

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：多剤耐性 HIV 変異株に強力な高い中枢神経系透過性を有する

新規抗 HIV 薬の開発

2. 研究開発代表者：満屋 裕明（国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部）

3. 研究開発の成果

全研究期間を通じて 200 余種類の化合物群のデザイン・合成及びその特性の解析を行い、高い CNS 透過性と抗 HIV 活性を持つ 6 種の臨床応用候補化合物を同定した。その中でも CNS への透過性を亢進すると期待される 2 個のフッ素原子を配した KU-241 の開発を進めた。以下に研究成果を詳述する。

**【KU-241 の極めて高い抗 HIV 効果とその作用機序】**KU-241 は、HIV-1 野生株 (HIV-1<sup>WT</sup>) に対する IC<sub>50</sub> (ウイルスの増殖を 50%抑制する濃度) が 17 pM と、これまで最も強力な抗 HIV 剤とされていた DRV (IC<sub>50</sub>=3 nM) の 170 倍という高い活性を示す。また DRV 耐性株を含む複数の多剤耐性変異株 (HIV-1<sup>MDR</sup>) に対しても 0.05~630 fM (femtomolar concentration; 10<sup>-15</sup> M) という驚異的な阻害活性を発揮、試験管内での細胞毒性は極めて低く、KU-241 に対する試験管内での耐性誘導は起こらないか過去に類を見ない程著しく遅延することを確認している。事実、既存の殆どの薬剤に高度耐性となった 11 種類の多剤耐性臨床分離株を混合したウイルスを「出発株」として用いると、DRV に対しては開始 17 週で高度耐性株が出現したが、KU-241 に対しては 35 週を過ぎても耐性株の出現は見られていない。更に、KU-241 が 0.1 nM で PR の二量体化を阻害する事も明らかとなった。KU-241 及び DRV が標的とする PR は、二つの PR 単量体 (monomer) が互いに相互作用し、二量体 (dimer) を形成する事で酵素活性を発揮するウイルス由来のタンパク質であり、二量体化が阻害されると本来の酵素活性が得られないと考えられている。また、PR dimer と KU-241 から成る複合体の結晶構造解析から、PR と KU-241 は DRV に比して非常に多くのファンデルワールス結合を形成している事が明らかとなっている。

**【KU-241 の前臨床試験】**Ames 試験、*in vitro* 小核試験を用いた遺伝毒性試験の結果は、陰性 (遺伝毒性が極めて低い)、ラットを用いた 2 週間の反復投与毒性試験では、最大 0.3 mg/kg (KU-241 の IC<sub>50</sub> 値の約 4,000 倍量, CC<sub>50</sub> 値の 100 分の 1 量) を静脈投与したが、盲腸部位で軽微な炎症細胞の浸潤と、静脈注射を行った尾部で発赤・壊死が見られた他は毒性が確認されず極めて安全性が高いという結果を得ている。*In vivo* での KU-241 の生体内薬物動態試験の結果、ラットでの生体内利用効率(BA)は、45%と DRV (21%) の 2 倍以上の数値を示し、サルでの BA は、4.6%という値を示した。既に臨床応用されている抗 HIV 剤、nelfinavir (NFV) の BA はサルで 9 %、ヒトで約 80 %と、霊長類とヒトで値に大きな差がある事から、KU-241 の BA も最終的にはヒトで確認する必要があるものの、サルでの BA が 4.6%という結果からヒトでの BA が良好 (60~80 %) である事が強く期待される。また、KU-241 を 5 mg/kg/day で経口投与したラットの脳内での KU-241 濃度を検出した結果、投与後 6 時間で IC<sub>95</sub> (ウイルスの増殖を 95%阻害する濃度) の 100 倍以上の濃度が脳内に移行する事が明らかとなった。

**【早期臨床試験を志向した体制整備に関する成果概要】**HAND 診断に用いる種々の神経心理テストや神経心理検査から、各認知ドメインの使用頻度が高い検査を調べ、7 つの認知ドメインをカバーできる神経心理検査の選定、全国 18 施設の心理士による検討会を経て、HAND 診断のための神経心理コアバッテリーを決定した。作成した神経心理検査バッテリーを用いた方法により、現在全国で約 200 名の HAND 患者がリストアップできており、臨床研究が始まった時に速やかに患者リクルートが可能な環境が整った。