

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 元秀

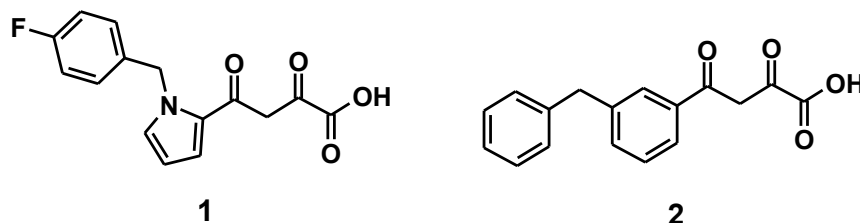
後天性免疫不全症候群（AIDS）は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染により、免疫力が低下することで発症する。HIVにはHIV-1とHIV-2の2種類のタイプがあり、世界的に拡散しているのはHIV-1である。HIVの生活環において、ウイルス由来の3つの酵素（逆転写酵素、プロテアーゼおよびインテグラーゼ）が重要な役割を果たしており、このうちインテグラーゼは、ウイルスDNAをヒトDNAに挿入する反応を触媒している。これらの酵素を標的とした抗HIV薬の開発が世界中で精力的に行われた結果、逆転写酵素およびプロテアーゼについては、阻害剤が複数上市され、HIV感染者の生命予後は劇的に改善した。しかしその一方で、抗HIV薬の長期間にわたる服薬により、耐性ウイルスが出現するという新たな問題が生じてきた。このような状況の中、上市薬が創製されていなかったインテグラーゼ阻害剤への注目が高まっていた。

以上の背景のもと佐藤は、医薬品としてのHIV-1インテグラーゼ阻害剤の創製を目的として研究を行い、強力なインテグラーゼ阻害活性、抗HIV活性を示す化合物（JTK-303）を見いだすことに成功した。その後、JTK-303（一般名elvitegravir）は、2012年に抗HIV薬として上市されるに至った。

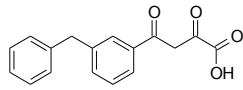
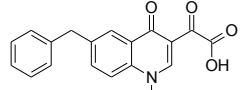
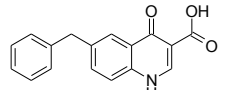
本論文は、他に類を見ない独創性の高いリード化合物の創出からJTK-303に至る構造活性相関研究（SAR）、およびSAR化合物群の合成を中心に論述し、さらに、JTK-303の薬理、薬物動態プロファイルについても論述している。

リード化合物の創出

まず佐藤は、オリジナリティのあるリード化合物を創出することから研究を着手した。研究の開始時点で、ジケトカルボン酸化合物**1**、**2**がインテグラーゼ阻害活性、抗HIV活性を示すことが報告されていた。



1、**2**は酵素の活性中心に作用し、ジケトカルボン酸が、2つのMg²⁺イオンに配位することで阻害活性を示すと考えられていたため、佐藤は当初、ジケトカルボン酸のバイオアイソスターとして**3**をデザイン・合成したが、インテグラーゼ阻害活性（IC₅₀値）を示さなかった。しかしその一方で、モノケトカルボン酸化合物**4**が阻害活性を示すことを見いだした。

compound	Inhibition of Strand Transfer	Antiviral Activity	Cytotoxicity
	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
2 	50	440	> 30000
3 	> 100000	> 30000	> 30000
4 	1630	> 30000	> 30000

4の阻害活性は2と比べると約1/30であり、佐藤はこの活性差を、化合物と2つのMg²⁺イオンとの配位力の差として考察した。その頃、インテグラーゼ阻害剤は、毒性の問題により開発が難航していたが、佐藤は毒性についても、配位力の強さに起因すると考え、配位力が弱いと考えられる4をリードとした。当時、活性発現にはジケトカルボン酸様構造が必須であると考えられていたが、佐藤は毒性を克服するため、敢えて報告例が無かったモノケトカルボン酸化合物を選択した。その着想が、本研究の成功につながる重要なポイントであったと考えられる。

リード化合物から JTK-303 (elvitegravir) の創製

佐藤は、目的とする阻害剤の創製に向けて、4の各部位について構造活性相関研究を進め、その後、高活性を示した構造を組み合わせる最適化を行う方針で研究を進めた。

まず、4のベンジル基についてベンゼン環の置換基の検討を行い、オルト位ではクロロ基、フルオロ基、またメタ位ではクロロ基の導入により、IC₅₀値が向上することを見だし、さらにそれらを組み合わせた5において、大幅にIC₅₀値が向上することを見いだした。

次に、キノロン環1位に置換基の導入を行い、低級アルキル基が導入できること、ヒドロキシエチル基が活性の向上に大きく寄与することを見だし、強力な活性を示す6に至った。

続いて、キノロン骨格の置換基の検討を行い、7位にメトキシ基の導入が活性の向上に大きく寄与することを見だし、7に至った。

7位の検討と並行して、佐藤は1位についてさらに検討を行った。具体的には、ヒドロキシエチル基と低級アルキル基の相加効果を意図し、窒素原子のα位に(S)-イソプロピル基を導入することで、抗HIV活性(EC₅₀値)が10⁻⁹Mオーダーを示す8を見いだした。

最後に、高活性を示した各部位を組み合わせる最適化を実施し、最終的に9(JTK-303)を創製することに成功した。

	compound	Inhibition of Strand Transfer	Antiviral Activity	Cytotoxicity
		IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
4		1630	> 30000	> 30000
5		70	3400	12600
6		21	100	> 6000
7		12	60	4200
8		8.2	7.5	14000
9 (JTK-303)		7.2	0.9	4000

以下に示すように JTK-303 は、医薬品候補として好ましいプロファイルの化合物であると結論付けられ、臨床試験に進んだ結果、高い有効性、安全性が証明され、2012年に抗 HIV 薬として上市されるに至った。

- *In vitro* において、インテグラーゼの strand transfer 反応を選択的に阻害し、野生株のみならず各種サブタイプの臨床分離株、薬剤耐性の臨床分離株に対しても、幅広く強力な抗 HIV 活性を示した。
- バイオアベイラビリティはラットで 34%、イヌで 30%であった。
- ラット、イヌの慢性毒性試験をはじめ、各種毒性試験において問題となる毒性所見は認められなかった。

以上のように佐藤は、当時インテグラーゼ阻害剤が抱えていた毒性の問題を克服するため、報告例が皆無あったモノケトカルボン酸化合物を敢えてリードとして選択し、緻密に構造活性相関研究を進めていくことで、高活性かつ毒性を回避した化合物に導き、抗 HIV 薬の創製に成功した。

これらの業績は、創薬化学に大きく貢献するものであり、博士（薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。