

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) エイズ対策実用化研究事業  
(英語) National Research on HIV/AIDS

研究開発課題名 : (日本語) 多剤耐性 HIV 変異株に強力で高い CNS 透過性を有する新規抗 HIV 薬の  
開発と実用化  
(英語) Research and development of novel anti-HIV agents potent against  
multi-drug-resistant HIV variants with high CNS penetration

研究開発担当者 (日本語) 熊本大学 医学部附属病院 特別招聘教授 満屋裕明  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroaki Mitsuya, Distinguished Invited Professor,  
Kumamoto University Hospital

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 高い CNS 透過性を有する化合物の臨床応用へ向けた研究の実施・統括・  
体制整備

開発課題名 : (英語) Organizing and Managing Research Operations for Development and Clinical  
Applications of Novel Anti-HIV-1 Agents with Favorable Central  
Nervous System (CNS)-Penetration

研究開発分担者 (日本語) 満屋 裕明  
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroaki Mitsuya, M. D., Ph. D., Eminent Professor & Distinguished Invited  
Professor, Division of Clinical Sciences, Kumamoto University  
Hospital, Kumamoto, Japan

分担研究 (日本語) 新規抗 HIV 薬の感染予防効果の解析とマイクロビサイドへの応用に関する  
研究

開発課題名 : (英語) Research on Novel Anti-HIV Agents-based Microbicides to Prevent Sexual  
Transmission of HIV-1

研究開発分担者 (日本語) 川村 龍吉  
所属 役職 氏名 : (英語) Tatsuyoshi Kawamura, M. D., Ph. D., Professor of Medicine & Chairman,  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of

Yamanashi, Yamanashi, Japan

分 担 研 究 (日本語) 新規化合物のスクリーニングと CNS 移行の評価および HAND スクリーニング検査法の確立

開 発 課 題 名 : (英 語) Evaluation of Novel Agents for Anti-HIV Activity/CNS Penetration and Diagnostic Methods of HIV-Associated Neurocognitive Disorders

研究開発分担者 (日本語) 熊本大学 医学部附属病院 感染免疫診療部 助教 宮川寿一

所属 役職 氏名 : (英 語) Toshikazu Miyakawa, M.D., Ph.D., Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Japan

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究課題では、高い CNS 透過性と多剤耐性 HIV 変異株 (HIV<sup>MDR<sub>s</sub></sup>) に対して強力な阻害効果を発揮する化合物の開発及び実用化を目途とし、(1) 研究代表者 (満屋) 等が開発・同定し、過去に例を見ない程強力な抗 HIV-1 活性を有する新規化合物 (KU-241) の前臨床試験の推進、(2) KU-241 以外の臨床応用候補化合物の開発・同定、(3) KU-241 の早期臨床試験へ向けた体制整備を並行して行う。以下、平成 28 年度の研究成果概要を実施項目ごとに概説する。

第一項に関して、鍛田 伸好 上級研究員 (国立国際医療研究センター)、Ruth Ruprecht 博士 (米国 Texas Biomedical 研究所) とともに SIV 感染サルを用いた KU-241 の生体内での薬効試験を実施した。また、川村 龍吉 教授 (山梨大学) のグループとともに KU-241 が既存の抗 HIV-1 剤である darunavir (DRV) の 10 倍の感染抑制効果を発揮する事を明らかにした。

KU-241 の薬効試験において筋肉内注射により SIV 感染サルに KU-241 を投与する際の最適な溶媒条件を鍛田 上級研究員が決定し、実際にマウスを用いて筋肉内注射による投与を行った。試験の結果から、筋肉内注射を用いて KU-241 を投与した場合においても十分な血中濃度の上昇が確認され、毒性に関しても刺入部に軽度の炎症が確認された程度でその他に有害事象は確認されなかった。この溶液条件を用いて、Ruth 博士のグループと共同で SIV 感染サルを用いた薬効試験を施行した。更に、川村 教授のグループが開発した表皮水疱蓋を用いた新規 *ex vivo* HIV 感染モデルを用いる事で、単球由来のランゲルハンス細胞 (LCs) を用いた KU-241 の感染予防効果を検討した。

第二項に関して、HIV-1 野生株 (HIV-1<sup>WT</sup>) に対して KU-241 と同等の抗 HIV-1 活性を示す化合物の同定に成功、これらの化合物の作用機序の解明に成功した。また、良好な脳移行性を示す可能性がある新規抗 HIV 剤の同定に成功した。また、新規化合物の脳内移行に関してマウスを用いて検討する実験系の構築を行った。

新規化合物の設計を代表者 (満屋 裕明) が行い、Arun K. Ghosh 教授 (米国 Purdue 大学) とともに化合物の合成を行った。宮川 寿一 助教 (熊本大学)、鍛田 上級研究員が合成された各化合物の抗 HIV-1 活性を測定、更に、林 宏典 研究員 (国立国際医療研究センター) と Debananda Das 博士 (米国 NIH) と共に新規化合物の結晶構造解析を実施し、KU-241 と同等の抗 HIV-1 活性を示す GRL-001 及び-003 と、DRV より良好な脳移行性が期待される GRL-10413 の同定に成功した。また、結晶構造解析により、これらの化合物が KU-241 と同様に HIV-1 プロテアーゼ (PR) とハロゲン結合を形成する事で強力な抗 HIV-1 活性を発揮する事を示す結果を得た。更に、ラットを用いて新規化合物の脳内移行性を測定する系を構築する為に、野生型ラット及び MDR1 ノックアウトラットにラルテグラビル (RAL) を静脈内注射し髄液中の濃度を比較する事で、RAL の脳内移行機構に関する解析を行った。現在は、髄液中の濃度だけでなく脳組織内の RAL 濃度の測定を行っている。

第三項に関して、岡 慎一 センター長 (国立国際医療研究センター) のグループとともに、HAND の患者を同定、日本における HAND の prevalence が 26% である事を明らかにした。過去に岡 センター長のグループは、全国のブロック拠点病院を中心に神経心理検査の選定を行い、全国共通の神経心理検査バッテリーを決定した。この検査法を用いて、全国 17 施設で、729 例の HIV 患者に HAND 診断のための検査を行い、上述の通り、国内の HAND の prevalence が 26% である事を明らかにした。

the central nervous system (CNS) and exert potent activity against wild type HIV-1 (HIV-1<sup>WT</sup>) and multi-drug resistant HIV-1 variants (HIV-1<sup>MDRs</sup>). We identified a newly generated, two-fluorine-atoms-containing novel PI, KU-241, which exerts unprecedentedly potent activity against HIV-1<sup>WT</sup> and HIV<sup>MDRs</sup>. During the present study period, we attempted to elucidate the pharmaceutical features of KU-241 in the simian immunodeficiency virus (SIVmac251)-infected rhesus macaques. To this end, we enrolled naïve 12 Indian-origin rhesus macaques. The macaques were divided into two groups of 6 animals each. Both groups were intravenously (i.v.) inoculated with high-dose SIVmac251. Between days 4 and 16 following the inoculation, one of the two groups was treated with KU-241 combined with ritonavir. Ritonavir was used to block the P450-associated degradation of the new compound. The combined drug treatment was given once daily over 60 days through the intramuscular (i.m.) route, with frequent monitoring for viral loads. Additionally, we also evaluated the pre-exposure prophylaxis (PrEP) and post-exposure prophylaxis (PEP) efficacy of KU-241. A controlled trial in men who have sex with men (the iPrEx trial) and the HIV Prevention Trial Network (HPTN) 052 trial indicated that the PrEP with oral administration of an antiretroviral is a potential method for preventing HIV-1 infection. Prof. Kawamura's group constructed the *ex vivo* model to evaluate PrEP and PEP efficacy of anti-HIV-1 agents. Using this model, we identified that the PrEP efficacy of KU-241 (IC<sub>50</sub>=10 nM) was 10 times stronger than that of DRV (IC<sub>50</sub>=100 nM). The former findings suggest that KU-241 has a potential to be available as microbicide.

KU-241 blocked the replication of HIV-1 with IC<sub>50</sub> values of attomolar to subnanomolar concentrations, extremely high genetic barrier, and favorable CNS-penetration capability. Using the crystal structural analysis, we identified that two fluorine atoms of KU-241 leads to very favorable F···H interactions and highly polarizing halogen bond interactions with amino acids of HIV-1 protease (PR). In recent study, we designed and identified two KU-241 derivatives, GRL-001 and -003, which had the fluorine atom and showed the anti-HIV-1 activity comparable to KU-241 against HIV-1<sup>WT</sup>. Furthermore, we also identified the novel PI, GRL-10413, which was expected to exert the favorable CNS penetration. As the results of the crystal structural analysis, it was cleared that the halogen bonds were important roles for the strong binding between these compounds and PR. To analyze the brain penetration of anti-HIV agents, we compared the mean plasma raltegravir (RAL) concentrations, the mean CSF RAL concentrations and the mean RAL CSF-to-plasma ratio at 10 min and 30 min after intravenous dosing of 50mg/kg RAL in wild-type rats with those in MDR1 knockout rats. The results showed that the mean CSF RAL concentrations and the mean RAL CSF-to-plasma ratio in MDR1 knockout rats were 1.56 to 4.46 times higher and 1.87 to 3.89 times higher than those in wild-type rats. The high concentration of CSF RAL in the MDR1 knockout rats might be caused from decreasing the P-gp expression level, which was important for the blood-brain barrier (BBB).

Presently available combination antiretroviral therapy (cART) for HIV-1 infection and AIDS potently suppresses the replication of HIV-1 and significantly extends the life expectancy of HIV-1-infected individuals. However, cART does not benefit those with progressively impairing cognition such as HIV-associated neurocognitive disorders (HAND). Previously, Oka's group made the neuropsychological battery, which was standardized in Japan. In this year, we identified the HAND patients from 729 HIV-1 infected patients at 17 hospitals in Japan using the standardized neuropsychological battery. As a result, the prevalence of HAND in Japan was 26%.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2件、国際誌 9件)

《研究開発代表者: 満屋》

1. Ghosh AK, Rao KV, Nyalapatla PR, Osswald HL, Martyr CD, Aoki M, Hayashi H, Agniswamy J, Wang YF, Bulut H, Das D, Weber IT, and Mitsuya H. Design and Development of Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors with a Crownlike Oxotricyclic Core as the P2-Ligand To Combat Multidrug-Resistant HIV Variants. *J Med Chem.* (in press), DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00172.
2. Higashi-Kuwata N, Ogata-Aoki H, Hattori S, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Kawamura T, Ihn H, Kobayashi H, Okada S and Mitsuya H. Early phase dynamics of traceable mCherry fluorescent protein-carrying HIV-1 infection in human peripheral blood mononuclear cells-transplanted NOD/SCID/Jak3<sup>-/-</sup> mice. *Antiviral Res.* 2017 (in press) DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.03.027
3. Ghosh AK, Brindisi M, Nyalapatla PR, Takayama J, Ella-Menye JR, Yashchuk S, Agniswamy J, Wang YF, Bulut H, Okada S and Mitsuya H. Design of novel HIV-1 protease complex. *Bioorg Med Chem.* 2017 (in press) DOI: 10.1016/j.bmc.2017.4005
4. 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)
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.

《研究開発分担者: 川村》

1. Aoki R, Kawamura T, Goshima F, Ogawa Y, Nakae S, Moriishi K, Nakao A, Shimada S. The Alarmin IL-33 Derived from HSV-2-Infected Keratinocytes Triggers Mast Cell-Mediated Antiviral Innate Immunity. *J Invest Dermatol.* 2016, 136(6):1290-2
2. 川村龍吉,ランゲルハンス細胞 -マクロファージか樹状細胞か?-, *医学のあゆみ*, 2016, 259(5), p436-440

《研究開発分担者: 宮川》

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

《研究代表者: 満屋》

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. 前田賢次、高松悠樹、向後悟、服部真一郎、鎌田伸好、林宏典、Debananda Das、満屋裕明. 逆転写酵素阻害剤 EFdA(MK-8591)に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. 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. Maeda K, and Mitsuya H. Progress in the therapy for HIV/AIDS: development of molecular-targeting approach for antiretroviral drugs. 2nd Kumamoto IRCMS International Symposium and 17th Kumamoto AIDS Seminar. Oct 31-Nov 2, 2016, Kumamoto, Japan. (口頭・国内)
4. 前田賢次、高松悠樹、向後悟、服部真一郎、鎌田伸好、林宏典、松田幸樹、Debananda Das、Stefan G. Sarafianos、満屋裕明. 新規の逆転写酵素阻害剤 EFdA(MK-8591)に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. 白馬シンポジウム in 山梨. 2016/10/7-8, 山梨. (口頭・国内)
5. Maeda K, Takamatsu Y, Kohgo S, Das D, Hattori S, Hayashi H, Stefan G. Sarafianos SG, and Mitsuya H. Development of novel nucleoside reverse transcriptase inhibitors active against 4'-ethynyl -2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA/MK-8591)-resistant HIV-1s. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Sep 6-9, 2016. Hyogo, Japan. (ポスター・国内)
6. 前田賢次、高松悠樹、向後悟、服部真一郎、鎌田伸好、林宏典、Debananda Das、満屋裕明. 新規の逆転写酵素阻害剤 EFdA(MK-8591)に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. 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)
7. 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 活性を発揮する機序の解析. 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)
8. 林 宏典, 青木 学, Debananda Das, 鎌田 伸好 1, 青木 宏美, 服部 真一郎, 高松 悠樹, Yedidi Ravikiran, 長谷川 和也, Arun K Ghosh and 満屋 裕明. 前例を見ないほど強力な抗 HIV 活性を示す KU-241 の作用機序の解析. 白馬シンポジウム in 山梨. 2016/10/7-8, 山梨. (口頭・国内)
9. Hayashi H., Aoki M., Hattori S., Higashi-Kuwata N., Yedidi RS., Ogata-Aoki H., Das D., Hasegawa K., Ghosh AK. and Mitsuya H., Mechanism of unprecedentedly potent activity of KU-241 against various HIV-1 variants, 第 15 回あわじしま感染症・免疫フォーラム, 2016/09/06-09, 兵庫, 日本 (口頭・国内)
10. 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)
11. 林 宏典, 青木 学, Debananda Das, 服部 真一郎, 高松 悠樹, Yedidi Ravikiran, 長谷川 和

- 也, Arun K Ghosh, 満屋 裕明. KU-241 が前例を見ない程強力な抗 HIV 作用を發揮するメカニズムの解析. 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)
12. 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)
  13. 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. 新規抗 HIV 薬候補化合物 KU-241 の in vitro 遺伝毒性・体内動態・脳組織内濃度. 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)
  14. 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)
  15. 服部 真一郎, 青木 学, 鎌田 伸好, 林 宏典, 青木 宏美, Arun K. Ghosh, 満屋 裕明. 前例を見ない程強力な抗 HIV 活性を有する新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤、KU-241. 白馬シンポジウム in 山梨. 2016/10/7-8, 山梨. (ポスター・国内)
  16. 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. (ポスター・国内)
  17. 服部 真一郎, 青木 学, 鎌田 伸好, 林 宏典, 青木 宏美, 前田 賢次, Arun K. Ghosh, 満屋 裕明. 極めて強力な抗 HIV 活性を有する新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤、KU-241. 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)
  18. 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 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)
  19. 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)
  20. 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  
《研究開発分担者: 川村》
1. Novel strategies for the prevention of HIV transmission, 口頭, Kawamura T, Asia-Pacific Combined Dermatology Research Conference, 2016/8/26, 国外 (Noosa, Queensland, Australia)
  2. 小川陽一, 川村龍吉, 瀧永博之, 島田眞路, 満屋裕明. HIV 感染ランゲルハンス細胞における効果的な PrEP、PEP の検討. 白馬シンポジウム in 小淵沢, 2016/10/8, 国内
  3. 松澤高光. 小川陽一, 川村龍吉, 島田眞路. HIV 感染ランゲルハンス細胞の HIV 特異的 CD8 陽性 T 細胞誘導能、および制御性 T 細胞誘導能の検討. 白馬シンポジウム in 小淵沢, 2016/10/8, 国内
  4. 粘膜・皮膚を介した HIV 感染メカニズムとその予防について, 川村龍吉, 香川県 STI 研究会, 2016/11/11, 国内  
《研究開発分担者: 宮川》
1. 宮川寿一. 熊大病院の Regimen 選択 (初回及び変更)、シンポジウム 15 : 治療の手引き. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016 年、鹿児島 (口頭・国内)

2. 宮川寿一、田上直美、中田浩智、松岡雅雄. ART 施行中に腎性糖尿を来した HIV 感染症例の検討. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016 年、鹿児島（ポスター・国内）
3. 緒方积、高木雅敏、宮川寿一、松下修三、松岡雅雄. HAND が疑われた患者に神経心理学検査を活用した一事例 — 心理臨床家としての役割 — 第 2 報. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会、2016 年、鹿児島（ポスター・国内）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

《研究開発代表者: 満屋》

1. 時代の証言者, 満屋裕明, 読売新聞, 2016/10/29-2016/12/6 (全 27 回)
2. 世界初のエイズ治療薬はこうしてできた～成功と失敗を乗り越えて～, 満屋裕明, AMED 臨床研究フォーラム, 2017/1/28, 国内
3. 話の肖像画, 満屋裕明, 産経新聞, 2017/3/20-2017/3/24 (全 5 回)

《研究開発分担者: 川村》

1. AIDS 関連皮膚病変と新たな HIV 感染予防戦略, 川村龍吉, エイズ講演会(山梨県立中央病院)、2016/10/14, 国内

《研究開発分担者: 宮川》

無し

(4) 特許出願

《研究開発代表者 満屋》

該当無し

《研究開発分担者 川村》

該当無し

《研究開発分担者 宮川》

該当無し

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) エイズ対策実用化研究事業  
(英語) Research Program on HIV/AIDS

研究開発課題名： (日本語) 多剤耐性 HIV 変異株に強力で高い CNS 透過性を有する新規抗 HIV 薬の  
開発と実用化  
(英語) Research and development of novel anti-HIV agents potent against  
multi-drug-resistant HIV variants with high CNS penetration

研究開発担当者 (日本語) 研究所 難治性ウイルス感染症研究部 上級研究員 鍬田伸好  
所属 役職 氏名： (英語) Nobuyo Kuwata, Senior researcher, Department of Refractory Viral  
Infection, Research Institute, National Center for Global Health  
and Medicine

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) エイズ関連認知症患者の同定と新規抗 HIV 薬の脳内移行に関する研究  
開発課題名： (英語) Study for selection of patients with HIV-associated neurocognitive  
disorders and brain penetration of novel anti-HIV agents

研究開発分担者 (日本語) エイズ治療・研究開発センター センター長 岡 慎一  
所属 役職 氏名： (英語) Shinichi Oka, Director of AIDS Clinical Center, National Center for  
Global Health and Medicine

分担研究 (日本語) KU-241 及び新規化合物の作用機序解析  
開発課題名： (英語) Elucidation of the mechanism of novel HIV protease inhibitors

研究開発分担者 (日本語) 研究所 難治性ウイルス感染症研究部 研究員 林宏典  
所属 役職 氏名： (英語) Hironori Hayashi, Researcher, Department of Refractory Viral Infection,  
Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：熊本大学 医学部附属病院 満屋裕明 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 12件）

1. Tanuma J, Lee KH, Haneuse S, Matsumoto S, Dung NT, Dung NTH, Cuong DD, Thuy PTT, Kinh NV, Oka S. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections and Mortality during Antiretroviral Therapy in a Cohort of Adult HIV-Infected Individuals in Hanoi 2007-2014. *PLOS One*. 2016, 11, e015078.
2. Kobayashi T, Nishijima T, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. High mortality of disseminated non-tuberculous mycobacterial infection in HIV-infected patients in the antiretroviral therapy era. *PLOS One*. 2016, 11, e0151682.
3. Tsuchiya K, Hayashida T, Hamada A, Oka S, Gatanaga H. High peak level of plasma raltegravir concentration in patients with ABCB1 and ABCG2 genetic variants. *J AIDS*. 2016, 72, 11-14.
4. Kinai E, Kato S, Hosokawa S, Tanaka M, Nakanishi M, Sadatsuki M, Tanuma J, Gatanaga H, Yano T, Kikuchi Y, Hanh MTH, Loan NT, Lam NV, Ha DQ, Kinh NV, Tien NV, Liem NT, Oka S. High plasma concentration of zidovudine (AZT) is not parallel with intracellular concentration of AZT-triphosphate in infants during prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *J AIDS*. 2016, 72, 246-53.
5. Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H. Urinary  $\beta 2$  microglobulin can predict TDF-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate TDF-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016, 30, 1563-71.
6. Ghosh AK, Osswald HL, Glauning K, Agniswamy J, Wang YF, Hayashi H, Aoki M, Weber IT, 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*. 2016, 59, 6826-37.
7. Yanagawa Y, Nagata N, Watanabe K, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Akiyama J, Uemura N, Oka S. Increases in *Entamoeba histolytica*-antibody-positive rates in HIV-infected and non-infected patients in Japan: A 10-year hospital-based study of 3514 patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2016, 95, 604-9.
8. Hayashida T, Hachiya A, Ode H, Nishijima T, Tsuchiya K, Sugiura W, Takiguchi M, Oka S, Gatanaga H. Rilpivirine resistance mutation E138K in HIV-1 reverse transcriptase predisposed by prevalent polymorphic mutations. *J Antimicrob Chemther*. 2016, 71, 2760-6.
9. Tsuboi M, Nishijima T, Yashiro S, Teruya K, Kikuchi Y, Katai N, Oka S, Gatanaga H. Prognosis of ocular syphilis in patients infected with HIV in the antiretroviral therapy era. *Sex Transm Infect*. 2016, 92, 605-10.
10. Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S. Underestimated Amoebic Appendicitis among HIV-1-infected Individuals in Japan. *J Clin Microbiol*. 2016, 55, 313-20.
11. Higashi-Kuwata N, Ogata-Aoki H, Hattori SI, Hayashi H, Danish M, Aoki M, Shiotsu C, Kawamura T, Ihn H, Kobayashi H, Okada S, Mitsuya H. Early phase dynamics of traceable

mCherry fluorescent protein-carrying HIV-1 infection in human peripheral blood mononuclear cells-transplanted NOD/SCID/Jak3<sup>-/-</sup> mice. 2017, doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.027.

12. 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. 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. 2017, doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00172.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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。(口頭) 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. 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/13, 国内.
2. 前例を見ない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。(口頭) 服部真一郎, 青木学, 鋏田伸好, 青木宏美, 林宏典, Arun K Ghosh, 前田賢次, 満屋裕明. 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/13, 国内.
3. 新規抗 HIV 薬候補化合物 KU-241 の in vitro 遺伝毒性・体内動態・脳組織内濃度。(口頭) 鋏田伸好, 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. 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/14, 国内.
4. KU-241 の前例を見ない程強力な抗 HIV 作用発揮のメカニズムの解析。(口頭) 林宏典, 青木学, Debananda Das, 服部真一郎, 高松悠樹, Yedidi Ravikiran, 長谷川和也, Arun K Ghosh, 満屋裕明. 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/14, 国内.
5. 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。(口頭) 尾又一実, 菊池嘉, 岡慎一, 満屋裕明. 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/14, 国内.
6. 新規の逆転写酵素阻害剤 EFdA (MK-8591) に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発。(口頭) 前田賢次, 高松悠樹, 向後悟, 服部真一郎, 鋏田伸好, 林宏典, Debananda Das, 満屋裕明. 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/14, 国内.
7. HIV 患者におけるラルテグラビル血中濃度と薬物トランスポータの遺伝子多型についての検討。(口頭) 土屋亮人, 林田庸総, 濱田哲暢, 菊池嘉, 岡慎一, 湯永博之, 第 26 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会, 2016/5/14, 国内.
8. HIV 感染者末梢血 DNA のメチル化変動を指標とした HIV 悪性リンパ腫早期診断の可能性。(口頭) 松永章弘, 岡雅子, 柳川泰昭, 梅野富輝, 今留健一, 湯永博之, 岡慎一, 萩原将太郎, 石坂幸人, 志村まり. 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/7, 国内.
9. 日本における HIV 関連神経認知障害 (HAND) の有病率および関連因子 (J-HAND 研究結果報告)。(口頭) 木内英, 小松賢亮, 菊池嘉, 中尾綾, 谷口俊文, 坂本麻衣子, 岡慎一, J-HAND study group. 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/7, 国内.
10. 新規の逆転写酵素阻害剤 EFdA (MK-8591) に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発。(口頭) 前田賢次, 高松悠樹, 向後悟, 服部真一郎, 鋏田伸好, 林宏典, 松田幸樹, Debananda Das, Stefan G. Sarafianos, 満屋裕明. 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
11. 前例を見ないほど強力な抗 HIV 活性を示す KU-241 の作用機序の解析。(口頭) 林宏典, 青木学, Debananda Das, 服部真一郎, 鋏田伸好, 高松悠樹, Yedidi Ravikiran, 長谷川和也, Arun K

- Ghosh, 満屋裕明. 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
12. HIV 患者におけるドルテグラビル血中濃度と薬物トランスポータの遺伝子多型についての検討, (ポスター) 土屋亮人, 林田庸総, 濱田哲暢, 菊池嘉, 岡慎一, 湯永博之, 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
  13. HIV 感染者の消化管組織から検出される HHV (human herpes virus) に関する検討, (ポスター) 津田千鶴, 城谷茜, 永田尚義, 岡原昂輝, 島田高幸, 林田庸総, 土屋亮人, 湯永博之, 菊池嘉, 岡慎一, 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
  14. 次世代シーケンサーを用いた HIV/HCV 重複感染患者の HCV のフルゲノム配列の決定, (ポスター) 石田裕樹, 上村悠, 土屋亮人, 菊池嘉, 湯永博之, 岡慎一, 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
  15. 前例を見ない程強力な抗 HIV 活性を有する新規 HIV プロテアーゼ阻害剤、KU-241. (ポスター) 服部真一郎, 青木学, 鎌田伸好, 林宏典, 青木宏美, Arun K Ghosh, 満屋裕明. 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
  16. 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. (ポスター) 尾又一実, 菊池嘉, 岡慎一, 満屋裕明. 第 18 回白馬シンポジウム in 山梨, 2016/10/8, 国内.
  17. 次世代シーケンサーを用いた HCV のフルゲノム配列の決定, (ポスター) 石田裕樹, 上村悠, 土屋亮人, 菊池嘉, 湯永博之, 岡慎一, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/24, 国内.
  18. HIV 感染者の消化管組織から検出される HHV (human herpes virus) に関する検討, (ポスター) 城谷茜, 津田千鶴, 永田尚義, 岡原昂輝, 島田高幸, 林田庸総, 土屋亮人, 湯永博之, 菊池嘉, 岡慎一, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/24, 国内.
  19. HIV 患者におけるドルテグラビル血中濃度と薬物トランスポータの遺伝子多型についての検討, (口頭) 土屋亮人, 林田庸総, 濱田哲暢, 菊池嘉, 岡慎一, 湯永博之, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.
  20. モンゴルにおける HIV-1 の分子疫学的研究 (口頭), 林田庸総, 金山奈緒美, Setsen Zayasaikhan, Davaalkham Jagdagsuren, 土屋亮人, 湯永博之, 岡慎一, 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.
  21. KU-241 が前例を見ない程強力な抗 HIV 作用を発揮する機序の解析. (口頭) 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, 満屋裕明. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.
  22. 逆転写酵素阻害剤 EFdA (MK-8591) に対する薬剤耐性機序の構造学的解析と耐性株に有効な新規薬剤の設計・開発. (口頭) 前田賢次, 高松悠樹, 向後悟, 服部真一郎, 鎌田伸好, 林宏典, Debananda Das, 満屋裕明. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.
  23. 極めて強力な抗 HIV 活性を有する新規 HIV-1 プロテアーゼ阻害剤、KU-241. (口頭) 服部真一郎, 青木学, 鎌田伸好, 林宏典, 青木宏美, Arun K Ghosh, 前田賢次, 満屋裕明. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.
  24. 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. (口頭) 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. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.
  25. 網羅的 Env 標的阻害剤ライブラリーの構築-1. (口頭) 原田恵嘉, 野村渉, 鳴海哲夫, 横山勝, 前田賢次, 林宏典, 萩原香澄, 石田有佑, 引地優太, 佐藤裕徳, 玉村啓和, 俣野哲朗, 吉村和久. 第

30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/26, 国内.

26. 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. (ポスター) 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. 第 30 回日本エイズ学会学術集会・総会, 2016/11/24-26, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願  
なし