

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： B型肝炎等ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発
2. 研究開発代表者： 国立大学法人熊本大学 大学院生命科学研究部 満屋 裕明
3. 研究開発の成果

慢性B型肝炎は治療薬の進歩によりHBVの増殖を長期に亘り抑制することで肝機能の改善と維持が可能となった。しかし、既存薬（核酸系逆転写酵素阻害剤：NRTIs）に対する薬剤耐性ウイルスの出現などの問題点を抱えており、そのような耐性ウイルスに対しても強力かつ耐性発現を許さない新規薬剤の開発が急務である。本研究班（研究開発代表者：満屋）では実績を有する複数の有機化学合成陣が化合物の合成を担当し、代表者を始めとする研究グループが詳細な活性プロファイルの解析、さらにHBV-RTの活性部位の微細構造の解析などのデータも加えて効率的に新規化合物のデザイン・開発を進める体制が構築されている。

平成27年度の成果として、新規の抗HBV剤：CAAdA(4'-cyano-2,6-diamino-2'-deoxyadenosine)およびCdG(4'-cyano-2'-deoxyguanosine)について報告した(Takamatsu, Mitsuya et al. *Hepatology* 2015, 62:1024-36)。CAAdA/CdGは本研究グループが初期開発、現在米欧にて臨床試験中であるHIV逆転写酵素阻害剤：EFdA/MK-8591の基本骨格を応用したものである。EFdAは最近の臨床試験でその強力な活性と佳良な薬物動態によりQW(週1回)経口投与での活性が確認され(Grobler et al. CROI: Boston, MA, 2016)、さらに徐放性の剤形を用いることで数ヶ月に1度の内服投与の可能性もある画期的な抗HIV薬として期待されている。CAAdA/CdGはHIVのみに活性のあるEFdAとは異なり、HIVとHBVの両者に強力な抗ウイルス活性(HIV-IC<sub>50</sub>, HBV-IC<sub>50</sub>ともに0.4 nM)を有し、現在HBV治療薬として広く用いられているentecavir(ETV)に対する耐性ウイルスに対しても良好な活性を維持していた。またCAAdA/CdGはヒト肝細胞キメラマウスを用いたin vivoの薬剤感受性試験でもETV耐性株感染マウスのウイルス血症を有意に減少させた。

CAAdA/CdGは次世代の抗HBV薬の候補として有用と考えられたが、細胞毒性の問題が認められたため毒性や薬物動態プロファイルを改善させた候補薬の開発を進め、本年度までに合計200以上の化合物をデザイン・合成、活性評価を終了した。その結果、CAAdA/CdGより大幅に毒性を軽減し、良好な抗HBV活性を有する複数の新規候補薬の同定に成功、特に、抗HBV活性に優れ、毒性が軽減されたリード化合物2種類(SK-15-146、YMS15002)については、ヒト肝細胞キメラマウスの系でETV耐性HBVに対しても強い抗HBV活性を認めた。現在、これらの薬剤に対する詳細な毒性・薬物動態解析が進行中である。

一方で、HBV感染症の病態・病原性発現機序の解析のための研究も進め、HBV-RTの結晶構造解析では、様々な異なる発現ホストを用いたり精製過程の改変を行うことにより可溶性のHBV-RTを取得に成功、さらにHIV-RTの活性部位ポケット近傍をHBV-RTのアミノ酸に置換したHIV-RT多重変異体を作成、結晶構造解析によりHBV-RTの活性部位立体構造情報を得る試みを進めた。

近年、HBVに対する新規の治療法は一定の進歩を認めたものの、HBVを体内から除去するという意味での「治癒」をもたらす治療法は現段階では極めて困難とされている。そのような中で、抗HIV薬開発をライフワークとして続けてきた満屋がそこで得られた経験を応用し、多数の有望な抗HBV逆転写酵素阻害剤の開発に成功したことはB型肝炎に対する新しい治療法の開発に向けた大きな成果で、そうした努力をさらに継続・強化しているところである。