-related heart failure resembling dilated cardiomyopathy but accompanied by high cardiac output. *JC Cases.* 10: 167-170, 2014.
17. Yoshida, R., Nakayama, H., Takahashi, N., Nagata, M., Tanaka, T., Nakamoto, M., Sato, H., Miyakawa, T., Mitsuya, H. and Shinohara, M. A case of AIDS-associated oral Kaposi's sarcoma of the tongue. *JOMSMP.* 26: 170-174, 2014.
- 〔学会発表〕(計 7 件)
《2016年》(代表的な発表のみ記載)
1. Takamatsu Y, Das D, Kohgo S, Hattori S, Hayashi H, Matsuda K, Stefan G. Sarafianos SG, Mitsuya H. and Maeda K. 4'-Modified NRTIs' Potent Anti-HIV Activity Stems from Strong RT Active Site Binding. 2017 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Feb 12-16, 2017, Seattle WA. (ポスター・国外)
2. 林 宏典, 青木 学, Debananda Das, 服部 真一郎, 青木 宏美, 鎌田 伸好, 高松 悠樹, Yedidi Ravikiran, 長谷川 和也, Arun K Ghosh and 満屋 裕明. KU-241 が前例を見ない程強力な抗 HIV 活性を發揮する機序の解析. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島. (口頭・国内)
3. 林 宏典, 青木 学, Yedidi Ravikiran, 中田 浩智, Debananda Das, 中村 照也, 長谷川 和也, 山縣 ゆり子, Arun K Ghosh, 満屋 裕明. HIV-1 プロテアーゼの flap 領域と相互作用する化合物は darunavir 高度耐性 HIV-1 を強力に阻害する. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 名古屋. (口頭・国内)
4. 服部 真一郎, 青木 学, 鎌田 伸好, 青木 宏美, 林 宏典, Arun K. Ghosh, 前田 賢次, 満屋 裕明. 前例を見ない程強力な活性を有する新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 KU-241 の同定. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 名古屋. (口頭・国内)
5. 尾又 一実, 菊池 嘉, 岡 慎一, 満屋 裕明. 本邦における HIV 感染者・AIDS 発症者数の動向と ART の医療経済的解析. 第 26 回抗ウイルス療法学会総会, 2016/5/13-15, 名古屋. (口頭・国内)
6. 松田 幸樹, 林 宏典, 原田 恵嘉, 服部 真一郎, 鳴海 哲夫, 玉村 啓和, 吉村 和久, 満屋 裕明, 前田 賢次. 表面プラズモン共鳴法を用いた新規 HIV-1 侵入阻害剤活性評価法の樹立. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島. (ポスター・国

- 内)
7. 鎌田 伸好, 青木 学, 服部 真一郎, 青木 宏美, 林 宏典, 前田 賢次, Arun K. Ghosh, 満屋 裕明. DRV 耐性株を含む種々の多剤耐性変異株にも有効な新規抗 HIV 薬候補化合物 KU-241 の体内動態・脳組織内濃度・2 週間反復投与毒性 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2016/11/24-26, 鹿児島.(口頭・国内)
- 《2015 年》(代表的な発表のみ記載)
1. 服部 真一郎, 青木 学, 鎌田 伸好, 青木 宏美, 林 宏典, Arun K. Ghosh, 前田 賢次, 満屋 裕明. 新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤 KU-241 の同定と抗 HIV 活性の検討. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015/11/28-30, 東京.(口頭・国内)
 2. Hayashi H, Aoki M, Yedidi RS, Nakata H, Das D, Nakamura T, Hasegawa K, Yamagata Y, Ghosh AK, and Mitsuya H. Novel protease inhibitors, which bind to protease's flap region, strongly inhibit multi-drug resistant HIV-1 variants including darunavir-resistant variants. 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015/11/28-30, 東京.(口頭・国内)
 3. Higashi-Kuwata N, Aoki M, Hattori S, Ogata-Aoki H, Hayashi H, Maeda K, Ghosh AK, Mitsuya H. In vitro evaluation of the genotoxic potential of the novel anti-HIV protease inhibitor, KU-241, which is potent against multi-PI-Resistant HIV-1 variants 第 29 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015/11/28-30, 東京.(口頭・国内)
- 《2014 年》(代表的な発表のみ記載)
1. 青木 学, Debananda Das, 林 宏典, 青木宏美, Arun K. Ghosh, 満屋裕明. HIV-1 の高度 darunavir 耐性発現には darunavir 高感受性を単独で付与する V32I の獲得が重要である. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015/12/3-5, 大阪.(口頭・国内)
 2. 林 宏典, 高宗暢暁, 葦澤 崇, 青木学, 森下宜彦, Debananda Das, こう康博, 三隅将吾, 満屋裕明. HIV-1 プロテアーゼ (PR) の二量体化は 2 ステップで起こり darunavir の PR 二量体化阻害は最初のステップで起こる. 第 28 回日本エイズ学会学術集会・総会. 2015/12/3-5, 大阪.(口頭・国内)
 3. 林 宏典, 高宗暢暁, 葦澤 崇, 青木学, 森下宜彦, Debananda Das, こう康博, 三隅将吾, 満屋裕明. HIV-1 プロテアーゼ (PR) の二量体化は 2 ステップで起こりダルナビル PR 二量体化阻害は最初のステップで起こる. 第回日本エイズ学会学術集会・総会.

2014/6/13-14, 熊本.(口頭・国内)

〔図書〕(計 2 件)

《2016》

1. 服部 真一郎, 服部 京子, 満屋 裕明, HIV/AIDS 最近の治療. 臨牀と研究. 大同学館出版部. Vol.93 (9 月), p20 ~ 26, 2016.

《2015》

2. 鎌田伸好, 満屋裕明. 治療における最近の新薬の位置付け<薬効別>-新薬の広場-抗ウイルス薬. 新薬展望 2015. 医薬ジャーナル社. Vol 51, S-1 2015, p122-133, 2015.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

無し

取得状況 (計 1 件)

名称 : HIV-1 protease inhibitors having gem-di-fluoro bicyclic P2-ligands

発明者 : Ghosh, Yashchuck, and Mitsuya

権利者 : Ghosh, Yashchuck, and Mitsuya

種類 : US Patent application

番号 : 14/483,043

出願年月日 : September 10, 2014

国内外の別 : 国外

〔その他〕

無し

6 . 研究組織

(1)研究代表者

満屋 裕明 (MITSUYA, Hiroaki)

(熊本大学・医学部附属病院・特別招聘教授)

研究者番号 : 20136724