



Figure 2. Superimpositions of low-energy structures of FC131 and **37a** (A) or **37c** (B). The FC131 structure is depicted in green, and the **37a** or **37c** structure is depicted in purple.

Conclusion

A set of (*L*-Arg-*L*-D-Nal)-type EADIs were synthesized from a single substrate of γ,δ -*cis*- γ,δ -epimino (*E*)- α,β -enoate by combination of MSA-mediated aziridinyl ring-opening reactions and *anti*- S_N2' reactions with organozinc-copper reagents that were prepared from 2-naphthylmethylZnBr and CuCN. Organozinc-copper-mediated α -alkylation reactions are thought to be useful for construction of several side chains at the α -position of EADIs, as organocopper-mediated α -alkylation reactions that have been generally used. Next, EADIs and RADIs of Arg-Nal and Nal-Gly, including the above EADIs, were synthesized and inserted into cyclic pentapeptides, FC131 analogues, to disclose biological importance of each amide bond. The present results will be useful for the development of nonpeptide CXCR4 antagonists derived from FC131. It is also noteworthy that EADI units were introduced into cyclic pentapeptides without any significant conformational changes in the pentagonal backbone structures, except for those of substituted (*E*)-alkene units, suggesting that the planar nature of (*E*)-alkene units caused the conformational maintenance of the backbones excluding the olefinic moiety. SA-MD analysis showed that the parent peptide (FC131) and the EADI-introduced pseudopeptides (**37a** and **37c**) have nearly equal distances between any two β -carbons in all of the side chains. It suggests that these compounds maintain similar dispositions of pharmacophores and that the biological differences between these compounds are derived from the (*E*)-alkene/amide bond units. As such, EADIs become useful tools for investigation of biological contributions of amide bonds.

Experimental Section

General. Melting points are uncorrected. ^1H NMR spectra were recorded using a JEOL EX-270, a JEOL AL-400, or a Bruker AM 600 spectrometer at 270, 400, or 600 MHz ^1H frequency in CDCl_3 , respectively. Chemical shifts are reported in parts per million downfield from internal tetramethylsilane. Nominal (LRMS) and exact mass (HRMS) spectra were recorded on a JEOL JMS-01SG-2 or JMS-HX/HX 110A mass spectrometer. Ion-spray (IS)-mass spectrum was obtained with a Sciex API III triple quadrupole mass spectrometer (Toronto,

Canada). Optical rotations were measured in CHCl_3 or H_2O with a JASCO DIP-360 digital polarimeter (Tokyo, Japan) or a Horiba high-sensitive polarimeter SEPA-200 (Kyoto, Japan). For flash column chromatography, silica gel 60 H (silica gel for thin-layer chromatography, Merck) and Wakogel C-200 (silica gel for column chromatography) were employed. HPLC solvents were H_2O and MeCN, both containing 0.1% (v/v) TFA. For analytical HPLC, a Cosmosil 5C18-AR column (4.6 mm \times 250 mm, Nacalai Tesque Inc., Kyoto, Japan) was eluted with a linear gradient of MeCN at a flow rate of 1 mL/min on a Waters model 600 (Nihon Millipore, Ltd., Tokyo, Japan). Preparative HPLC was performed on a Waters Delta Prep 4000 equipped with a Cosmosil 5C18-AR column (20 mm \times 250 mm, Nacalai Tesque Inc.) using an isocratic mode of MeCN at a flow rate of 15 mL/min.

Boc-Arg(Mts)-OMe, 5. To a stirred solution of Boc-Arg(Mts)-OH (10.0 g, 21.9 mmol) in DMF (50 mL) at 4 $^\circ\text{C}$ were added potassium bicarbonate (4.39 g, 43.8 mmol) and methyl iodide (2.73 mL, 43.8 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 10 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, and the extract was washed successively with saturated citric acid, brine, saturated aqueous NaHCO_3 , and brine and dried over MgSO_4 . Concentration under reduced pressure gave 10.4 g (21.8 mmol, 100%) of methyl ester **5** as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -4.25 (c 0.47, CHCl_3). ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s, *tert*-Bu), 1.61 (2H, br m, CH_2), 1.78 (2H, br m, CH_2), 2.59 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.66 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.22 (2H, br m, CH_2), 3.73 (3H, s, OMe), 4.21-4.28 (1H, m, CH), 5.23 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, NH), 6.14 (3H, br, guanidino), 6.89 (2H, s, ArH). *m/z* (FAB-LRMS): 471 (MH^+), 415, 371, 289 (base peak), 119. Found (FAB-HRMS): 471.2268. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}_4\text{S}$ (MH^+): 471.2277.

***N*-tert-Butoxy-[2(*S*)-hydroxy-1(*S*)-3-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]propyl]but-3-enyl]formamide, 6.** To a stirred solution of Boc-Arg(Mts)-OMe, **5** (5.0 g, 10.6 mmol), in toluene/ CH_2Cl_2 (1:1 (v/v) 100 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H in toluene (1.0 M, 32 mL, 32 mmol) at -50 $^\circ\text{C}$ under argon, and the mixture was stirred at -78 $^\circ\text{C}$ for 2 h. To the solution, was added dropwise a vinyl Grignard ($\text{CH}_2=\text{CHMgCl}$) reagent in THF (13 mL, 32 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$, and the mixture was stirred for 6 h with a gradual warming to 0 $^\circ\text{C}$. The reaction was quenched with saturated aqueous citric acid at -78 $^\circ\text{C}$, and organic solvents were concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, and the extract was washed successively with saturated aqueous citric acid, satu-

rated aqueous NaHCO₃, and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by flash column chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (2:1) gave a *threo*-allyl alcohol **6** and an *erythro*-allyl alcohol (2*R* isomer of **6**) (12:1), in order of elution (**6**, 1.5 g, 30% yield from **5**).

Compound **6**: colorless oil. $[\alpha]_D^{25}$ -15.74 (c 0.63, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s, *tert*-Bu), 1.57 (2H, br m, 2-CH₂), 1.70 (2H, br m, 1-CH₂), 2.26 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.66 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.24 (2H, br m, 3-CH₂), 3.55 (1H, br, 1-H), 4.08 (1H, br, 2-H), 4.97 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, NH), 5.18 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CHH=), 5.28 (1H, d, *J* = 17.3 Hz, CHH=), 5.77–5.89 (1H, m, CH=), 6.20 (3H, br, guanidino), 6.89 (2H, s, ArH) (ISMS): 469.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 469.2490. Calcd for C₂₂H₃₇O₆N₄S (MH⁺): 469.2485.

Compound 2*R* isomer of **6**: colorless oil. $[\alpha]_D^{25}$ -4.57 (c 2.84, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.41 (9H, s, *tert*-Bu), 1.48 (2H, br m, 2-CH₂), 1.64 (2H, br m, 1-CH₂), 2.30 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.63 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.15 (2H, br m, 3-CH₂), 3.63 (1H, br, 1-H), 4.18 (1H, br, 2-H), 5.12 (1H, br, NH), 5.24 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CHH=), 5.32 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, CHH=), 5.74–5.85 (1H, m, CH=), 6.32 (3H, br, guanidino), 6.95 (2H, s, ArH) (ISMS): 469.5 (MH⁺).

[2(*S*)-Hydroxy-1(*S*)-[3-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]propyl]but-3-enyl]-(2-nitrophenyl)sulfonyl]amine, **7**. To a mixture of allyl alcohol (**4**) (4.2 g, 9.0 mmol) and anisole (0.97 mL, 9.0 mmol) at 0 °C was added 4 M HCl/dioxane (100 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. To a stirred solution of the residue in CHCl₃ (20 mL) at 0 °C were added 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (2.38 g, 10.8 mmol), triethylamine (Et₃N) (5 mL), and pyridine (20 mL), and the mixture was allowed to warm to room temperature, stirred at this temperature for 12 h, and extracted with CHCl₃. The extract was washed with saturated aqueous citric acid, saturated aqueous NaHCO₃, and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (18:1) gave 3.2 g (5.8 mmol, 65% from **6**) of **7** as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -57.79 (c 1.83, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.61 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.27 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.64 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.15 (2H, br m, 3-CH₂), 3.50 (1H, br, 1-H), 3.72–3.78 (1H, m, 2-H), 4.72 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, CHH=), 5.07 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, CHH=), 5.42–5.48 (1H, m, CH=), 5.90 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, NH), 6.26 (3H, br, guanidino), 6.90 (2H, s, ArH), 7.65–7.69 (2H, m, ArH), 7.78–7.82 (1H, m, ArH), 8.04–8.08 (1H, m, ArH) (ISMS): 554.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 554.1735. Calcd for C₂₃H₃₂O₇N₅S₂ (MH⁺): 554.1743.

3(*S*)-[3-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]propyl]-1-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-2(*R*)-vinylaziridine, **8**. To a stirred solution of allyl alcohol (**7**) (3.1 g, 5.6 mmol) in dry THF (30 mL) at 0 °C were added triphenylphosphine (1.6 g, 6.2 mmol) and diethyl azodicarboxylate (2.4 mL of a 40% solution in toluene, 6.2 mmol), and the reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min. The mixture was concentrated under reduced pressure and purified by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (2:1) to give 2.8 g (5.2 mmol, 93% yield from **7**) of aziridine **8** as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -10.45 (c 2.20, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.26 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.65 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.02 (1H, br, 2-H), 3.15 (2H, br m, 3-CH₂), 3.46 (1H, br, 3-H), 5.29 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, CHH=), 5.42 (1H, d, *J* = 17.0 Hz, CHH=), 5.45–5.53 (1H, m, CH=), 6.41 (3H, br, guanidino), 6.88 (2H, s, ArH), 7.45–7.50 (2H, m, ArH), 7.54–7.75 (2H, m, ArH) (ISMS): 536.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 536.1630. Calcd for C₂₃H₃₀O₆N₅S₂ (MH⁺): 536.1638.

Phenylmethyl 3-3(*S*)-[3-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]propyl]-2(*R*)-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-2-aziridinyl]prop-2-enoate, **9**. To a solution of aziridine **8** (1.2 g, 2.2 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) was bubbled O₂ gas at -78 °C until a blue color persisted. To the above solution was added Me₂S (1.7 mL, 22 mmol), and the mixture was stirred for 30 min and then dried over MgSO₄.

Concentration under reduced pressure gave an oily residue of a crude aldehyde, which was used immediately in the next step without further purification. To a stirred suspension of LiCl (230 mg, 5.4 mmol) in MeCN (5 mL) under argon, were added (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Bn (1.5 mL, 5.4 mmol) and (Pr)₂NEt (DIPEA) (0.94 mL, 5.4 mmol) at 0 °C. After 20 min, the above aldehyde in MeCN (15 mL) was added to the mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at this temperature for 8 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was extracted with EtOAc. The extract was washed successively with saturated aqueous citric acid and H₂O and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (40:1) gave the title compound **9** (1.0 g, 1.5 mmol, 67% yield from **8**) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -10.1 (c 1.49, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.63 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.17 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.64 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.20 (2H, br m, 3-CH₂), 3.22 (1H, br, 2-H), 3.61 (1H, br, 3-H), 5.15 (2H, s, CH₂), 6.18 (1H, dd, *J* = 15.7, 0.8 Hz, CH=), 6.22 (3H, br, guanidino), 6.66 (1H, dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, CH=), 6.88 (2H, s, ArH), 7.34 (5H, s, ArH), 7.56–7.60 (1H, m, ArH), 7.71–7.79 (2H, m, ArH), 8.13–8.17 (1H, m, ArH) (ISMS): 670.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 670.2019. Calcd for C₃₁H₃₆O₈N₅S₂ (MH⁺): 670.2005.

Phenylmethyl 8-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]-5(*S*)-[[2-nitrophenyl)sulfonyl]amino]-2(*R*)-(naphthylmethyl)oct-3-enoate [N₅-1-Arg-(Mts)-ψ[(*E*)-CH=CH]-L-Nal-OBn], **10**. To a stirred solution of CuCN (219 mg, 2.45 mmol) and LiCl (207 mg, 4.89 mmol) in dry THF (3.0 mL) under argon at -78 °C, was added dropwise 0.5 M (2-naphthylmethyl)zincbromide in THF solution (4.9 mL, 2.45 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C for 10 min. A solution of enoate **9** (273 mg, 0.408 mmol) in dry THF (9.0 mL) was added dropwise to the above mixture at -78 °C with stirring, and the stirring was continued for 30 min followed by quenching with 10 mL of a 1:1 saturated aqueous NH₄Cl/28% NH₄OH solution. The mixture was extracted with Et₂O, and the extract was washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave an oily residue, which was purified by chromatography over silica gel with *n*-hexane/EtOAc (1:2) to yield 273 mg (0.337 mmol, 83% yield from **9**) of compound **10** as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25}$ -80.9 (c 0.61, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (2H, br m, 2-CH₂), 1.55 (2H, br m, 1-CH₂), 2.04 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.26 (6H, s, Ar-*o*-Me), 2.97 (2H, br, CH₂), 2.98 (2H, br m, 3-CH₂), 3.20–3.25 (1H, m, 2-H), 3.90 (1H, br, 5-H), 4.93 (2H, s, CH₂), 5.24 (1H, dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, CH=), 5.50 (1H, dd, *J* = 15.4, 8.4 Hz, CH=), 5.67 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, NH), 5.95 (3H, br, guanidino), 6.89 (2H, s, ArH), 7.05–7.28 (7H, m, ArH), 7.42–7.77 (9H, m, ArH), 7.96–8.00 (1H, m, ArH) (ISMS): 814.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 812.2803. Calcd for C₄₂H₄₆O₈N₅S₂ (MH⁺): 812.2788.

Phenylmethyl 5(*S*)-(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-8-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]-2(*R*)-(2-naphthylmethyl)oct-3-enoate [Fmoc-L-Arg(Mts)-ψ[(*E*)-CH=CH]-L-Nal-OBn], **11**. To a stirred solution of enoate **10** (81 mg, 0.10 mmol) in DMSO/MeCN (1:49, 5 mL), were added thiophenol (31 μL, 0.3 mmol) and K₂CO₃ (55 mg, 0.4 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred at 50 °C for 1 h. The solution was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, washed with brine, and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave an oily residue, which was dissolved in THF/H₂O (1:1, 50 mL). Fmoc-OSu (33 mg, 0.1 mmol) and Et₃N (27 μL, 0.19 mmol) were added to the above solution at 0 °C. After being stirred for 6 h, the mixture was acidified with 0.1 M HCl and then extracted with EtOAc. The extract was washed with 0.1 M HCl and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with *n*-hexane/EtOAc (1:2) gave the title compound **11** (60 mg, 70.9 μmol, 71% yield from **10**) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{25}$ -11.2 (c 0.63, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.18 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.63 (6H, s,

Ar-o-Me), 2.94 (2H, br, CH₂), 3.19 (2H, br m, 3-CH₂), 3.38 (1H, br, 2-H), 3.96 (1H, br, 5-H), 4.12 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, ArH), 4.35 (2H, t, *J* = 5.94 Hz, CH₂), 4.82 (1H, br, NH), 5.01 (2H, s, CH₂), 5.24 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.7 Hz, CH=), 5.64 (1H, dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, CH=), 6.16 (3H, br, guanidino), 6.81 (2H, s, ArH), 7.08–7.28 (8H, m, ArH), 7.33–7.42 (4H, m, ArH), 7.42–7.54 (3H, m, ArH), 7.64–7.74 (5H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 850.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 849.3664. Calcd for C₅₁H₅₃O₆N₄S₂ (MH⁺): 849.3686.

5(S)-[(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-8-[[imino-[(2, 4, 6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]-2(R)-(2-naphthylmethyl)oct-3-enoic Acid [Fmoc-L-Arg-(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-L-Nal-OH], 12. The enoate 11 (30 mg, 0.037 mmol) was dissolved in TFA (10 mL), and thioanisole (500 μL), *m*-cresol (200 μL), and 1,2-ethanedithiol (100 μL) were added to the solution at 0 °C, and the mixture was stirred for 12 h at room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with EtOAc. The extract was washed with brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with *n*-hexane/EtOAc (1:4) gave the title compound 12 (28 mg, 0.036 mmol, 98% yield from 11) as a colorless oil.

[α]_D²⁵ -15.2 (c 0.07, CHCl₃). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.20 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.62 (6H, s, Ar-*o*-Me), 2.86 (2H, br, CH₂), 3.05 (2H, br m, 3-CH₂), 3.49 (1H, br, 2-H), 3.68 (1H, br, 5-H), 4.10 (1H, br, ArH), 4.20–4.26 (2H, m, CH₂), 4.93 (1H, br, CH=), 5.34 (1H, br, CH=), 5.38 (1H, br, NH), 5.95 (3H, br, guanidino), 6.84 (2H, s, ArH), 7.20–7.41 (7H, m, ArH), 7.48–7.57 (3H, m, ArH), 7.65–7.77 (5H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 760.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 759.3228. Calcd for C₄₄H₄₇O₆N₄S₂ (MH⁺): 759.3216.

Phenylmethyl 8-[[imino][(2, 4, 6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]-5(S)-[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino]-2(S)-(naphthylmethyl)oct-3-enoate [Ns-L-Arg(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-D-Nal-OBn], 14. To a stirred solution of enoate 9 (500 mg, 0.75 mmol) in CHCl₃ (5 mL) was added dropwise MSA (435 μL, 6.7 mmol) at room temperature with stirring, and the stirring was continued for 20 min. The mixture was extracted with EtOAc, and the extract was washed successively with aqueous 5% citric acid, water, aqueous 5% NaHCO₃, and water and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave an oily residue of the crude mesylate 13, which was used directly in the following step without further purification. To a stirred slurry of CuCN (269 mg, 3.0 mmol) in dry THF (5 mL) under argon at -78 °C was added dropwise (2-naphthylmethyl)zincbromide in THF solution (6.0 mL, 3.0 mmol), and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min followed by addition of BF₃·Et₂O (369 μL, 3.0 mmol) at -78 °C and then stirred at -78 °C for 15 min. To the mixture at -78 °C with stirring was added by syringe a solution of the crude mesylate 13 in THF (10 mL), and the stirring was continued at -78 °C for 1 h followed by quenching with saturated aqueous NH₄Cl and aqueous 28% NH₄OH (1:1) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and extracted with Et₂O. The extract was washed with H₂O, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography over silica gel with *n*-hexane/EtOAc (1:2) to give 408 mg (0.50 mmol, 67% from 9) of protected EADI 14 as a yellow oil. [α]_D²⁵ -41.7 (c 0.60, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.25 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.66 (6H, s, Ar-*o*-Me), 2.86 (2H, br m, 3-CH₂), 2.98–3.06 (2H, m, CH₂), 3.15–3.23 (1H, m, 2-H), 3.78–3.88 (1H, m, 5-H), 4.98 (2H, s, CH₂), 5.09 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.0 Hz, CH=), 5.49 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.2 Hz, CH=), 5.57 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, NH), 6.09 (3H, br, guanidino), 6.89 (2H, s, ArH), 7.10–7.26 (7H, m, ArH), 7.37–7.76 (9H, m, ArH), 7.95–7.98 (1H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 814.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 812.2775. Calcd for C₄₂H₄₆O₈N₅S₂ (MH⁺): 812.2788.

Phenylmethyl 5(S)-[(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-8-[[imino][(2, 4, 6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]-2(S)-(2-naphthylmethyl)oct-3-enoate [Fmoc-L-Arg(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-D-Nal-OBn], 15. By use of a procedure identical with that described for the preparation

of 11 from 10, the enoate 14 (30 mg, 37 μmol) was converted into 28 mg (36 μmol, 98% yield from 14) of the title compound 15 as a colorless oil.

[α]_D²⁵ -1.6 (c 0.61, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.14–1.30 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.17 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.62 (6H, s, Ar-*o*-Me), 2.91 (2H, br m, 3-CH₂), 3.15–3.23 (2H, m, CH₂), 3.40 (1H, br, 2-H), 3.95 (1H, br, 5-H), 4.11 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, ArH), 4.33 (2H, d, *J* = 5.7 Hz, CH₂), 4.85 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, NH), 5.00 (2H, s, CH₂), 5.25 (1H, dd, *J* = 16.7, 6.8 Hz, CH=), 5.61 (1H, dd, *J* = 14.3, 7.6 Hz, CH=), 6.13 (3H, br, guanidino), 6.81 (2H, s, ArH), 7.09–7.27 (8H, m, ArH), 7.32–7.45 (4H, m, ArH), 7.46–7.56 (3H, m, ArH), 7.64–7.73 (5H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 850.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 849.3698. Calcd for C₅₁H₅₃O₆N₄S₂ (MH⁺): 849.3686.

5(S)-[(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-8-[[imino-[(2, 4, 6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]-2(S)-(2-naphthylmethyl)oct-3-enoic Acid [Fmoc-L-Arg-(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-D-Nal-OH], 16. By use of a procedure identical with that described for the preparation of 12 from 11, the enoate 15 (153 mg, 0.19 mmol) was converted into 144 mg (0.19 mmol, 99% yield from 15) of the title compound 16 as a colorless oil.

[α]_D²⁵ 10.8 (c 0.19, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (4H, br m, 1, 2-CH₂), 2.17 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.70 (6H, s, Ar-*o*-Me), 2.90 (2H, br m, 3-CH₂), 3.07 (2H, m, CH₂), 3.29 (1H, br, 2-H), 3.67 (1H, br, 5-H), 4.06 (1H, t, *J* = 8.2 Hz, ArH), 4.28 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, CH₂), 5.12 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, NH), 5.26 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.8 Hz, CH=), 5.59 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz, CH=), 6.19 (3H, br, guanidino), 6.80 (2H, s, ArH), 7.18–7.40 (7H, m, ArH), 7.46–7.54 (3H, m, ArH), 7.59–7.70 (5H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 760.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 759.3201. Calcd for C₄₄H₄₇O₆N₄S₂ (MH⁺): 759.3216.

H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-Nal-Gly-NHNHCO-Wang Resin. *p*-Nitrophenyl carbonate Wang resin 33 (Calbiochem-Novabiochem Japan, Ltd., Tokyo, Japan, 0.93 mmol/g, 323 mg, 0.3 mmol) was treated with NH₂NH₂·H₂O (146 μL, 3.0 mmol) in DMF (3 mL) at room temperature for 2 h to give a hydrazide linker 34. Protected peptide-resins were manually constructed by Fmoc-based solid-phase peptide synthesis. ^tBu for Tyr and Mts or Pbf for Arg were employed for side-chain protection. Fmoc deprotection was achieved by 20% piperidine in DMF (1 min × 2 and 15 min × 1). Fmoc-amino acids including EADIs or RADIs were condensed to free amino groups by treatment with 3 equiv of reagents (Fmoc-amino acid, *N,N'*-diisopropylcarbodiimide (DIPCDI) and HOBt·H₂O) in DMF for 1.5 h.

cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-ψ[(E)-CH=CH]-Nal-Gly)-2TFA (37a). The protected 37a (resin) (34 mg, 0.025 mmol) was treated with TFA (0.5 mL) in CHCl₃ (4.5 mL) at room temperature for 2 h, and the mixture was filtered. Concentration of the filtrate under reduced pressure gave a crude hydrazide (H-D-Tyr-Arg(Pbf)-Arg(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-Nal-Gly-NHNH₂) as a colorless powder. To a stirred solution of the hydrazide in DMF (1 mL) were added a solution of 4 M HCl in DMF (16.6 μL, 75 μmol) and isoamyl nitrite (40 μL, 0.20 mmol) at -30 °C. After being stirred at -10 °C for 20 min, the mixture was diluted with precooled DMF (50 mL). To the above solution was added DIPEA (191 μL, 1.1 mmol) at -30 °C, and the mixture was stirred for 48 h at -20 °C. Concentration under reduced pressure gave a yellow oil (crude cyclo(-D-Tyr-Arg(Pbf)-Arg(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-Nal-Gly)). To the protected cyclic peptide were added *m*-cresol (0.4 mL, 3.6 mmol), 1,2-ethanedithiol (160 μL, 1.9 mmol), thioanisole (1.0 mL, 8.5 mmol), TFA (10 mL), and bromotrimethylsilane (1.2 mL, 9.1 mmol) at 0 °C, and the stirring was continued at room temperature for 12 h. Concentration under reduced pressure and purification by preparative HPLC gave the cyclic pseudo-peptide 37a (8.5 mg, 36% yield from protected 37a resin) as a freeze-dried powder.

[α]_D²⁷ -53.3 (c 0.24, H₂O). *t*_R = 28.6 min (linear gradient of MeCN in H₂O, 10 to 40% over 30 min). *m/z* (ISMS): 714.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 713.3879. Calcd for C₃₇H₄₉O₅N₁₀ (MH⁺): 713.3887.

cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-ψ[(E)-CH=CH]-D-Nal-Gly)-2TFA (37f). By use of a procedure identical with that described

for the preparation of **37a**, the protected **37f** (34 mg, 0.025 mmol) was converted into 9.8 mg (10.5 μ mol, 42%) of the title compound **37f**, as a freeze-dried powder.

$[\alpha]_D^{25}$ -32.0 (c 0.13, H₂O). t_R = 28.9 min (linear gradient of MeCN in H₂O, 10 to 40% over 30 min). m/z (ISMS): 714.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 713.3903. Calcd for C₂₇H₃₅O₆N₁₀ (MH⁺): 713.3887.

(tert-Butoxy)-N-[2(R,S)-hydroxy-1(S)-(2-naphthylmethyl)but-3-enyl]formamide, 20. To a stirred solution of Boc-Nal-OMe **19** (4.0 g, 12.2 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H in toluene (1.0 M, 24.4 mL, 24.4 mmol) at -78 °C under argon, and the mixture was stirred at -78 °C for 2 h. To the solution was added dropwise a vinyl Grignard (CH₂=CHMgCl) reagent in THF (12.6 mL, 36.6 mmol) at -78 °C, and the mixture was stirred for 6 h with warming to 0 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous citric acid at -78 °C, and organic solvents were concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, and the extract was washed successively with saturated aqueous citric acid, saturated aqueous NaHCO₃, and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (3:1) gave a mixture of *threo*- and *erythro*-allyl alcohols **20** (1.4 g, 35% yield from **19**) as a colorless oil. The mixture of diastereoisomer was used in the following step without further purification.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.24–1.36 (9H, br, *tert*-Bu), 2.90–2.94 (1H, br, 2-H), 3.00–3.03 (2H, br, CH₂), 3.86–3.94 (1H, br, 1-H), 4.95–5.01 (1H, br, NH), 5.13–5.17 (1H, m, CHH=), 5.22–5.29 (1H, m, CHH=), 5.82–5.94 (1H, m, CH=), 7.38–7.43 (3H, m, ArH), 7.68–7.80 (4H, m, ArH). m/z (ISMS): 328.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 328.1921. Calcd for C₂₀H₂₆O₃N (MH⁺): 328.1913.

1(S)-[1-[(tert-Butoxy)carbonylamino]-2-(naphthyl)ethyl]prop-2(R,S)-enyl Acetate, 21. To a stirred solution of allyl alcohol **20** (8.5 g, 26.0 mmol) in CHCl₃ (10 mL), were added acetic anhydride (11.0 mL, 117 mmol) and pyridine (18.9 mL, 234 mmol) at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, and the extract was washed with aqueous 5% NaHCO₃, aqueous 1 M HCl, and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (2:1) gave acetates **21** (5.7 g, 59% yield from **20**) as a colorless oil.

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.29–1.37 (9H, br, *tert*-Bu), 2.06–2.08 (3H, br, Me), 2.80–2.84 (1H, br, 2-H), 2.89–2.95 (2H, br, CH₂), 4.14–4.20 (1H, br, 1-H), 4.74–4.78 (1H, br, NH), 5.20–5.24 (1H, br m, CHH=), 5.25–5.30 (1H, br m, CHH=), 5.74–5.80 (1H, m, CH=), 7.30–7.42 (3H, m, ArH), 7.60–7.76 (4H, m, ArH). m/z (ISMS): 370.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 370.2016. Calcd for C₂₂H₂₈O₄N (MH⁺): 370.2018.

tert-Butyl 4(R,S)-Acetoxy-5(S)-[(tert-butoxy)carbonylamino]-6-(2-naphthyl)hex-2-enoate, 22. To a solution of acetate **21** (5.7 g, 15.4 mmol) in CH₂Cl₂ (40 mL) was bubbled O₃ gas at -78 °C until a blue color persisted. To the above solution, was added Me₂S (11 mL, 154 mmol), and the mixture was stirred for 30 min. The mixture was dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave an oily residue of a crude aldehyde, which was used immediately in the next step without further purification. To a stirred suspension of LiCl (1.57 g, 37 mmol) in MeCN (10 mL) under argon were added (EtO)₂P(O)CH₂CO₂t-Bu (8.7 mL, 37 mmol) and DIPEA (6.4 mL, 37 mmol) at 0 °C. After 20 min, the above aldehyde in MeCN (20 mL) was added to the above mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at this temperature for 8 h. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was extracted with EtOAc. The extract was washed successively with saturated aqueous citric acid and H₂O and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (1:2) gave enoates **22** (2.1 g, 29% yield from **21**) as a white amorphous semisolid.

Found: C, 68.97; H, 7.60; N, 2.92. C₂₇H₃₅O₆N Calcd: C, 69.06; H, 7.51; N, 2.98. ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ : 1.34–1.38 (9H, br, *tert*-Bu), 1.43–1.47 (9H, br, *tert*-Bu), 2.13–2.17 (3H, br, Me), 2.91–2.99 (2H, br, CH₂), 4.22–4.32 (1H, br, 5-H), 4.71–4.77 (1H, br, 4-H), 5.42–5.46 (1H, br, NH), 5.79–5.99 (1H, m, CH=), 6.70–6.83 (1H, m, CH=), 7.43–7.49 (3H, m, ArH), 7.77–7.82 (4H, m, Ar). m/z (FAB-LRMS): 468 [(M-H)⁻], 305, 199, 153, 151, and 46 (base peak). Found (FAB-HRMS): 468.2375. Calcd for C₂₇H₃₄O₆N [(M-H)⁻]: 468.2386.

tert-Butyl 5(S)-[(tert-Butoxy)carbonylamino]-6-(2-naphthyl)hex-3-enoate (Boc-L-Nal=Gly-O^tBu), 23. To a stirred slurry of Sm (900 mg, 6.0 mmol) in dry THF (20 mL) under argon at room temperature was added a solution of CH₂Cl₂ (322 μ L, 4.0 mmol) in dry THF (20 mL), and the slurry was stirred at room temperature for 2 h until a dark green color persisted. To a stirred solution of enoate **22** (600 mg, 1.3 mmol) in dry THF (16 mL) in the other vessel were added *tert*-BuOH (8 mL, excess) and the above SmI₂ solution (38 mL, 3.8 mmol) under argon at room temperature, and the mixture was stirred for 1 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl (10 mL) at 4 °C, and the mixture was extracted with Et₂O (20 mL). The extract was washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (1:4) gave the enoate **23** (530 mg, 95% yield from **22**) as white crystals.

Mp: 80–82 °C (from *n*-hexane). Found: C, 73.17; H, 8.17; N, 3.39. C₂₅H₃₃O₄N Calcd: C, 72.96; H, 8.08; N, 3.40. $[\alpha]_D^{25}$ 11.00 (c 1.09, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.37 (9H, s, *tert*-Bu), 1.41 (9H, s, *tert*-Bu), 2.93 (2H, d, J = 6.4 Hz, 6-CH₂), 2.98 (2H, d, J = 6.8 Hz, 2-CH₂), 4.48–4.59 (1H, br, NH), 5.43 (1H, t, J = 11.2 Hz, 5-H), 5.55 (1H, dd, J = 15.6, 5.6 Hz, CH=), 5.61–5.69 (1H, br, CH=), 7.31–7.46 (3H, m, ArH), 7.60–7.62 (1H, br, ArH), 7.74–7.78 (3H, m, ArH). m/z (ISMS): 412.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 412.2491. Calcd for C₂₅H₃₃O₄N (MH⁺): 412.5418.

5(S)-[(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-6-(2-naphthyl)hex-3-enoic Acid (Fmoc-L-Nal=Gly-OH), 24. The enoate **23** (1.79 g, 4.35 mmol) was dissolved in TFA (30 mL), anisole (472 μ L, 4.35 mmol) was added to the solution at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in THF and H₂O (1:1 (v/v) 20 mL). To the stirred solution were added Fmoc-OSu (1.47 g, 4.35 mmol) and Et₃N (10 mL, 71.7 mmol) at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 8 h. The mixture was acidified with aqueous 1 M HCl and was extracted with EtOAc. The extract was washed with aqueous 0.1 M HCl and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (3:1) gave the enoic acid **24** (1.61 g, 78% yield from **23**) as white crystals.

Mp: 134–136 °C (from *n*-hexane). $[\alpha]_D^{25}$ -2.75 (c 0.73, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.96 (2H, br, 6-CH₂), 3.03 (2H, br, 2-CH₂), 4.14 (1H, t, J = 6.6 Hz, ArH), 4.32 (1H, dd, J = 14.9, 7.2 Hz, CH=), 4.38 (1H, m, CH=) 4.54 (1H, d, J = 7.6 Hz, CH₂), 4.81 (1H, br, 5-H), 5.62 (1H, br, NH), 7.18–7.28 (2H, m, ArH), 7.30–7.52 (5H, m, ArH), 7.57–7.63 (2H, m, ArH), 7.70–7.79 (6H, m, ArH). m/z (ISMS): 478.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 478.2016. Calcd for C₃₁H₂₈O₄N (MH⁺): 478.2018.

H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Nal- ψ [(E)-CH=CH]-Gly-NHNHCO-Wang Resin. On the hydrazide resin, were coupled successively Fmoc-D-Tyr(O^tBu)-OH, Fmoc-Nal- ψ [(E)-CH=CH]-Gly-OH, and Fmoc-Arg(Pbf)-OH by use of the procedure identical with that described for the preparation of H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Mts)- ψ [(E)-CH=CH]-Nal-Gly-NHNHCO-Wang resin to afford the protected **37c** resin.

cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-Nal- ψ [(E)-CH=CH]-D-TFA (37c). By use of a procedure identical with that described for the preparation of **37a**, the protected **37c** resin (173 mg, 0.13 mmol) was converted into 7.0 mg (7.4 μ mol, 5.9%) of the title compound **37c**, as a freeze-dried powder.

$[\alpha]_D^{21}$ -43.1 (c 0.33, H₂O). t_R = 24.3 min (linear gradient of MeCN in H₂O, 10 to 40% over 30 min). m/z (ISMS): 713.0

(MH⁺). Found (FAB-HRMS): 713.3911. Calcd for C₃₇H₄₉O₅N₁₀ (MH⁺): 713.3887.

tert-Butyl 2(S)-[[2(S)-[(tert-butoxy)carbonylamino]-5-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]pentyl]amino]-3-(2-naphthyl) Propanoate [Boc-L-Arg(Mts)-ψ[CH₂-NH]-L-Nal-O^tBu], 26. To a stirred solution of 25 (5.0 g, 10 mmol) in toluene/CH₂Cl₂ (1:1 (v/v), 50 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H in toluene (1.0 M, 60 mL, 60 mmol) at -50 °C under argon, and the mixture was stirred for 4 h at -78 °C. The reaction was quenched with saturated aqueous citric acid at -78 °C, and the organic solvents were concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, and the extract was washed successively with saturated aqueous citric acid and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave a crude aldehyde (Boc-Arg(Mts)-H), which was used in the following step without further purification. To the stirred solution of Boc-Arg(Mts)-H in ClCH₂CH₂Cl/DMF (1:6 (v/v), 100 mL), were added H-L-Nal-O^tBu (5.4 g, 20 mmol) and AcOH (1.1 mL, 20 mmol) at 4 °C and stirred for 10 min. NaBH(OAc)₃ (6.4 g, 30 mmol) was added to the above mixture at 4 °C and stirred for 8 h with warming to room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was extracted with CHCl₃. The extract was washed with aqueous 5% NaHCO₃ and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave an oily residue, which was purified by chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (39:1) to yield 3.4 g (4.9 mmol, 49% yield from 25) of compound 26 as a yellow oil.

[α]_D²³ 4.08 (c 1.96, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (9H, s, *tert*-Bu), 1.32 (9H, s, *tert*-Bu), 1.55 (2H, br m, 4-CH₂), 1.74 (2H, br m, 3-CH₂), 2.25 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.67 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.08 (2H, br m, 5-CH₂), 3.20 (2H, br, 3-CH₂), 3.34 (2H, br, 1-CH₂), 3.62 (1H, br, 2-H), 3.82 (1H, br, 3.99 (1H, br, NH), 5.95 (1H, br, NH), 6.61 (3H, br, guanidino), 6.87 (2H, s, Ar-*m*-H), 7.36–7.44 (3H, m, ArH), 7.67–7.75 (4H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 697.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 696.3812. Calcd for C₃₇H₅₄O₅N₅S (MH⁺): 696.3795.

tert-Butyl 2(S)-[N-[2(S)-[(tert-butoxy)carbonylamino]-5-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]pentyl](phenylmethoxy)carbonylamino]-3-(2-naphthyl)propanoate [Boc-Arg(Mts)-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Nal-O^tBu], 27. To a stirred solution of propanoate 26 (1.4 g, 2.0 mmol) in DMF (100 mL) at 4 °C, were added Cbz-Cl (0.69 g, 4.0 mmol) and Et₃N (560 μL, 4.0 mmol) and stirred at room temperature for 8 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with EtOAc. The extract was washed with saturated aqueous citric acid, saturated aqueous NaHCO₃, and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (1:1) gave the title compound 27 (1.6 g, 77% yield from 26) as a yellow oil.

[α]_D²³ -36.44 (c 0.67, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (9H, s, *tert*-Bu), 1.42 (9H, s, *tert*-Bu), 1.47 (2H, s, 4-CH₂), 1.64 (2H, br, 3-CH₂), 2.42 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.65 (6H, s, Ar-*o*-Me), 2.98 (2H, br, 5-CH₂), 3.27 (2H, br, 3-CH₂), 3.31 (2H, br, 1-CH₂), 3.40 (1H, br, 2-H), 4.24 (1H, br, 2-H), 5.08 (2H, s, CH₂), 5.90 (1H, br, NH), 6.13 (3H, br, guanidino), 6.86 (2H, s, Ar-*m*-H), 7.26 (5H, s, ArH), 7.31–7.46 (3H, m, ArH), 7.54–7.75 (4H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 831.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 830.4153. Calcd for C₄₅H₆₀O₅N₅S (MH⁺): 830.4163.

2(S)-[N-[2(S)-[(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-5-[[imino[(2,4,6-trimethylphenyl)sulfonyl]amino]methyl]amino]pentyl](phenylmethoxy)carbonylamino]-3-(2-naphthyl)propanoic Acid [Fmoc-Arg(Mts)-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Nal-OH], 28. The propanoate 27 (1.3 g, 1.57 mmol) was dissolved in TFA (30 mL), anisole (170 μL, 1.57 mmol) was added to the solution at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in THF and H₂O (1:1 (v/v) 100 mL). To the stirred solution were added Fmoc-OSu (530 mg, 1.57 mmol) and Et₃N (10 mL, 71.7 mmol) at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 8 h. The mixture

was acidified with aqueous 1 M HCl and extracted with EtOAc. The extract was washed with aqueous 0.1 M HCl and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (4:1) gave the propanoic acid 28 (1.39 g, 99% yield from 27) as white crystals.

Mp: 156–158 °C (from *n*-hexane). [α]_D²⁴ -8.17 (c 1.96, CHCl₃). ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ: 1.85 (2H, br, 4-CH₂), 1.93 (2H, br, 3-CH₂), 2.11 (3H, s, Ar-*p*-Me), 2.47 (6H, s, Ar-*o*-Me), 3.03 (2H, br, 5-CH₂), 3.22 (2H, br, 3-H), 3.37 (2H, br, 1-CH₂), 4.08 (1H, br, ArH), 4.15 (2H, br, CH₂), 4.30 (1H, br, 2-H), 5.16 (1H, br, NH), 6.36 (3H, br, guanidino), 6.83 (2H, s, Ar-*m*-H) 7.25 (5H, s, ArH), 7.29–7.40 (6H, m, ArH), 7.50–7.83 (9H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 897.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 896.3693. Calcd for C₅₁H₅₄O₅N₅S (MH⁺): 896.3710.

H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Mts)-ψ[CH₂-NH]-Nal-Gly-NHNHCO-Wang Resin. On the hydrazide resin were coupled successively Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Arg-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Nal-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, and Fmoc-D-Tyr(O^tBu)-OH by use of a procedure identical with that described for the preparation of H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Mts)-ψ[(*E*)-CH=CH]-Nal-Gly-NHNHCO-Wang resin to afford the protected 37b resin.

cyclo(D-Tyr-Arg-Arg-ψ[CH₂-NH]-Nal-Gly)-3TFA (37b). By use of a procedure identical with that described for the preparation of 37a, the protected 37b (200 mg, 0.15 mmol) was converted into 0.6 mg (0.57 μmol, 0.86%) of the title compound 37b, as a freeze-dried powder.

[α]_D²¹ -22.6 (c 0.27, H₂O). *t*_R = 19.3 min (linear gradient of MeCN in H₂O, 10 to 40% over 30 min). *m/z* (ISMS): 717.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 716.4016. Calcd for C₃₅H₄₉O₅N₁₁ (MH⁺): 716.3996.

tert-Butyl 2(S)-[[2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-(2-naphthyl)propyl]amino]acetate [Boc-L-Nal-ψ[CH₂-NH]-Gly-O^tBu], 30. To a stirred solution of Boc-Nal-NMe(OMe) 29 (5.5 g, 15 mmol) in toluene/CH₂Cl₂ (1:1 (v/v) 50 mL) was added dropwise a solution of DIBAL-H in toluene (1.0 M, 62 mL, 62 mmol) at -78 °C under argon, and the mixture was stirred at -78 °C for 4 h. The reaction was quenched with saturated aqueous citric acid at -78 °C, and organic solvents were concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with EtOAc, and the extract was washed successively with saturated aqueous citric acid and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave a crude aldehyde (Boc-Nal-H), which was used in the following step without further purification. To the stirred solution of Boc-Nal-H in ClCH₂CH₂Cl/DMF (1:6 (v/v), 200 mL), was added H-Gly-O^tBu-AcOH (5.8 g, 31 mmol) at 4 °C and stirred for 10 min. NaBH(OAc)₃ (9.8 g, 46 mmol) was added to the above mixture at 4 °C and stirred for 8 h with warming to room temperature. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was extracted with CHCl₃. The extract was washed with aqueous 5% NaHCO₃ and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure gave an oily residue, which was purified by chromatography over silica gel with CHCl₃ to yield 3.2 g (7.7 mmol, 50% yield from 29) of compound 30 as a yellow oil.

[α]_D²⁰ -0.67 (c 4.47, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.38 (9H, s, *tert*-Bu), 1.47 (9H, s, *tert*-Bu), 2.87 (2H, br, CH₂), 3.02 (2H, br, 3-CH₂), 3.85–3.94 (2H, m, 1-CH₂), 4.09–4.21 (1H, m, 2-H), 5.44 (1H, br, NH), 6.45 (1H, br, NH), 7.29–7.36 (2H, m, Ar-H), 7.41–7.48 (2H, m, ArH), 7.60–7.62 (1H, m, ArH), 7.72–7.83 (2H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 415.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 415.2594. Calcd for C₂₄H₃₅O₄N₂ (MH⁺): 415.2597.

tert-Butyl 2(S)-[N-[2-[(tert-butoxy)carbonylamino]-3-(2-naphthyl)propyl](phenylmethoxy)carbonylamino]acetate [Boc-L-Nal-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Gly-O^tBu], 31. To a stirred solution of acetate 30 (5.0 g, 12.1 mmol) in DMF (100 mL) at 4 °C were added Cbz-Cl (20.6 g, 121 mmol) and DIPEA (21.7 mL, 121 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 8 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with EtOAc. The solution was washed with saturated aqueous citric acid, saturated aqueous NaHCO₃, and brine and dried over MgSO₄. Concentration under

reduced pressure followed by chromatography over silica gel with EtOAc/*n*-hexane (1:2) gave the title compound **31** (4.0 g, 60% yield from **30**) as white crystals.

Mp: 107–109 °C (from *n*-hexane). Found: C, 70.01; H, 7.42 N, 4.98. Calcd for C₃₂H₄₀O₆N₂: C, 70.05; H, 7.35; N, 5.11. $[\alpha]_D^{25}$ –14.73 (c 0.48, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.34 (9H, s, *tert*-Bu), 1.35 (9H, s, *tert*-Bu), 2.94 (2H, br, CH₂), 3.37 (2H, br, 3-CH₂), 3.88 (2H, m, 1-CH₂), 4.05 (1H, m, 2-H), 4.94 (1H, br, NH), 5.13 (2H, s, CH₂), 7.28–7.33 (5H, br, ArH), 7.35–7.47 (3H, m, ArH), 7.74–7.81 (4H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 549.5 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 549.2953. Calcd for C₃₂H₄₁O₆N₂ (MH⁺): 549.2965.

2(S)-[N-[2-[(Fluoren-9-ylmethoxy)carbonylamino]-3-(2-naphthyl)propyl](phenylmethoxy)carbonylamino]-acetic Acid [Fmoc-L-Nal-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Gly-OH], **32.** The acetate **31** (4.0 g, 7.29 mmol) was dissolved in TFA (30 mL), anisole (792 μL, 7.29 mmol) was added to the solution at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was concentrated under reduced pressure and dissolved in THF and H₂O (1:1 (v/v) 100 mL). To the stirred solution, were added Fmoc-OSu (2.46 g, 7.29 mmol) and Et₃N (10 mL, 71.7 mmol) at 4 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 8 h. The mixture was acidified with aqueous 1 M HCl and was extracted with EtOAc. The extract was washed with aqueous 0.1 M HCl and brine and dried over MgSO₄. Concentration under reduced pressure followed by chromatography over silica gel with CHCl₃/MeOH (39:1) gave the title compound **32** (4.20 g, 94% yield from **31**) as a yellow oil.

$[\alpha]_D^{25}$ –5.01 (c 4.79, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.99 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, 3-CH₂), 3.41 (2H, s, CH₂), 4.00 (2H, br, 1-CH₂), 4.08 (1H, t, *J* = 6.6 Hz, Ar-H), 4.24 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, 2-H), 4.27 (2H, br, CH₂), 5.05 (2H, s, CH₂), 5.53 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, NH), 7.18 (5H, s, Ar-H) 7.30–7.50 (8H, m, ArH), 7.61–7.73 (7H, m, ArH). *m/z* (ISMS): 615.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 615.2509. Calcd for C₃₈H₃₅O₆N₂ (MH⁺): 615.2495.

H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Pbf)-Nal-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Gly-NHNHCO-Wang Resin. On the hydrazide resin, were coupled successively Fmoc-D-Tyr(O^tBu)-OH, Fmoc-Nal-ψ[CH₂-N(Cbz)]-Gly-OH, and Fmoc-Arg(Pbf)-OH by use of a procedure identical with that described for the preparation of H-D-Tyr(O^tBu)-Arg(Pbf)-Arg(Mts)-ψ[(E)-CH=CH]-Nal-Gly-NHNHCO-Wang resin to afford the protected **37d** resin.

cyclo(-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-ψ[CH₂-NH]-Gly)-3TFA (37d). By use of a procedure identical with that described for the preparation of **37a**, the protected **37d** (173 mg, 0.13 mmol) was converted into 7.0 mg (7.4 μmol, 5.9%) of the title compound **37d**, as a freeze-dried powder.

$[\alpha]_D^{19}$ –58.0 (c 0.69, H₂O). *t_R* = 21.0 min (linear gradient of MeCN in H₂O, 10 to 40% over 30 min). *m/z* (ISMS): 717.0 (MH⁺). Found (FAB-HRMS): 716.4003. Calcd for C₃₆H₄₉O₅N₁₁ (MH⁺): 716.3996.

Cell Culture. Human T-cell lines, MT-4, and MOLT-4 cells were grown in RPMI 1640 medium containing 10% heat-inactivated fetal calf serum, 100 IU/mL penicillin, and 100 μg/mL streptomycin.

Virus. A strain of X4-HIV-1, HIV-1_{MB}, was used for the anti-HIV assay. This virus was obtained from the culture supernatant of HIV-1 persistently infected MOLT-4/HIV-1_{MB} cells and stored at –80 °C until used.

Anti-HIV-1 Assay. Anti-HIV-1 activity was determined based on the protection against HIV-1-induced cytopathogenicity in MT-4 cells. Various concentrations of test compounds were added to HIV-1-infected MT-4 cells at a multiplicity of infection (MOI) of 0.01 and placed in wells of a flat-bottomed microtiter tray (1.5 × 10⁴ cells/well). After 5 days incubation at 37 °C in a CO₂ incubator, the number of viable cells was determined using the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) method (EC₅₀).⁴⁸ Cytotoxicity of compounds was determined based on the viability of mock-infected cells using the MTT method (CC₅₀). 3'-Azido-3'-dideoxythymidine (AZT) was tested as a control.

[¹²⁵I]-SDF-1 Binding and Displacement. Stable CHO cell transfectants expressing CXCR4 variants were prepared as described previously.⁴⁹ CHO transfectants were harvested by treatment with trypsin/EDTA, allowed to recover in complete growth medium (MEM-α, 100 μg/mL penicillin, 100 μg/mL streptomycin, 0.25 μg/mL amphotericin B, 10% (v/v) for 4–5 h, and then washed in cold binding buffer (PBS containing 2 mg/mL BSA). For ligand binding, the cells were resuspended in binding buffer at 1 × 10⁷ cells/mL, and 100 μL aliquots were incubated with 0.1 nM of [¹²⁵I]-SDF-1 (PerkinElmer Life Sciences) for 2 h on ice under constant agitation. Free and bound radioactivities were separated by centrifugation of the cells through an oil cushion, and bound radioactivity was measured with a gamma counter (Cobra, Packard, Downers Grove, IL). Inhibitory activity of FC131 analogues was determined based on the inhibition of [¹²⁵I]-SDF-1-binding to CXCR4 transfectants (IC₅₀).

NMR Spectroscopy (37a and 37c). The peptide sample was dissolved in DMSO-*d*₆ at a concentration of 5 mM. ¹H NMR spectra of the peptides were recorded at 300 K. The assignments of the proton resonances were achieved by use of ¹H–¹H COSY spectra. ³*J*(H^N, H^α) coupling constants were measured from one-dimensional spectra. The mixing time for the nuclear Overhauser spectroscopy (NOESY) experiments was set at 400 ms. NOESY spectra were composed of 512 real points in the F2 dimension and 256 real points, which were zero-filled to 256 points in the F1 dimension, with 144 scans per t1 increment. The cross-peak intensities were evaluated by relative buildup rates of the cross peaks. Temperature dependence of the chemical shifts of all of the amide bonds was investigated in **37a** and **37c**. The only temperature coefficient for the NH of Arg⁵ was small, but NOE was not observed between the D-Tyr³ C^αH and the Arg⁵ NH in both **37a** and **37c**. Thus, no hydrogen bond restraints were used in the simulated annealing calculations.

Calculation of Structures. The structure calculations were performed on a Silicon Graphics Origin 2000 workstation with the NMR refine program within the Insight II/Discover package using the consistent valence force field (CVFF).⁵¹ Pseudoatoms were defined for the methylene protons of Nal¹, D-Tyr³, Arg⁴, and Arg⁵, prochiralities of which were not identified by ¹H NMR data. The restraints, in which the Gly² α-methylene participated, were defined for the separate protons without definition of the prochiralities. The dihedral φ angle constraints were calculated based on the Karplus equation: ³*J*(H^N, H^α) = 6.7 cos²(θ – 60°) – 1.3 cos(θ – 60°) + 1.5.⁵² Lower and upper angle errors were set to 15°. The NOESY spectrum with a mixing time of 400 ms was used for the estimation of the distance restraints between protons. The NOE intensities were classified into three categories (strong, medium, and weak) based on the number of contour lines in the cross peaks to define the upper-limit distance restraints (2.7, 3.5, and 5.0 Å, respectively). The upper-limit restraints were increased by 1.0 Å for the involved pseudoatoms. Lower bounds between nonbonded atoms were set to their van der Waals radii (1.8 Å). These distance and dihedral angle restraints were included with force constants of 25–100 kcal/mol·Å² and 25–100 kcal/mol·rad², respectively. The 50 initial structures generated by the NMR refine program randomly were subjected to the simulated annealing calculations. The final minimization stage was achieved until the maximum derivative became less than 0.01 kcal/mol·Å² by the steepest descents and conjugate gradients methods.

Acknowledgment. This work was supported in part by a 21st Century COE Program “Knowledge Information Infrastructure for Genome Science”, a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan and the Japan Health Science Foundation. Computation time was provided by the Supercomputer Laboratory, Institute for Chemical Research, Kyoto University. S.U. is

grateful for a Research Fellowship from the Japan Society for the Promotion of Science for Young Scientists.

Supporting Information Available: HPLC charts for synthetic compounds of **37a**, **37b**, **37c**, **37d**, and **37f**. These materials are available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Kaltlenbronn, J. S.; Hudspeth, J. P.; Lunney, E. A.; Michniewicz, B. M.; Nicolaidis, E. D.; Repine, J. T.; Roark, W. H.; Stier, M. A.; Tinney, F. J.; Woo, P. K. W.; Essenburg, A. D. Renin inhibitors containing isosteric replacements of the amide bond connecting the P₃ and P₂ sites. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 838–845.
- (2) Ibuka, T.; Habashita, H.; Otaka, A.; Fujii, N. A highly stereoselective synthesis of (*E*)-alkene dipeptide isosteres via organocyanocopper–Lewis acid mediated reaction. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4370–4382.
- (3) Wipf, P.; Fritch, P. C. S_N2' reactions of peptide aziridines. A cuprate-based approach to (*E*)-alkene isosteres. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4875–4886.
- (4) Fujii, N.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Mimura, N.; Miwa, Y.; Taga, T.; Yamamoto, Y.; Ibuka, T. S_N2' ring opening of aziridines bearing an α,β -unsaturated ester group with organocopper reagents. A new stereoselective synthetic route to (*E*)-alkene dipeptide isosteres. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1359–1371.
- (5) Daly, M. J.; Ward, R. A.; Thompson, D. F.; Procter, G. Allylsilanes in organic synthesis; stereoselective synthesis of *trans*-alkene peptide isosteres. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7545–7548.
- (6) Tamamura, H.; Hiramatsu, K.; Miyamoto, K.; Omagari, A.; Oishi, S.; Nakashima, H.; Yamamoto, N.; Kuroda, Y.; Nakagawa, T.; Otaka, A.; Fujii, N. Synthesis and evaluation of pseudopeptide analogues of a specific CXCR4 inhibitor, T140: The insertion of an (*E*)-alkene dipeptide isostere into the β H'-turn moiety. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 923–928.
- (7) Tamamura, H.; Koh, Y.; Ueda, S.; Sasaki, Y.; Yamasaki, T.; Aoki, M.; Maeda, K.; Watai, Y.; Arikuni, H.; Otaka, A.; Mitsuya, H.; Fujii, N. Reduction of peptide character of HIV protease inhibitors that exhibit nanomolar potency against multi-drug resistant HIV-1 strains. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1764–1768.
- (8) Tamamura, H.; Yamashita, M.; Muramatsu, H.; Ohno, H.; Ibuka, T.; Otaka, A.; Fujii, N. Regiospecific ring-opening reactions of aziridines bearing an α,β -unsaturated ester group with trifluoroacetic acid or methanesulfonic acid: Application to the stereoselective synthesis of (*E*)-alkene dipeptide isosteres. *Chem. Commun.* **1997**, 2327–2328.
- (9) Tamamura, H.; Yamashita, M.; Nakajima, Y.; Sakano, K.; Otaka, A.; Ohno, H.; Ibuka, T.; Fujii, N. Regiospecific ring-opening reactions of β -aziridinyl α,β -enoates with acids: application to the stereoselective synthesis of a couple of diastereoisomeric (*E*)-alkene dipeptide isosteres from a single β -aziridinyl α,β -enoate and to the convenient preparation of amino alcohols bearing α,β -unsaturated ester groups. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 2983–2996.
- (10) Oishi, S.; Tamamura, H.; Yamashita, M.; Odagaki, Y.; Hamanaka, N.; Otaka, A.; Fujii, N. Stereoselective synthesis of a set of two functionalized (*E*)-alkene dipeptide isosteres of L-amino acid-L-Glu and L-amino acid-D-Glu. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2445–2451.
- (11) Nakamura, E.; Aoki, S.; Sekiya, K.; Oshino, H.; Kuwajima, I. Carbon–carbon bond-forming reactions of zinc homoenolate of esters. A novel three-carbon nucleophile with general synthetic utility. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8056–8066.
- (12) Ochiai, H.; Tamaru, Y.; Tsubaki, K.; Yoshida, Z. Unsaturated ester synthesis via copper(I)-catalyzed allylation of zinc esters. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4418–4420.
- (13) Yeh, M. C. P.; Knochel, P. 2-Cyanoethylzinc iodide: A new reagent with reactivity umpolung. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2395–2396.
- (14) Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. Synthesis and reactivity toward acyl chlorides and enones of the new highly functionalized copper reagents RCu(CN)ZnI. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390–2392.
- (15) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. The direct formation of functionalized alkyl(aryl)zinc halides by oxidative addition of highly reactive zinc with organic halides and their reactions with acid chlorides, α,β -unsaturated ketones, and allylic, aryl, and vinyl halides. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445–1453.
- (16) Fujii, N.; Oishi, S.; Hiramatsu, K.; Araki, T.; Ueda, S.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Kusano, S.; Terakubo, S.; Nakashima, H.; Broach, J. A.; Trent, J. O.; Wang, Z.; Peiper, S. C. Molecular-size reduction of a potent CXCR4–chemokine antagonist using orthogonal combination of conformation- and sequence-based libraries. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3251–3253.
- (17) Koshiba, T.; Hosotani, R.; Miyamoto, Y.; Ida, J.; Tsuji, S.; Nakajima, S.; Kawaguchi, M.; Kobayashi, H.; Doi, R.; Hori, T.; Fujii, N.; Imamura, M. Expression of stromal cell-derived factor 1 and CXCR4 ligand receptor system in pancreatic cancer: a possible role for tumor progression. *Clin. Cancer Res.* **2000**, *6*, 3530–3535.
- (18) Müller, A.; Homey, B.; Soto, H.; Ge, N.; Catron, D.; Buchanan, M. E.; McClanahan, T.; Murphy, E.; Yuan, W.; Wagner, S. N.; Barrera, J. L.; Mohar, A.; Verastegui, E.; Zlotnik, A. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* **2001**, *410*, 50–56.
- (19) Tamamura, H.; Hori, A.; Kanzaki, N.; Hiramatsu, K.; Mizumoto, M.; Nakashima, H.; Yamamoto, N.; Otaka, A.; Fujii, N. T140 analogs as CXCR4 antagonists identified as anti-metastatic agents in the treatment of breast cancer. *FEBS Lett.* **2003**, *550*, 79–83.
- (20) Feng, Y.; Broder, C. C.; Kennedy, P. E.; Berger, E. A. HIV-1 entry co-factor: Functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* **1996**, *272*, 872–877.
- (21) Nanki, T.; Hayashida, K.; El-Gabalawy, H. S.; Suson, S.; Shi, K.; Girschick, H. J.; Yavuz, S.; Lipsky, P. E. Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor interactions play a central role in CD4⁺ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium. *J. Immunol.* **2000**, *165*, 6590–6598.
- (22) Tamamura, H.; Fujisawa, M.; Hiramatsu, K.; Mizumoto, M.; Nakashima, H.; Yamamoto, N.; Otaka, A.; Fujii, N. Identification of a CXCR4 antagonist, a T140 analog, as an anti-rheumatoid arthritis agent. *FEBS Lett.* **2004**, *569*, 99–104.
- (23) Murakami, T.; Nakajima, T.; Koyanagi, Y.; Tachibana, K.; Fujii, N.; Tamamura, H.; Yoshida, N.; Waki, M.; Matsumoto, A.; Yoshie, O.; Kishimoto, T.; Yamamoto, N.; Nagasawa, T. A small molecule CXCR4 inhibitor that blocks T cell line-tropic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* **1997**, *186*, 1389–1393.
- (24) Schols, D.; Struyf, S.; Van Damme, J.; Este, J. A.; Henson, G.; De Clercq, E. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. *J. Exp. Med.* **1997**, *186*, 1383–1388.
- (25) Donzella, G. A.; Schols, D.; Lin, S. W.; Este, J. A.; Nagashima, K. A.; Maddon, P. J.; Allaway, G. P.; Sakmar, T. P.; Henson, G.; De Clercq, E.; Moore, J. P. AMD3100, a small molecule inhibitor of HIV-1 entry via the CXCR4 co-receptor. *Nat. Med.* **1998**, *4*, 72–77.
- (26) Doranz, B. J.; Grovit-Ferbas, K.; Sharron, M. P.; Mao, S.-H.; Bidwell Goetz, M.; Daar, E. S.; Doms, R. W.; O'Brien, W. A. A small-molecule inhibitor directed against the chemokine receptor CXCR4 prevents its use as an HIV-1 coreceptor. *J. Exp. Med.* **1997**, *186*, 1395–1400.
- (27) Howard, O. M. Z.; Oppenheim, J. J.; Hollingshead, M. G.; Covey, J. M.; Bigelow, J.; McCormack, J. J.; Buckheit, Jr., R. W.; Clanton, D. J.; Turpin, J. A.; Rice, W. G. Inhibition of *in vitro* and *in vivo* HIV replication by a distamycin analogue that interferes with chemokine receptor function: a candidate for chemotherapeutic and microbicidal application. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2184–2193.
- (28) Tamamura, H.; Xu, Y.; Hattori, T.; Zhang, X.; Arakaki, R.; Kanbara, K.; Omagari, A.; Otaka, A.; Ibuka, T.; Yamamoto, N.; Nakashima, H.; Fujii, N. A low molecular weight inhibitor against the chemokine receptor CXCR4: a strong anti-HIV peptide T140. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *253*, 877–882.
- (29) Tamamura, H.; Omagari, A.; Oishi, S.; Kanamoto, T.; Yamamoto, N.; Peiper, S. C.; Nakashima, H.; Otaka, A.; Fujii, N. Pharmacophore identification of a specific CXCR4 inhibitor, T140, leads to development of effective anti-HIV agents with very high selectivity indexes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2633–2637.
- (30) Fujii, N.; Nakashima, H.; Tamamura, H. The therapeutic potential of CXCR4 antagonists in the treatment of HIV. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 185–195.
- (31) Fukami, T.; Nagase, T.; Fujita, K.; Hayama, T.; Niyama, K.; Mase, T.; Nakajima, S.; Fukuroda, T.; Saeki, T.; Nishikibe, M.; Ihara, M.; Yano, M.; Ishikawa, K. Structure–activity relationships of cyclic pentapeptide endothelin A receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4309–4324.
- (32) Haubner, R.; Gratias, R.; Diefenbach, B.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. Structural and functional aspects of RGD-containing cyclic pentapeptides as highly potent and selective integrin α V β 3 antagonists. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7461–7472.

- (33) Spatola, A. F.; Crozet, Y.; deWit, D.; Yanagisawa, M. Rediscovering an endothelin antagonist (BQ-123): A self-deconvoluting cyclic pentapeptide library. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3842–3846.
- (34) Wermuth, J.; Goodman, S. L.; Jonczyk, A.; Kessler, H. Stereoisomerism and biological activity of the selective and superactive $\alpha V\beta 3$ integrin inhibitor cyclo(-RGDfV-) and its retro-inverso peptide. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1328–1335.
- (35) Haubner, R.; Finsinger, D.; Kessler, H. Stereoisomeric peptide libraries and peptidomimetics for designing selective inhibitors of the $\alpha V\beta 3$ integrin for a new cancer therapy. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1374–1389.
- (36) Porcelli, M.; Casu, M.; Lai, A.; Saba, G.; Pinori, M.; Cappelletti, S.; Mascagni, P. Cyclic pentapeptides of chiral sequence DLDDL as scaffold for antagonism of G-protein coupled receptors: Synthesis, activity and conformational analysis by NMR and molecular dynamics of ITF 1565 a substance P inhibitor. *Biopolymers* **1999**, *50*, 211–219.
- (37) Oishi, S.; Kamano, T.; Niida, A.; Odagaki, Y.; Hamanaka, N.; Yamamoto, M.; Ajiro, K.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N. Diastereoselective synthesis of new $\psi[(E)\text{-CH-CMe}]$ - and $\psi[(Z)\text{-CH-CMe}]$ -type alkene dipeptide isosteres by organocopper reagents and application to conformationally restricted cyclic RGD peptidomimetics. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6162–6173.
- (38) Tamamura, H.; Hiramatsu, K.; Kusano, S.; Terakubo, S.; Yamamoto, N.; Trent, J. O.; Wang, Z.; Peiper, S. C.; Nakashima, H.; Otaka, A.; Fujii, N. Synthesis of potent CXCR4 inhibitors possessing low cytotoxicity and improved biostability based on T140 derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3656–3662.
- (39) Tamamura, H.; Hiramatsu, K.; Mizumoto, M.; Ueda, S.; Kusano, S.; Terakubo, S.; Akamatsu, M.; Yamamoto, N.; Trent, J. O.; Wang, Z.; Peiper, S. C.; Nakashima, H.; Otaka, A.; Fujii, N. Enhancement of the T140-based pharmacophores leads to the development of more potent and bio-stable CXCR4 antagonists. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3663–3669.
- (40) Inagawa, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. A mild and convenient method for the reduction of organic halides by using a SmI₂-THF solution in the presence of hexamethylphosphoric triamide (HMPA). *Chem. Lett.* **1987**, 1485–1486.
- (41) Otaka, A.; Yukimasa, A.; Watanabe, J.; Sasaki, Y.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. Application of samarium diiodide (SmI₂)-induced reduction of γ -acetoxy- α,β -enoates with α -specific kinetic electrophilic trapping for the synthesis of amino acid derivatives. *Chem. Commun.* **2003**, 1834–1835.
- (42) Fukuyama, T.; Jow, C. K.; Cheng, M. 2- and 4-nitrobenzenesulfonamides: exceptionally versatile means for preparation of secondary amines and protection of amines. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374.
- (43) Maligres, P. E.; See, M. M.; Askin, D.; Reider, P. J. Nosylaziridines: activated aziridine electrophiles. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5253–5256.
- (44) Mitsunobu, O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis* **1981**, *1*, 1–28.
- (45) Blanchette, M. A.; Choy, W.; Davis, J. T.; Essensfeld, A. P.; Masamune, S.; Roush, R. W.; Sakai, T. Horner-Wadsworth-Emmons reaction: Use of lithium chloride and an amine for base-sensitive compounds. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2183–2186.
- (46) Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A.; Carson, K. G. Reductive amination of aldehydes and ketones by using sodium triacetoxyborohydride. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5595–5598.
- (47) Honzl, J.; Rudinger, J. Amino acids and peptides. XXXIII. Nitrosyl chloride and butyl nitrite as reagents in peptide synthesis by the azide method; suppression of amide formation. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1961**, *26*, 2333–2344.
- (48) Nakashima, H.; Masuda, M.; Murakami, T.; Koyanagi, Y.; Matsumoto, A.; Fujii, N.; Yamamoto, N. Anti-human immunodeficiency virus activity of a novel synthetic peptide, T22 ([Tyr-5, 12, Lys-7]polyphemusin II): a possible inhibitor of virus-cell fusion. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1249–1255.
- (49) Navenot, J. M.; Wang, Z. X.; Trent, J. O.; Murray, J. L.; Hu, Q. X.; DeLeeuw, L.; Moore, P. S.; Chang, Y.; Peiper, S. C. Molecular anatomy of CCR5 engagement by physiologic and viral chemokines and HIV-1 envelope glycoproteins: Differences in primary structural requirements for RANTES, MIP-1 α , and vMIP-II binding. *J. Mol. Biol.* **2001**, *313*, 1181–1193.
- (50) Intramolecular hydrogen bonds were not observed in the calculated structure. Thus, the EADI-containing pseudo-peptides, which are discussed in this study, do not seem to exist in a characteristic turn conformation such as a $\beta II\gamma$ turn as reported in several papers concerning normal cyclic pentapeptides, see Nikiforovich, G. V.; Kover, K. E.; Zhang, W.-J.; Marshall, G. R. Cyclopentapeptides as flexible conformational templates. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3262–3273.
- (51) Miyamoto, K.; Nakagawa, T.; Kuroda, Y. Solution structure of the cytoplasmic linker between domain III-S6 and domain IV-S1 (III-IV linker) of the rat brain sodium channel in SDS micelles. *Biopolymers* **2001**, *59*, 380–393.
- (52) Ludvigsen, S.; Andersen, K. V.; Poulsen, F. M. Accurate measurements of coupling-constants from 2-dimensional nuclear-magnetic-resonance spectra of proteins and determination of ϕ -angles. *J. Mol. Biol.* **1991**, *217*, 731–736.

JM049429H

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

研究成果抄録集

(抜 粋)

エイズ対策研究事業の企画と評価に関する研究

主任研究者 山本直樹

社会医学研究

研究課題： 個別施策層に対する固有の対策に関する研究

課題番号： H14-エイズ-003

主任研究者： 樽井 正義（慶應義塾大学文学部 教授）

分担研究者： 太田 昌二（特定非営利活動法人 動くゲイとレズビアン の会 執行理事）、沢田 貴志（港町診療所 医師）、長谷川 博史（Japanese Network of People Living with HIV/AIDS 代表）、山野 尚美（京都府立大学社会福祉学部 助教授）

1. 研究目的

個別施策層 6 グループについて、次の研究を行う。

- a) 青少年を企画・実施の主体とする啓発活動の促進に関する研究
- b) 在日外国人の HIV 対策の社会資源の活用による推進に関する研究
- c) 男性同性愛者等の保健医療機関へのアクセシビリティの向上を通じた HIV/STD 予防介入に関する研究
- d) 性風俗産業従事者の予防啓発のための保健医療機関との連携に関する研究
- e) 薬物使用者のヘルスプロモーションのための情報提供に関する研究
- f) HIV 陽性者の社会参加をはかるスピーカー養成プログラムに関する研究

2. 研究方法 3. 研究成果 4. 考察

（倫理面への配慮）本研究において倫理上、人権上の配慮を要するのは、個別施策層に属する個人の情報が扱われる場合である。センシティブ情報の取得に際しては、OECD8 原則にのっとり、個人情報利用の目的と守秘の方法とを説明し、理解と同意を得ることを徹底した。また個人情報の研究での利用は、同意が得られた範囲に限定した（f 陽性者の項参照）。

- a) 青少年 **研究方法** 青少年自身による青少年に向けた予防啓発活動を行っているグループに対する質問紙と面接による調査結果を分析し、ピアの概念や大人の関わり方の研究を踏まえて、HIV/AIDS 問題に主体的に取り組もうとする青少年の必要に即した実践例と利用可能な資源を収集した。

研究結果 青少年自身が同世代を対象に自主的に企画・実施している啓発活動をモデルに、勉強会の開催、学校・地域文化祭への参加、情報を発信するパンフレットの作成、NGO への参加等の方法、利用可能な情報（保健医療機関、NGO、ウェブ）と資源（講師、展示パネル、写真、冊子等）の所在を整理し、冊子にまとめるとともにホームページに掲載した（Get started! - HIV/AIDS 活動 はじめの一步）。

考察 青少年は自主的に多様な啓発活動を展開しているが、相互の交流とノウハウの継承が困難であることが示された。制作した啓発活動支援冊子は、HIV/AIDS に関心を持ちながら、それを仲間と共有する方法も資源ももたない青少年に、関心を活動に移すヒントを提供すると期待される。

- b) 外国人 **研究方法** 在日外国人陽性者（南米系・東南アジア系）とその支援 NGO、本国の政府機関（とくに在日タイ大使館）・支援 NGO 等への面接調査を通じて、日本における医療へのアクセスの阻害要因と母国での治療と医療制度、NGO 等社会資源の現状を把握し、日本における医療や社会サービスの提供者が必要としている、外国人陽性者の予防と治療の向上に資する情報と

して整理した。

研究結果 超過滞在者と医療機関の双方における診療にかかわる困難を改めて明らかにするとともに、ブラジルだけでなく、東南アジア（タイ）や東アフリカ（ケニア、ウガンダ）において政府が導入しつつある ARV 治療、これを提供する医療機関や支援 NGO の実情について具体的な情報を収集し、拠点病院の医療相談員対象のセミナーを通じて検討を加え、在日タイ人向け医療情報パンフレットと日本の医療機関・支援 NGO 向けの冊子にまとめた（外国人 HIV 診療サポートガイド 2005 年版 タイ編）。

考察 発症した途上国出身者に対して治療提供が控えられる理由として、経済的障碍に加えて、母国における ARV の不在が挙げられてきたが、途上国に治療が導入され始めた現在、帰国後の治療可能性に関する正確な情報を踏まえた適切な治療の提供、そのための日本と母国双方の官民の連携が、公衆衛生的にも倫理的にも要請される。

- c) 男性同性愛者 **研究方法** 男性同性愛者等の保健医療機関へのアクセスの現状に関する電話相談データとフォーカス・グループ・インタビューによる定量・定性分析、医療従事者が同性愛者を診療する際のニーズに関する質問紙と面接による調査、および米国で使用されているガイドライン（GLMA）の分析をふまえ、医療従事者が同性愛者の診療に際して必要とする基礎情報と対応のスキルを検討した。

研究結果 保健医療従事者に提供すべき情報として、1) 性的指向（同性愛・異性愛・両性愛は同等の性のあり方として認知されること）、2) 心理的社会的問題（異性愛を自明として同性愛の性的指向の自己否定を強いる社会状況が、同性愛者に孤立化等の問題を生んでいること）、3) 性感染症（異性愛に比して乏しい同性愛に関わる性感染症と予防の情報が、感染リスクを高める一因になっていること）に関する説明と、4) 同性愛者の不安に配慮した対応（プライバシーの尊重、non-judgemental な姿勢）の具体例を整理し、冊子にまとめた（性的指向と HIV/STD - 同性愛者の不安とニーズに対応した保健医療サービスを提供するために）。

考察 保健医療従事者の「とまどい」をなくす性的指向と性感染に関する情報は、同性愛者にも必要な情報であり、それが共有されることによって、同性愛者が医療機関に対しても「不安」が取り除かれ、受診行動と予防行動が促進されることが期待される。

- d) 性風俗産業従事者 **研究方法** 1) 性風俗産業におけるコンドーム使用の実態を把握するために、各地域の性風俗産業求人情報誌に掲載されている就業条件の情報を収集・分析し、その地域で働くセックスワーカーに対する面接調査の結果との比較を行った。2) 接近が困難な個別施策層への保健医療サービス提供の可能性を検討するために、欧州のセックスワーカー NGO（EUROPEP）が

作成したガイドラインを翻訳し、日本の実情と対比した。

研究結果 1) 求人情報誌記載のコンドーム使用やサービス内容に関する記述には規制があり、実態をそのままには表してはいることが、セックスワーカーへの面接調査から明らかになった。2) 欧州の保健医療サービス提供のガイドラインに示されているセックスワークの多様性、医療者の基本姿勢、提供しえる各種の保健医療サービス等の情報は、セックスワークと保健医療の問題を包括しているので、日本の状況との差異を注記して冊子にまとめることとした（セックスワーカーに医療サービスを提供するための実践ガイドライン）。

考察 求人情報誌は就労条件を知るには不十分だが、数万部発行されているこの媒体を通じて接近困難なセックスワーカーに保健医療情報を発信し、予防介入を行う可能性が示唆された。

e) 薬物使用者 **研究方法** 国内予備調査により、現時点では薬物使用者には HIV 啓発の導入に抵抗感があると判断されたので、これに配慮し、陽性者にとって有用な HIV と精神作用薬に関する情報という形で、オーストラリアの医療機関等における調査結果を日本の現状に即して整理し、その妥当性について、陽性者、HIV/薬物使用 NGO スタッフ、カウンセラー、看護師、医師を対象に質問紙による調査を行った。

研究結果 薬物使用防止の啓発と断薬への動機付けを目的に、陽性者には薬物関連問題についての、薬物使用者には HIV はじめ感染症についての基礎的な情報を整理し、冊子にまとめた（こころとからだのヘルスプロモーション）。とくに陽性者のメンタルヘルスとの関連で、薬物使用による治療への悪影響として、薬物と治療薬との化学反応による健康被害の可能性、免疫力の低下、服薬アドヒアランスやセーフセックスがおろそかになる危険性、薬物依存への傾向等について解説し、また薬物使用における感染危害の低減方法にも言及した。

考察 薬物使用者のなかには、薬物使用と HIV 感染を結びつけることにより二重のスティグマを負わされることへの恐怖感があり、他方でエイズ対策においては、薬物使用がほとんど扱われていない。しかし、薬物使用者の感染に加えて、陽性者が心理的問題から薬物を使用する例もあり、この問題への取り組みが求められる。

f) 陽性者 **研究方法** 前年度までに翻訳・実施した陽性者スピーカー養成のための研修プログラム（APN+）の内容と実施方法に関して研修企画者・参加者に対する質問紙調査と、スピーカー経験者および依頼主の双方の期待と評価について面接調査を実施し、これらを踏まえて日本の現状に適するように研修プログラムを改訂し、最終版とした。

研究結果 陽性者として話をする動機の自覚化、依頼主・聴衆の特性と期待の明確化、緊張と動揺のコントロール、スピーチの論点と構成、スピーチの実施等、24 コマからなる 2 日間 710 分の研修プログラムを開発し、冊子にまとめた（HIV 陽性者スピーカー研修マニュアル）。また研修を企画・実施する過程で、研修参加者の多様性の尊重、守秘等 7 項の人権に配慮し円滑な運営をはかるためのグランドルールを定めた。

考察 研修とマニュアル作成を通じて、陽性者の話を聞く依頼主・聴衆の側の期待、陽性者として話す、社会参加（GIPA）を志向するスピーカ側の動機、その双方に曖昧さやずれがありがちなのが反省された。また感染予防、人権擁護、セクシュアリティ、性的指向、医

療、教育等、陽性者が伝えるメッセージの豊かさが自覚された。さらに、社会参加への意欲の向上が見られ、スピーカーの専門的能力向上等の支援や派遣システムを整える必要が指摘された。

5. 自己評価

1) 達成度について

個別施策層自身が必要としている情報や支援を、当事者グループあるいは支援 NGO 等に対する調査によって把握し、その必要に配慮して感染予防と治療を促進する方策を提示するという研究目標は、6 つの個別課題に応える冊子の制作というかたちで行われた。これらの方策は、自治体行政による施策にも資するものであるが、自治体で既に実施されている施策を調査し、これに即してより具体的な提言を行うという課題は残された。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究成果は、6 つの個別施策層のそれぞれに対する固有の施策に即利用することができ、その推進に寄与することが期待される。またとくに男性同性愛者、性風俗産業従事者、薬物使用者と HIV/STD との関連を具体的かつ包括的に提示した冊子は、それぞれのグループの感染予防と健康促進をはかる施策の立案と実施に際して、有用な基礎資料となると思われる。

3) 今後の展望について

研究遂行の過程で、接近が困難な個別施策層への情報提供の可能性が示唆されたこと（外国人、性風俗産業従事者、薬物使用者）、当事者のネットワークが形成・発展されたこと（性風俗産業従事者、陽性者）、国外組織との連携がはかられたこと（とくに外国人、薬物使用者）によって、当事者が参画する研究と施策の可能性が広がられた。とくに陽性者については、スピーカー研修による社会参加意欲の向上の実績を踏まえて、日常生活と治療生活の自律的向上をはかるピアサポート・プログラムの開発、また外国人については、予防治療情報の提供をさらに一歩進めて、内外の公的機関や支援 NGO との連携による、外国人コミュニティ（タイおよび東アフリカ出身者）における予防・治療促進のための介入プログラムの開発が、次の研究課題として提起された。

6. 結論

青少年が同世代に対して予防啓発活動を自主的に行う方法と手段 (a)、陽性者がスピーカーとして予防啓発を含む社会参加を行うための研修プログラム (f)、陽性者が薬物使用を回避し、薬物使用者が感染を予防して健康を促進するための基礎知識 (e)、医療者が男性同性愛者および性風俗産業従事者の必要と特性に配慮して保健医療サービスを提供するための基礎知識と方法 (c, d)、そして外国人に提供すべき、日本と母国における予防・治療・支援の社会資源に関する情報 (b) を整理した。エイズ対策、わけても個別施策層に対する施策に不可欠な要件として、ひとつには当事者の必要と特性に配慮すること、いまひとつは当事者の、とくに陽性者の主体的参加を促進することが挙げられるが、この研究においてはその例が示された。参加はもとより接近すら困難な外国人、性風俗産業従事者、薬物使用者にも、情報提供の手段が示唆された。

7. 知的所有権の出願・取得状況

なし

研究課題: 男性同性間の HIV 感染予防対策とその推進に関する研究

課題番号: H14-エイズ-002

主任研究者: 市川誠一(名古屋市立大学大学院看護学研究所、教授)

分担研究者: 内海 眞(高山厚生病院・院長、国立病院機構名古屋医療センター・客員研究員)

鬼塚哲郎(京都産業大学助教授、MASH大阪・代表)

山本政弘(国立病院機構九州医療センター・免疫感染症科、感染症対策室長)

木村博和(横浜市立大学医学部・助手)

1. 研究目的

男性同性間の性的接触による HIV 感染者報告数は増加が著しく、近年では東京に加え大阪、名古屋、福岡等の都市部でも増加が続いている。我々は東京、大阪、名古屋の MSM (Men who have sex with men) の HIV 抗体検査受検者では HIV 陽性率が 2-4%、梅毒抗体陽性率が 15-20%であることを報告した。MSM における HIV/STI 流行に対しては、1) MSM に訴求性の高い啓発資材と有効な普及方法の開発、2) 予防啓発が届きにくい層に予防意識を啓発する資材と普及方法の開発、3) ハッテン場等の商業施設においてコンドーム使用を促進する効果的な啓発手法の構築、4) ゲイ CBO やゲイコミュニティと連携した有効な啓発普及体制の構築、5) 地域における MSM 対象のエイズ施策を構築するための行政-CBO 間の連携、6) HIV/STI 検査機会の拡大やセクシュアリティを理解した受検時の予防介入確保などを検討する必要がある。

本研究では、東京、名古屋、大阪、福岡地域でゲイコミュニティへの啓発普及プログラムを開発、試行し、啓発資材の認知と予防意識、行動への影響を評価しつつ、HIV 感染予防対策上の課題を整理し、有効な対策を提言する。

2. 研究方法

1) 対象地域: 感染者・患者報告数の多い東京圏、増加傾向にある名古屋、大阪、福岡地域を対象とした。ゲイコミュニティの規模、脆弱性の程度、ボランティア活動の規模等を考慮し地域別に研究を実施した。

2) 研究体制: 資材開発・推進は地域の CBO が担当し、ゲイメディア、ゲイビジネス等の関係者の協力を得つつ、ネットワークを構築し普及促進を図る方法を探った。啓発資材、普及方法の評価調査は研究者が担当した。地域の MSM 対象エイズ施策の継続性を図るため、地域自治体との連携も行った。

3) 年次計画

2002 年: 情報収集、ネットワーク構築及び啓発試行期

当事者参加の研究体制基盤を整え、訴求効果のある啓発資材の開発、普及方法を検討・試行する。

2003 年: 啓発ネットワーク拡大期及び啓発介入実行期

商業施設などコミュニティとの協力体制基盤を整え、訴求効果のある啓発普及に向け協働で試行する。

2004 年: 啓発ネットワーク定着期及び啓発介入評価期

4) 啓発資材の普及に関する評価調査

インターネット調査、クラブイベント参加者質問票調査、HIV 検査受検者質問票調査等を実施し、MSM 向け啓発資材の訴求効果、コンドーム常用、HIV 検査受検行動への啓発効果を評価した。調査結果はコミュニティに還元した。

(倫理面への配慮)

ゲイ・バイセクシュアル男性は、社会の偏見・差別が強く、調査や啓発活動を進める場合はこれらを配慮する必要がある。本研究では、当事者と連携して調査、啓発等の内容を検討し、対象者を含めゲイコミュニティへの倫理的配慮を持ちつつ研究を進めた。コンドーム啓発プログラムをゲイコミュニティに浸透させるには、バー、クラブ、ハッテン場等の施設の協力が必須で、主旨等を説明し相互理解、信頼関係を構築した。

3. 研究結果

1) 東京地域における男性同性間の HIV 感染予防対策とその推進

(市川誠一、佐藤未光、Rainbow Ring/MASH 東京)

ゲイコミュニティへの啓発普及を促進するために Rainbow

Ring、MASH 東京と連携し、当事者による啓発資材開発とその普及を試行した。a) コンドームアウトリーチ: 新宿 2 丁目バー経営者と連携し、7~10 人のデリヘルボーイによる毎週のアウトリーチを 2003 年 9 月から開始。協力店舗数は 127 軒から 142 軒に増え、約 4500 個/月を配布した。ゲイ・イベントへの参加、ゲイ雑誌への掲載などで啓発活動の認知を高める効果もあった。b) セーフターセックスキャンペーン: 11 月 26 日~12 月 25 日をセーフターセックス強化月間とし既存の 33 のクラブイベントと連携し、イベント参加者にオリジナル啓発グッズ(コンドーム+ステッカー)4000 個を配付した。c) go-com(東京都と協働): 10 代から 20 代前半の若いゲイ・バイセクシュアル男性を対象に少人数(6~10 人)形式で月例 HIV/STD 勉強会を開催した。d) ハッテン場連携プロジェクト: ①オーナー意見交換会(東京都共催で脱法ドラッグ規制など)、②Cafe hatten(カフェ式座談会、ハッテン場でのセーフターセックスなど)、③ハッテン場向け季刊誌発行(セクシュアルヘルス向上を目標)、④ポスター「つけてやろうぜ」配布を実施した。e) Living Together 計画: NPO ぶれいす東京が感染者との共生をテーマに作成した「Living Together」をベースに、感染者の手記、リーディングの会などを 9 月から連続開催、神奈川、大阪等でも実施した。f) 医療連携: MSM の医療環境改善を図るために医療機関、検査機関を紹介する企画。HIV 関連情報も掲載したフライヤーを商業施設等で配布した。g) コミュニティセンター「akta」: 多種多様な資材や情報の提供、検査機関等の紹介、アウトリーチ活動の拠点として運営。来場者数月平均 670 人、展示会開催は 4~5 倍の集客効果があり HIV 啓発に無関心な層への予防の意識化の機会となっている。

2) 名古屋地域における男性同性間の HIV 感染予防対策とその推進 (内海 眞、Angel Life Nagoya)

当事者が構成する Angel Life Nagoya と医療者との協働で行っている。a) 月例予防啓発勉強会: 前半を初参加者向けの基礎知識、後半を再参加者向けの内容とし、毎回 25~35 名の参加者。b) バー、ハッテン場へのコンドームアウトリーチ: 31 軒のバーにアウトリーチ、バーによって顧客年齢層が異なるが、コンドームは年齢層に関係なく消費されていた。自発的にコンドームを備えるハッテン場店舗も現れた。コンドームを自発的に常備して行くこと考慮し配布数を半数の 1000 個/軒に削減した。c) 啓発イベント NLGR: 地域の公園を利用した 2 日間にわたる啓発イベントで、県、市、エイズ予防財団、エイズ関連 NGO・NPO、企業等の後援を受けた。4 年目を迎え地域町内会等の理解も増し、今後は県、市行政との連携を一層推進し地域型啓発として展開することも考えられる。d) 抗体検査会: NLGR に平行して実施。2001 年 148 人、2002 年 304 人、2003 年 346 人、2004 年 439 人と受検者数は増加した。受検者の HIV 抗体陽性率 2.7%、TPHA 陽性率 18.5%、HBs 抗原陽性率 2.3%。受検者の殆どが 20、30 歳代、本検査会のリピーターが半数近くを占めた。受検者からは現行の保健所での検査体制に改善を求める声が多かった。e) 静岡との予防啓発連携: HIV 感染者が増加傾向にある静岡県および在県 NPO との情報交換、交流を行った。

3) 大阪地域における男性同性間の HIV 感染予防対策とその推進 (鬼塚哲郎、MASH 大阪)

コミュニティ・ディベロップメントの視点を導入し、①直接予防には関わらずコミュニティ活性化を志向する関連介入、②

資料を通して介入する間接介入、③介入する側がクライアントに直接対面する直接介入に再編し、複数のカテゴリーにまたがるプログラムを複合介入プログラムとして実施した。a) 関連介入プログラム: ①ドロッピンセンター関連のコミュニティプログラム(英会話教室、手話教室、カフェなど)、②ゲイタウンデビュープログラム b) 資料を通しての間接介入: コンドーム大作戦(年間5万個配布を目標に、堂山、ミナミ、新世界のバーにアウトリーチした。3年間ほぼ同数を配布しコンドームのプレゼンスを高め、商業施設との連携を推進する目標はほぼ達成したので本年度で中止する) c) 直接介入プログラム: ①月例STI勉強会[CHAT](延べ49名の参加者)、②ハッテン場オーナー研修会(8店舗、5-meoなどのドラッグなどをテーマ)。d) 複合介入プログラム: ①コミュニティペーパー(Sal+) (コミュニティ関連記事、HIV/STI関連記事、MASH 大阪の還元情報を掲載し毎月バーに配布、月平均192店舗、5336部)、②予防啓発イベント/Plus+(大阪市との協働で扇町公園にて開催、Living Together 展、my first safer sex 展、エイズ予防財団、エイズ NPO、陽性者団体、コンドーム企業のブース参加で、延べ2500名の参加があった) ③ホームページでの広報介入、④大阪 gay-gle プロジェクト(コミュニティ活性化を図りつつ啓発を浸透するプログラムとして企画)、e) 介入ツールのモデル構築、f) 効果評価フォローアップ調査の実施(分析は研究者担当)、g) ドロッピンステーション DISTA の運営: 4月-12月まで延べ4548名来場(505名/月)、コミュニティ関連介入プログラムにより呼び込まれた啓発に無関心な層がその後もDISTAを利用する傾向にある。

4) 福岡地域における男性同性間の HIV 感染予防対策とその推進

(山本政弘、長谷川博史・JaNP+、Love Act Fukuoka)

地方都市のMSM対象の啓発普及モデルとして福岡地域ゲイコミュニティに対する啓発普及を当事者CBOと試行した。

a) 知識、行動変容への展開: ①Studio(コアメンバー対象のセクシュアリティ、感染予防に関する知識情報交換。2回実施し、延べ参加数50名) ②コミュニティペーパー「season」の発行(HIV/エイズ情報をコミュニティ情報にくるんで普及する季刊誌をおよそ60店舗(全体の80%)に2800部/月を配布) ③コンドームアクセス向上プログラム(コンドームのアクセスを容易にするためにオリジナルコンドームを福岡市内のバー53店舗に、1回当たり2200-2400個を配布) ④商業施設経営者対象の啓発活動: 研究班の活動成果を報告し連携強化を図った。b) 若年層MSM向けの啓発 Colors: 性活動が活発で啓発に興味を示さない若年者に絞った企画で、レズビアンも参加対象とした。c) インターネット利用層への啓発: ホームページ広報によるLAF講習会の実施、d) 検査アクセス改善: 保健所の検査担当者がゲイとの接触経験を有さず、効果的な予防介入もなく、無自覚な差別的言動や過干渉はMSMの検査アクセスを阻害する。保健所職員と協力し、模擬受検による評価、セクシュアリティ理解促進の研修を実施した。e) 知識・意識・行動調査: 大阪等の調査内容を揃えて63名に実施した。f) 他地域への連携: 行政、医療者、研究者による支援体制を当事者を交えて構築した福岡モデルを感染者増加が顕著になりつつある沖縄の関係者(行政、医療者、当事者)に紹介した。

5) 予防啓発の評価に関する研究(木村博和、市川誠一、他)

a) 大阪地区の介入評価: クラブイベント参加者に実施、MSM607人(平均年齢28.8歳)を分析した。啓発ニュースレターSal+の受取率は52%、啓発用コンドーム受取率は61%で昨年と同率、過去1年のHIV検査受検率は36%と昨年よりやや高い。DISTAは若い層の利用が高く、認知率も向上した。アウトリーチコンドームと啓発ニュースレター(Sal+)への暴露別比較では、①啓発用コンドームの受取経験は過去1年以内の受検経験、感染リスクの自認、予防に関する知識との間に関連を認められたが、アナルセックス時のコンドーム常用やコンドーム購入経験とは明確な関連がなかった。②ニュースレターの

受取経験別ではコンドーム常用、過去1年以内の受検経験や医療機関での受検経験、感染リスクの自認、予防に関する知識との間に関連を認められた。ニュースレター配布プログラムがコンドーム常用率に影響を及ぼす可能性が示唆された。

b) 東京地域の調査は準備中

6) インターネットによるMSMのHIV感染予防行動と心理・社会的要因に関する研究 (日高庸晴・京都大学大学院医学研究科、市川誠一、他)

MSMのHIV感染リスク行動の実態、関連する心理・社会的要因とその背景を明らかにするために2003年2月-5月に実施した調査(2062人)を詳細分析した。①HIV/STIの一般的な知識の正答割合は比較的高い。②アナルセックス時のコンドームは若い人ほど使わず、セックスの相手人数が増えるほど使う傾向にある。③異性愛者を装う時の心理的葛藤を強く感じる人ほど、抑うつ、特性不安、孤独感が強く、セルフ・エスティームが低い。④セックスに色々な感情を投影する人はコンドーム使用割合が低い傾向にある。⑤アナルセックス経験者の中で5-meo使用経験者はコンドーム常用割合が低い。⑥62%が心理カウンセリング受診に関心があり、大半が性的指向についてもカウンセラーに話そうと思っているが、カウンセリング受診可能な医療機関に心当たりのある人は少ない。⑦過去1年間のHIV抗体検査受検率や性感染症既往歴は都市部に高い傾向、地方都市においてはMSMが受検しやすい環境や医療機関が十分でないことの現れとも考えられる。

4. 考察

予防介入の事業を展開する際には、ゲイコミュニティが未成熟であることをふまえて、コミュニティ形成が同時進行するように配慮することが望まれる。各々の地域で商業施設と連携して啓発資料アウトリーチを展開した。大阪ではMSMのほぼ60%が配布コンドームを認知し、コミュニティ誌Sal+は知識、行動に影響を及ぼした。東京ではHIV陽性者との共生をテーマにした啓発プログラムが他のNPOとの協働で進められた。このプログラムは陽性者の啓発参加でもあり、MSM以外の層にも活用できる。名古屋のHIV抗体検査会は受検者数が年々増加し、検査ニーズの高さが示されている。保健所等での検査環境を早急に整備する必要がある。地方都市ではMSM対象のHIV/AIDS啓発は皆無に近い状態で、福岡の試行は他地域の事業モデルとなることが期待される。

5. 自己評価

1) 達成度について: 年次計画はほぼ進行した。東京、名古屋、大阪、福岡の各CBOはMSMが利用する商業施設等と連携してコンドームや啓発資料のアウトリーチを展開する啓発普及基盤を構築した。大阪では啓発資料のアウトリーチにより知識、行動への効果が見られた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について: ボランティア・セクターとパートナーシップを構築してHIV予防介入事業を展開した。そのプロセス、プログラム、アウトリーチ等の成果はMSM対象の啓発方法等が把握できていない自治体へのモデルとなり、社会的意義が高いと考える。

3) 今後の展望について: HIV感染症の予防は長期的展望で進める必要がある。ゲイCBOの取組はボランティアであり、人材の確保、活動費など継続するには多くの課題を抱えている。コミュニティセンターは活動の拠点となり、プログラムの工夫により無関心層を呼び込むことができていく。CBOの活動を支え維持する事業施策がMSMのHIV感染症対策に望まれる。

6. 結論

当事者による啓発資料の開発と普及活動は訴求性が高い。商業施設と連携したアウトリーチプログラムはコミュニティ形成にも関連し、啓発普及を推進する基盤構築となった。啓発資料アウトリーチによる知識、行動への影響が見られていた。CBOとの協働はMSMのHIV対策推進に重要と考える。

7. 知的所有権の出願・取得状況(予定も含む) なし

研究課題：同性愛者等の HIV 感染リスク要因に基づく予防介入プログラムの開発及び効果に関する研究

課題番号：H15-エイズ-014

主任研究者名：大石敏寛（特定非営利活動法人・動くゲイとレズビアン の会 副代表理事）

分担研究者名：河口和也（広島修道大学人文学部 教授）

1 研究目的

同性愛者を対象とした個別の予防啓発施策は、エイズ予防指針において個別施策層とされながら、全国の自治体に普及しているとは言い難い。その現状を踏まえ、本研究班では、全国への普及を目標として同性愛者向けの啓発手法を開発、実施している。

本年度は以下の3点を研究目的とする。

- (1)個人への普及として、全国各地に存在する同性愛者向けのバーでのワークショップ型の啓発手法を本開発し、モデル化すること
- (2)集団への普及として、バー介入による効果がコミュニティにどのように普及・波及するかについて明らかにすること
- (3)効果評価を伴った啓発手法を開発実施するために、より有効な効果評価の指標と手法について検討すること

2 研究方法

1) ワークショップ型啓発手法の本開発

- ①海外の啓発手法の事例研究
- ②前年度予備介入したワークショップ型啓発手法に、効果評価やリスクアセスメント調査（以下 RA 調査、前研究班,13年）を反映し改良実施する
- ③普及のためのモデル化に向け、プログラム実施のプロセスを記述、分析する

2) 啓発の普及・波及の調査

- ①文献・事例研究
- ②介入バーからのコミュニティへの「二次的普及の方向性」の実態予備調査を質問票調査などにより行う

3) 啓発手法の効果評価と効果指標・手法の研究

- ①効果評価に関する国内外の文献・事例研究
- ②小グループレベル：ワークショップ型啓発の介入前（プレ）-介入直後（ポスト）-1ヵ月後（フォロー）の自記式質問票調査により効果評価を実施する。さらに効果評価指標、手法を改良する
- ③個人レベル：フリーダイヤル電話相談を用いた介入とインターネットを活用した介入を行い、相談実施記録、質問票調査、WEB上の質問票調査により形態評価を実施する
- ④コミュニティレベル：マンガを活用した啓発資料による介入をし、質問票調査による影響評価を実施する

（倫理面への配慮）被調査者には調査の主旨について十分な説明と同意を得て調査を行い、拒否の機会を保証し、個人が不利益を受けないようプライバシー保護に配慮した。

3 研究結果

1) ワークショップ型啓発手法「LIFE GUARD」の本開発【プログラムの改良】

①啓発手法の情報収集・分析、②RA 調査で明らかになったリスク要因、③プレ介入の効果評価結果の3点を反映させ、プログラムの内容や方法論の改良をした。まず、上位5位のリスク要因「主張スキル」等を、前プログラム（14年）の7、プレ介入（15年）の10に比し、本年度は14（前年比40%増）と、徹底反復して扱う量を増やした。さらに、プレ介入で重点介入したリスク行動に影響する第一要因「主張スキル」に加え、それに強い影響をもつリスク要因3つも強化した。

【介入プロセスの記録化】

より潜在的な層へのアプローチのため、インターネット等の広報を強化した（掲示板13ヶ所、WEBを新設運用）。また、バーとの協力関係を専門とする人材配置をした。

【本開発・実施】

「LIFE GUARD」を、4ブロック地方（前年比1増）、15店舗（同1増）、新規に9店舗（全体の60%）で実施することができた（参加者183名-前半9回）。なお実施の際、9つの自治体との連携を強化した。

2) バー介入の普及・波及の調査

【ワークショップ型啓発手法「LIFE GUARD」のコミュニティへの二次的普及の分析】

普及理論（ロジャース,1982）に基づき、バー介入による効果のコミュニティへの普及についての調査デザインを作成した。「LIFE GUARD」の参加者はオピニオン・リーダー層（計16%）であり、この層が同性愛者コミュニティのマジョリティ層への普及の鍵を握っていると位置づけた。普及可否には、参加者の満足度、マジョリティ層へのクチコミネットワークの2つを分析軸とした。

【普及拡大プロセスに関する予備調査】

①オピニオン・リーダー割合の調査

開催13軒（1月16日現在）の推定顧客数に対する参加者（オピニオン・リーダー）の割合を分析した結果、16%未満が7軒、16%～20%が3軒、20%以上が3軒であった。

②介入効果の普及拡大に関する予備調査

介入後1ヶ月間に協力者の88.6%が平均7人にプログラムを伝えていた。その普及方向性は、バーでの友人が48.1%、インターネットでの友人が22.2%、ハッテンバなどその他が29.6%と、同性愛者等が出会う各方面に広がっていた。

③開催実施歴の有無および地域間比較

開催実施歴と地域間（解析中）による比較を行った。プレ介入1年後の店舗では「魅力・快感」などのリスク要因が有意（ $p<0.10$ ）に高い傾向があった。

3) 手法の効果評価と効果指標・手法の研究

【効果評価の研究】

予防啓発手法の効果評価について包括的枠組みで整理し、効率性・汎用性に優れた新たな評価手法を検討し、フォローテストの回答システムを完成し、効果指標を見直した。

【啓発手法の効果評価】

①ワークショップ型啓発介入の効果評価

形態評価では、「予防に役立つ」96.2%、「友だちに知らせたい」91.7%、と満足度が高かった。

介入の影響評価の解析は、プレ・ポストが12月25日まで参加者183名、フォローは12月12日まで参加者117名を対象とした。介入のプレ・ポスト比較(N=143)において、A)感染知識(体液、部位、行為)；プレ介入同様有意な効果が確認された。さらに感染行為知識を増強したことで、オーラルセックスの理解で効果が認められた(p<0.10)。フォロー(N=44)でも1ヵ月後の効果の持続が認められた。

B)リスク要因；第1位「主張スキル」で介入による有意な効果(p<0.001)が見られ、1ヵ月後のフォローでもその効果の持続が確認された(p<0.01)。第4位「魅力・快感」で有意な効果が見られた。またフォローでも効果の持続が確認された(p<0.001)。第3位「行動変容意図」は増加傾向、第6位「コンドーム抵抗感」は減少傾向であった。

C)「主張スキル」に影響する要因；「自己効力感」(リスク要因第7位)で、介入による有意な効果が見られ、フォローでもその効果の持続が確認された。特にオーラルセックスでの自己効力感の効果は強く持続された。(p<0.001)

D)性行動；オーラルセックスでのリスク行動で、1ヵ月後も有意な効果が持続していた。(p<0.05)

②個人レベルの効果評価

フリーダイヤルの電話相談を用いた介入261件(2004年4月～12月)について、効果評価が行われた。またインターネットを活用した介入は、一部利用者(N=1559)に対する効果評価で、「目的が達成された」82.7%、「使いやすい」89.6%と満足度は高くリピーターも26.7%あった。個人レベル介入は、小グループの介入対象に約33%認知され、複数の介入レベルを併行して利用する人が多いことが確認された。

③コミュニティレベルの効果評価

マンガ活用のちらしを改訂配布し(276ヶ所約2万枚)、効果評価を行った。本レベルの介入有群は、性行動、「主張スキル」「自己効力感」で有意な(p<0.01)効果が見られた。

4 考察

1) ワークショップ型啓発手法の本開発

RA 調査におけるリスク要因や前年度予備介入の効果評価を反映修正し、同性愛者向けバーでのワークショップ型啓発手法「LIFE GUARD」が本開発された。予備介入よりも、感染知識での効果が強化され、リスク要因・リスク行動での1ヵ月後の効果の持続性も確かめられ、有効な啓発手法が開発されたと言える。今後はセーフセックスを抵抗なく浸透させる方法論(参加型ゲーム、ビジュアル、実演)を採用した効果についても検証することが課題となる。

2) バーにおける介入の普及・波及調査

ワークショップ型啓発手法「LIFE GUARD」の参加者を、新たな行動様式が普及する際のオピニオンリーダー層ととらえ、開催バーにおける参加者割合が16%以上となった約50%の店舗では、マジョリティ層への普及効果が期待される。また、普及の鍵を握る参加者の満足度は96.2%と高いことから二次的普及が期待できる。また、男性同性間の普及・波及の実態について平均7倍で拡大していくという数的把握が初めて可能となった。但し、地域、店舗単位で普及効果が確かめられるには、まだ時間が必要である。

3) 啓発手法の効果指標・手法の開発

より効率性・汎用性の高い効果評価に向けて、指標を見直し、フォローテストの回答システムを構築し、より精緻な効果評価を試行することができた。これまでの影響・形態評価のみならず、プロセスを含む評価をしていくことが、より合理的な効果評価のための課題である。

5 自己評価

1) 達成度について

一部計画を見直し、ワークショップ型啓発手法の内容と方法を修正改良し、介入効果を維持向上した手法として開発できた。そして介入のコミュニティへの普及を単一のプログラムとしてではなく、複合連動したプロセスとしてとらえ直し、実態調査と理論的枠組みの整理に着手した点で目的は達成している。効果評価研究と啓発手法の研究との統合がうまくいき、より適応可能な啓発手法となった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

効果評価を伴う同性愛者向け啓発手法として、すでに行政と連携しての普及に取り組んでいる。さらには同性愛者向け施策を未実施の自治体やNGOにも注目され、未実施地域への普及をしていく可能性からも社会的意義は高い。また国際的にもMSMなど潜在的な層へのアプローチの一方法論として応用されていくものと考えている。

3) 今後の展望について

3年目は、ワークショップ型介入を全8地方ブロックに拡大実施し、同性間施策を全国へ普及していくためのモデル化を行い自治体に複数の方法論を提示する。また、介入の効果評価について、新たにプロセス評価を行い、より合理的で採用しやすい効果評価手法を提示していく。

6 結論

バーでのワークショップ型啓発手法が修正改良され、効果の確かめられた手法として本開発され、各地に普及できる啓発手法の準備は整った。今後も介入を行い、本年度着手したコミュニティへの普及の研究を深め、プロセス評価を行い、同性間施策に行政が取り組みやすくなることが、同性愛者等への啓発として重要である。

7 知的所有権の出願・取得状況 なし

研究課題：HIV 感染予防対策の効果に関する研究

課題番号：H15-エイズ-013

主任研究者：池上千寿子（特定非営利活動法人ふれいす東京 代表）

分担研究者：東 優子（ノートルダム清心女子大学 助教授）、徐 淑子（新潟県立看護大学 講師）、
生島 嗣、兵藤智佳（特定非営利活動法人ふれいす東京）

1. 研究目的

本研究は、予防対策として有効な介入プログラム／パッケージの開発と実践を通じて、青少年の性の健康対策及び青少年の性の健康の向上に資することを3年計画の目的としている。3年計画の2年度にあたる本年度は、以下の5本の柱で研究を実施した。

- A. 映像教材 *Let's CONDOMing* の効果に関する準実験研究
- B. 国内におけるピアプログラムの実態とニーズに関する調査研究
- C. 自治体における若者の性と健康に関する政策・事業実態分析調査研究
- D. HIV 陽性者からの被告知体験が個人にもたらす影響についての調査研究
- E. 予防介入を実践するための人材育成

2. 研究方法

A. 映像教材の効果に関する準実験研究

初年度に作成した準実験研究プロトコルに則り、都内専門学校に通う男女学生（18-19歳）54名を介入群と統制群にわけ（各27名）性別でマッチさせ、ビデオ視聴前および視聴後3週間の2時点で同一の質問紙調査を実施。調査内容はビデオの「ねらい（学習内容）」を反映した28項目（含む反転項目）。

B. 国内におけるピアプログラムの実態とニーズに関する調査研究

- 1) ピア介入プログラムに関する文献研究をもとに質問紙を作成しピア介入について発表している組織を対象に郵送による質問紙調査（配布297、回収117）。
- 2) ピア活動を実践している5グループを対象にその内容についての面接調査（継続中）。

C. 自治体における若者の性と健康に関する政策・事業実態分析調査研究

- 1) 既存の保健プログラムの評価指標の開発と評価に関する文献調査。
- 2) 事例研究のための面接調査。中央官庁、自治体、保健所、民間などのキーパーソンから政策決定、予算、連携などについて情報を収集。
- 3) 東京都・神奈川県の保健所調査。若者の性の健康

に関する事業についての郵送による質問紙調査（配布74、回収37）。

- 4) 5事例についてのインデプス面接調査。

D. HIV 陽性者からの被告知体験が個人にもたらす影響についての調査研究

- 1) HIV 陽性6名（女性1、MSM 男性3、異性愛男性2）を対象とし告知動機に関する半構造化面接。
- 2) ゲイサイトの会員を対象に「被告知体験の有無とその影響」についてweb調査（継続中）。

E. 予防介入を実践するための人材育成

（財）日本性教育協会と連携し、教育現場や地域で若者の性と健康に携わる教師、保健師、助産師を対象に4回のセミナーを実施（継続中）。

【倫理面への配慮】上記すべての調査協力者、研修参加者について、プライバシーの厳守および録音と記録の管理と利用についての説明同意を得た上で実施している。web調査では倫理課題についてあらかじめ管理者と検討、合意し、会員に説明した上で自発的参加を求めた。

3. 研究結果

A. 映像教材の効果に関する準実験研究

対応のあるt検定で回答を分析した結果、介入群では28項目中以下の7項目で統計的に優位あるいは優位傾向が観察された。「性の悩みはひとりで抱え込まない方がいい」「セックスするかしないかは相手の気持ちを尊重する」「友達とコンドームのことを話すのは役に立つ」「男同士のセックスは異常である」「女子からコンドーム使用を依頼すると嫌われる」「セックスするかしないかは自分で決める」「女性用コンドームがある」。

B. 国内におけるピアプログラムの実態とニーズに関する調査研究

- 1) 本調査は二部構成である。第I部「ピア・アプローチに関する知識・経験・考え方」では、ピア・アプローチについて「聞いたことがある」と回答した111名を対象に、①回答者の基本的属性、②ピア・アプローチに関する知識と経験、③ピア・アプローチに対する捉え方・考え方を分析した。第II部「ピア・アプローチを使ったプログラムの実践」では、111名のうち企画・

実践の経験がある72名を対象に、①プログラムへの関わりかた、②ターゲット集団と具体的な活動内容、③「ピア・ヘルパー」について、④運営に関わる財源について、⑤プログラム評価について、⑥プログラムを運営する上で感じている困難・問題点・改善点について分析した。先行文献に基づいて抽出した5つの「ピア・アプローチの特徴（長所と短所）」（①ピア・アプローチの理論と実践に対する支持、②プログラム・デザインの有益性、③運営・実践の中心となる「ピア」の位置づけ、④「ピア」がもたらすIEC効果、⑤エンパワーメント効果について回答を分散分析した結果、「過去に企画の経験はあるが、将来はしない」と回答した群は、他群と比較して②④⑤について、「過去に実践の経験はあるが、将来はしない」と回答した群は②について、それぞれ有意に低い評価を下していることが明らかになった。

2) 質問紙調査への協力者の一部を対象に、半構造化された面接調査を実施中である。

C. 自治体における若者の性と健康に関する政策・事業実態分析調査

1) 東京、神奈川の保健所では「若者の性の健康に関する事業」がかなり広範に実施されており、事業立案について当事者（若者）はさまざまなレベルで参加し、事業実施におけるネットワークの構築では複数の組織の有機的連携のある事例が観察された。

2) 以上から当事者の立案参加度指標、事業実施におけるネットワーク指標を検討した。

D. HIV陽性者からの被告知体験が個人にもたらす影響についての調査研究

1) 陽性者の告知動機では「必要性」が告知相手については「共感の予測」「心理負担予測」（隠す負担、相手にかける負担）がキーワードとして示唆された。

2) web調査は500名を上限に実施中である。

E. 予防介入を実践するための人材育成

4回で約90名の参加を得て継続中、2月に終了。

4 考察

本研究は、性的にもっとも自由活発になるがほとんど無介入で放置されている「18歳以降」に焦点をあてている。中学、高校での「性教育」が困難になりつつある現在、この対象群への介入は重要かつ必要である。

映像教材は若者による群像ドラマ仕立てであり、性感染の医学的解説、疫学データ、予防方法の解説という従来型の学習ビデオと異なる。準実験研究から性についての話し合い等の代理体験をとおして、保健行動

を阻害する「思い込み」や性的指向への偏見を克服する可能性が示唆された。

ピアアプローチおよび自治体での事例研究では、多様な実態とニーズを把握できた。理念として「かくあるべし」ではなく、立案や実践における若者の参加の質や関わり方、それぞれの利点と課題を整理し、地域や学校で実現可能な方法を「選択する」ための指標を提供することの必要性が示唆された。

5 自己評価

1) 達成度について

本年度の研究目的である5本の柱について計画通り実施している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は、予防介入のための人材育成を含め「基礎研究を実践へと”翻訳”する」試みであると同時に、予防介入における多様なギャップ（世代間ギャップ、ジェンダーギャップ、行政と民間のギャップ、専門性と当事者性のギャップ、公衆衛生的視点と当事者性のギャップ、陽性者と社会のギャップ、予防とケアのギャップ）に注目し、これらのギャップを埋めるための課題を整理し、実践可能な手法を提案してゆくという明確な方向性をもつ。この方向性は有機的な予防戦略を構築する上で重要であり、「研究のための研究」ととどまらない貴重な社会的意義をもつ。若者だけでなく陽性者とその周囲の人々を介入当事者として位置づけることは国際的な理念のひとつとして認知されているが、その理念が日本でいかに実践しうるかの研究としても有意義であろう。

3) 今後の展望について

今回の研究結果を踏まえて映像教材、副教材、手引き、事例集、資料集などの教材パッケージを開発し、自治体や学校、地域での有効な活用を図る。陽性者による告知については質問紙を開発し量的調査を実施する。被告知経験と予防行動との関係を整理し、予防とケアを結合するような介入戦略を提案したい。

6 結論

若者が性の健康を促進するための映像教材の学習効果が確認された。国内でのピア・プログラムおよび自治体の取り組みの実態を把握し、課題を整理した。被告知経験の個人への影響についてエビデンスを得た。

7 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

なし。

研究課題：エイズ対策における関係機関の連携による予防対策の効果に関する研究

課題番号：H-15-エイズ-016

主任研究者：五島 真理為（特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター 理事長）

分担研究者：河原 和夫（東京医科歯科大学大学院 教授）、黒田 研二（大阪府立大学社会福祉学部 教授）、山本 勉（岡山県立大学 短期大学部 教授）、新庄 文明（長崎大学大学院 教授）、小林 章雄（愛知医科大学 教授）、守山 正樹（福岡大学医学部 教授）、加藤 哲夫（特定非営利活動法人せんだいみやぎ NPO センター 常務理事）、林 靖二（国立南和歌山病院 前院長）、白井 良和（和歌山県 薬務課班長）、中瀬 克己（岡山市保健所 所長）、前川 勲（WITH 代表）、尾澤 るみ子（箕面市立第一中学校 教諭）、竹内 幸延（大阪市立鯉江東小学校 教諭）、伊藤 葉子（中京大学社会学部 講師）、宮坂 洋子（HIV かごしま情報局 代表）、吉田 香月（特定非営利活動法人 HIV と人権・情報センター患者会 代表）

1. 研究目的

本研究は、「若者相互の予防啓発プログラム」による感染防止（一次予防）、「妊婦健診」における抗体検査とその事後指導（二次予防）、「訪問栄養支援」と「口腔保健管理」を通じた発症予防（三次予防）の各段階において、エイズ対策の実施主体である保健・医療・教育機関や専門団体等の既存社会サービスと NGO の連携による予防対策の現状、阻害要因、事業の効果を明らかにし、地域における人権・予防啓発の面におけるエイズ対策の進展、感染者の QOL 向上をめざした連携による取り組みの指針を作成することを目的として行った。

2. 研究方法

1) 行政機関と NGO の連携による若者相互の予防啓発プログラムの評価

① 2001～2004 年開催の若者相互の予防啓発プログラム（YISP）参加の高校生 8443 名の事前・事後調査と、講演のみ参加の高校生 284 名の事前・事後の認識や行動変容の比較。

② YISP の参加者 5361 名の規模別、教育段階別、共生ワーク有無別の効果の比較。

③ 研修効果の質的評価の方法の開発：2004 年度の YISP で共生ワーク（感染者との共感の育成を目的）を実施した専門学校・大学の 38 名および大学生 40 人を対象とし、ワークシートから読み取れる「共感」の内容を 6 カテゴリーの点数化で評価し、感染者との出会いの有無による事前・事後の比較。

④ 若者相互の予防啓発プログラムの実施担当者（学校、保健所、若者のピアエドゥケーター）を対象とする事業の効果、評価に関する面接聞き取り調査。

2) GO と NGO の連携事例としての A 県モデルの評価

① A 県におけるエイズ対策担当者を対象とする諸機関の連携の実情調査：(1) 行政 13 機関のエイズ担当者、(2) NGO・市民 4 団体、(3) エイズピアエドゥケーターおよびユースグループメンバーを対象とする面談およびワークショップ形式で、連携事業の内容、対象、課題、効果、阻害要因等に関する評価。

② 全国の主管部局、保健所等対象の調査結果をもとに、NGO との連携の実情、効果、AIDS/NGO に関する情報や認識などについて、全国と A 県の調査結果とを比較。

③ 本研究班が平成 12 年度に実施した調査結果と現況との比較による、A 県の 3 年間における変化の評価。

3) 妊婦健診における自主的なプレポストカウンセリングによる HIV 抗体検査（VCT）利用者の認識・行動変容

① B 拠点病院において自主的なプレポストカウンセリングによる HIV 抗体検査を 2002 年 10 月～2004 年 3 月の期間に受けた妊婦 575 名を対象とする感染予防の認識、行動変容への姿勢についての無記名調査。

② 事業担当者に対するフォーカスグループインタビュー

4) 栄養支援と口腔衛生管理の現状に関する調査

① 全国の保健所による栄養支援の実施状況、阻害要因に関する郵送調査（2003 年 11 月～2004 年 2 月）の分析。

② 歯科診療所 500 箇所を対象とする HIV 感染者の受入れ及び口腔保健管理の現状と阻害要因に関する調査とその結果の分析。

③ HIV 感染者 30 名を対象とする直接面談による栄養支援および口腔保健管理サービスの利用状況・阻害要因等に関する調査

5) 研究成果にもとづくマニュアル作成・発行

啓発プログラム、プライバシー研修、栄養支援（英語）、および HIV と口腔保健管理のマニュアルの作成・発行。

（倫理面への配慮）

本研究は、主に NGO ならびに保健医療機関等の事業状況に関する調査を行うもので、NGO と諸機関のそれぞれの自発的な判断を前提として調査を行い、該当する機関の担当者との十分な協議の上で資料の整理、分析をするもので実験動物あるいは人権上の問題が生じる可能性はない。また事業の利用者や感染者を対象とする調査は匿名で実施し、感染者会によるプライバシー保護や倫理面に関するチェックを経て研究を進めるので、倫理上の問題は生じない。

3. 研究結果

1) 行政機関と NGO の連携による若者相互の予防啓発プログラム（YISP）の評価

① YISP 参加の高校生は、知識の正解率、「エイズ・性を自分の問題」と考える者の割合ともに増加し、また講演のみ参加の高校生と比較して、知識の完全正解率、「自分の問題」、「友達と話したい」などの項目に関する事後の回答に差がみられた。

②小規模50人以下では「友人とエイズのことを話したい」という回答が増加した。教育段階別では、どの段階でも効果的だが、中学校に関しては、知識の習得率が高かった。

③共生ワークのワークシートを数値化することによって、対象者の心の動きというデータ化が困難な啓発プログラムの評価測定の方法としての可能性が示唆された。また、対象者の自己肯定感、人との関係性、社会性という側面が共生ワーク、YYS Pの効果へ何らかの関わりがあるのではないかと、ということが示唆された。

④学校教育機関とNGOが連携して行うことが、その後の啓発の取り組みに繋がる傾向がみられ、連携を行う上で特に保健師と養護教諭、NGO職員がキーパーソンとなった。ピアエデュケーターの研修では自らの問題としてとらえるようになった。

2) 連携事例としてのA県モデルの作成と事業の評価

①NGOとの連携のもと、人材育成事業「保健師エイズ検査・相談研修事業」「医療機関職員研修事業」「ピアエデュケーター養成講座・育成研修事業」、啓発事業「高校生調査予防講座」「啓発イベント」、感染者支援ならびに情報・資材の提供が進み、その他、委員会の専門委員（公職）、通訳派遣事業、翻訳事業、セクシュアルマイノリティ向けホームページの運営事業、調査事業、啓発事業の企画運営、海外情報の提供・調整などが進んだ。

②「NGO情報増加、活動への認識の改善」「担当者の人権・当事者意識の向上」「担当者の自己評価または意欲の向上」「GOとNGOの機能や役割に関する認識」「多様な連携の広がり」がみられた。

3) 妊婦健診におけるVCT利用者の認識・行動変容

利用者のAIDS/HIVについての印象の改善、パートナーへの抗体検査の勧めやセーフターセックスに向けた行動変容への意識変化が見られた。また、事業担当としての保健所と病院、カウンセラーと医療スタッフの連携、病院管理者、臨床検査技師の積極性、NGOによる研修などの重要性が確認された。

4) 栄養支援と口腔衛生管理の現状

①日本の保健所ではまだほとんどHIV感染者にたいする栄養支援経験がないが、今後の働きかけ次第で実施保健所は増加する可能性はあることが示唆された。支援のプライオリティの判断基準として「緊急性」「必要性」などを具体的・数量的に評価するのに有効な指標を開発した。

②歯科医師の5%がHIV感染者治療を経験し、1%が要請を受けたが診療を行っていない。今後依頼があれば受入れる意向はHIVは35%、ABC肝炎は58%であり、「原則的に拒否する」回答がABC肝炎は1%に対し、HIVでは27%であった。

③感染者を対象とし快食、快笑、快眠、快生、快汗の5つのQOL項目スケールから食事との関連性を調査分析中である。

5) マニュアルの作成・発行

①「若者による若者の啓発プログラムのためのマニュアル」
②「プライバシー研修マニュアル」③「英語版栄養支援マニュアル」④「HIVと口腔保健管理マニュアル」を発行した。

4. 考察

若者相互の予防啓発については、ワークショップの形式による啓発プログラムが、講演のみよりが効果的であることがわかった。また、中学校に関しては知識の習得率が高いこと、「もし〇〇が感染していたら」という共生ワークや50人以下の小規模で行うことにより「友人と話したい」、「自分の問題と考える」などが増えることなど、効果的な実施方策の示唆が得られた。

実施担当では、学校教育機関とNGOが連携して行うことが、その後の啓発の取り組みに繋がる傾向がみられ、特に保健師と養護教師、NGO職員が連携のキーパーソンであった。新学期前から準備を行い、管理者、男性職員等の理解を得るなどが阻害要因の克服に繋がることが面接インタビューから窺えた。

A県では平成12年度に「近隣のNGOがない」ことを阻害要因としていたが、行政、NGO、関連機関の連携モデル事業の中で全ての保健所での連携、多岐にわたるエイズ対策事業の増加、若者主体のエイズイベントなど、短期間に量的にも質的にも充実した事業を全県下においてNGOとの連携のもとに実現させた。他県においても同様の展開が可能であることを示唆している。その基盤として、NGOを専門家委員に任命、行政とNGOが課題の共有、行政と教育機関との繋がり、連携事業として人材・ピアエデュケーター育成などがあるが、行政担当者の配転による継続性の中断があやぶまれる。

妊婦のVCTは予防行動への変容とともに、パートナーへの働きかけの機会となることが示された。保健所、病院、県、NGOの連携が事業の重要な要素である。

保健所による栄養支援は働きかけ次第で、今後の増加が示唆され、医師、カウンセラー、看護師、保健師などのネットワークづくりが重要である。

歯科診療現場における感染予防と診療受入れの姿勢には強い関連がみられ、効果的な研修の工夫と実施が急務である。

5. 自己評価

1) 達成度：本年度計画はほぼ実施し新しい課題にも取り組んだ。
2) 研究成果は直ちに地域の事業に直結し得る社会的意義も高い。
3) 今後は、研修、事業の普及をはかるためのマニュアル、指針の作成を進めたい。

6. 結論

① 関係機関連携による若者相互の啓発は有効である。
② A県は他県においても展開が可能な連携モデルとなり得る。
③ 諸機関連携のもとに行う妊婦健診対象者のVCTは行動変容の機会となり得る。
④ 歯科診療現場における感染予防と診療受入れにむけた効果的な研修の工夫と実施が急務である。

F. 知的所有権の出願・取得状況 なし