

- on Retroviruses, NY, USA, May 23-28, 2011
17. Emiko Urano, N Kuramochi, K Miyauchi, H Tomoda, Y Takebe, J Komano, Y Morikawa. A Novel HIV-1 Inhibitor Targeting Gag Screened by Yeast Membrane-associated 2-hybrid System. CROI 2011 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, Feb 27-Mar 2, 2011
 18. T. Murakami, K. Miyakawa, C. Bucci, J. Komano, and N. Yamamoto. Role of Rab7 and its effector protein in HIV-1 assembly. May 18-23 2009, Retroviruses, Cold Spring Harbor, N. Y., USA.
 19. Murakami T., H. Wu, M. Kawamata, J. Chiba, and T. Takemura. Role of Rab11a in HIV-1 assembly. The 2011 Meeting on Retroviruses. Cold Spring Harbor, USA, 2011.
 20. Takemura T., M. Kawamata, and T. Murakami. Selection and characterization of the mutant HIV-1 that can replicate without cypa in the cypa-dependent jurkat cell. The 2011 Meeting on Retroviruses. Cold Spring Harbor, USA, 2011.
 21. Murakami T., H. Wu, M. Kawamata, J. Chiba, and T. Takemura. Role of Rab11a in Virus Assembly of HIV-1. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 2011.
 22. Takemura T., M. Kawamata, and T. Murakami. Selection and Sequencing Analysis of the Mutant HIV-1 that can Replicate without Cypa in Jurkat Cell. XV International Congress of Virology, Sapporo, Japan, 2011.
- (国内学会)
23. 沖本 憲明, 平野 秀典, 大塚 教雄, 森本元太郎, 藤田 茂雄, 泰地 真弘人 “Computational analysis of G9a-inhibitor interactions” 情報計算化学生物(CBI)学会 2011 年大会、平成 23 年 11 月 8-10 日、神戸
 24. 沖本 憲明, 平野 秀典, 大塚 教雄, 森本元太郎, 藤田 茂雄, 泰地 真弘人 “Computational analysis of G9a-inhibitor interactions” 第 25 回分子シミュレーション討論会、平成 23 年 12 月 5-7 日
 25. 沖本 憲明 ”分子動力学専用計算機 MDGRAPE-3 を使用した化合物スクリーニング” 並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB), 平成 22 年 12 月 3 日, 東京
 26. 沖本 憲明 “分子ドッキングと分子動力学計算を組み合わせた化合物スクリーニング” 日本薬学会 第 130 年会, 平成 22 年 3 月 29 日, 岡山
 27. 沖本 憲明 ”ハイパフォーマンスコンピュータを利用した次世代創薬研究”, 近畿化学協会コンピュータ化学部会, 平成 22 年 1 月 31, 大阪
 28. 沖本 憲明”タンパク質-リガンド結合親和性予測法の評価” SCHRODINGER ユーザーフォーラム 2009 平成 21 年 10 月 21 日, 東京
 29. 星野忠次, 藍壇愛, 原田壮一郎, 杉浦互「ウイルス酵素の構造変形に関する系統解析」第 23 回日本エイズ学会学術集会・総会、名古屋 (2009.11.27)
 30. 柳田浩志, 松元輝礁, 浦野恵美子, 駒野淳, 星野忠次「新規 HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害薬の設計と合成」日本薬学会第 130 年会、岡山 (2010.3.29)
 31. 藍壇愛, 萩原洋子, 鈴木優章, 根矢三郎, 星野忠次「V82A, I84V 変異を標的とした HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の設計」日本薬学会第 130 年会、岡山 (2010.3.29)
 32. 原田壮一郎, 鈴木優章, 根矢三郎, 星野忠次「HIV-1 逆転写酵素の結晶構造の分解能を向上させる変異に関する分子動力学的研究」日本薬学会第 130 年会、岡山 (2010.3.29)
 33. 星野忠次, 柳田浩志, 松元輝礁, 尾瀧将一, 浦野恵美子, 村上 努, 駒野 淳「抗 HIV 薬 RNaseH 活性阻害剤の開発」ナノ学会第

- 8 回大会, 講演予稿集 S8I-1, 岡崎 (2010.5.14)
34. 星野忠次, 柳田浩志, 松元輝礁, 尾瀨将一, 高江州善寿, 浦野恵美子, 市川玲子, 村上 努, 駒野 淳「新規 HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤の開発」日本ウイルス学会 学術集会, 03-2-07, 徳島 (2010.11.9)
 35. 柳田浩志, 松元輝礁, 尾瀨将一, 高江州善寿, 浦野恵美子, 市川玲子, 村上 努, 駒野 淳, 星野忠次「新規 HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤開発における構造活性相関」日本エイズ学会学術集会, 2P-57, 東京 (2010.11.25)
 36. 柳田浩志, 松元輝礁, 尾瀨将一, 高江州善寿, 浦野恵美子, 市川玲子, 村上努, 駒野淳, 星野忠次「新規 HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤開発における構造活性相関」日本薬学第 131 年会, 29P-0113, 静岡 (2011.3.29)
 37. 柳田 浩志, 松元 輝礁, 尾瀨 将一, 高江州 善寿, 浦野 恵美子, 市川 玲子, 村上 努, 駒野 淳, 星野 忠次「新規 HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤開発における構造活性相関」第 21 回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, P-15, 千葉 (2011.5.30)
 38. 柳田浩志, 横田瑞穂, 尾瀨将一, 浦野恵美子, 市川玲子, 村上努, 駒野 淳, 星野忠次柳田浩志, 横田瑞穂, 尾瀨将一, 浦野恵美子, 市川玲子, 村上努, 駒野 淳, 星野忠次「HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤の開発」第 25 回日本エイズ学会学術集会, 047-267, 東京 (2011.11.30)
 39. 星野 忠次, 柳田 浩志, 尾瀨 将一, 横田 瑞穂, 浦野 恵美子, 市川 玲子, 村上 努, 駒野 淳「HIV-1 逆転写酵素 RNase H 活性阻害剤の開発」日本薬学第 132 年会, 30E09-pm06, 札幌 (2012.3.30)
 40. 駒野 淳. オーミクス解析手法が次世代エイズ治療・予防法開発に与えるインパクト. シンポジウム「これからの HIV 研究の進むべき方向」第 23 回日本エイズ学会, 名古屋, 2009 年 11 月 26-28 日
 41. 濱武牧子, 宮内浩典, 青木 徹, 浦野恵美子, 駒野 淳. Higher-order homotypic oligomerization determines the steady-state cell surface levels of CXCR4. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009 年 12 月 9-12 日
 42. 上原大輔, 坂本真衣子, 吉川治孝, 泉川圭一, 早川俊哉, 駒野 淳, 高橋信弘. Proteomic search for the function of HIV-1Rev protein in human cells. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009 年 12 月 9-12 日
 43. 青木 徹, 清水佐紀, 浦野恵美子, 濱武牧子, 寺嶋一夫, 玉村啓和, 村上 努, 山本直樹, 駒野 淳. Development of 5th generation lentiviral vector. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009 年 12 月 9-12 日
 44. 浦野 恵美子, 市川 玲子, 森川 裕子, 芳田 剛, 小柳 義夫, 駒野 淳. SEC14-like 1a carboxy-terminal domain negatively regulates the infectivity of human immunodeficiency virus replication. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009 年 12 月 9-12 日
 45. 招待講演 駒野 淳. Development of Rnase H inhibitor associated with HIV-1 RT. 鹿児島大学医歯学総合研究科 医学研究講義 特別講演会, 鹿児島, 2010 年 8 月 30 日
 46. 宮内 浩典, 浦野 恵美子, 駒野 淳. ハイスループットディスプレイアッセイの構築. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日
 47. 今留 謙一, 矢島 美沙子, 川野 布由子, 市川 紗弓, 清水 則夫, 中村 浩幸, 松田 剛, 駒野 淳, 山本 直樹, 藤原製悦. EB ウイルス関連血球貪食症候群モデルマウスの作製と解析. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 徳島, 2010 年 11 月 7-9 日
 48. 浦野 恵美子, 倉持 紀子, 市川 玲子, 宮内 浩典, 供田 浩, 武部 豊, 駒野 淳, 森川 裕子. HIV-1Gag を標的とする低分子化合物 BMMP によるウイルスエントリー

- 阻害機構。第 58 回日本ウイルス学会学術集会、徳島、2010 年 11 月 7-9 日
49. 尾崎 太郎、田中 智博、橋本 知恵、宮内 浩典、鳴海 哲生、山本 直樹、駒野 淳、玉村 啓和。gp120 の CD4 結合サイトを模倣した新規抗原分子の創製。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 50. 滝澤万里、草川 茂、北村勝彦、長縄 聡、本田三男、村上利夫、山本直樹、駒野 淳。非エピトープ変異による中和抗体感受性制御を指標にした HIV Env 定常状態の構造解析。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 51. 宮内 浩典、浦野 恵美子、駒野 淳。HIV 複製を増強する EBV 感染 B 細胞由来のサイトカイン。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 52. 橋本 知恵、田中 智博、浦野 恵美子、尾崎 太郎、新井 啓之、鳴海 哲夫、野村 渉、Kasthuraiah Maddali、Yves Pommier、山本 直樹、駒野 淳、玉村 啓和。HIV-1 遺伝子産物由来のインテグラーゼ阻害剤の創出。第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
 53. Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Jun Komano. The analysis of novel cyclin T1 splice variant lacking exon 7. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010 年 12 月 7-10 日
 54. Kosuke Miyauchi, Toru Aoki, Emiko Urano, Reiko Ichikawa, Jun Komano. Protein transduction by pseudo-lentiviral nano particles. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010 年 12 月 7-10 日
 55. 山吉 麻子、林 里衣、福本 裕之、小柳 義夫、駒野 淳、小堀 哲生、村上 章。Non-coding RNA (7SK) の機能解析と機能性人工核酸としての応用。第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010 年 12 月 7-10 日
 56. Chie Hashimoto, Wataru Nomura, Aki Ohya, Kosuke Miyauchi, Tetsuo Narumi, Jun Komano, Naoki Yamamoto, Hirokazu Tamamura. Synthesis of Trimeric Peptide Based on Gp41-C34 and its Anti-HIV effects (HIV 外被タンパク質 gp41-C34 3 量体の合成とその抗 HIV 作用). 日本ケミカルバイオロジー学会 第 6 回年会、東京、2011 年 5 月 23-25 日
 57. 招待講演 Jun Komano. Cytokine signatures of transformed B cells with distinct EBV latencies as a potential diagnostic tool for B cell lymphoma. シンポジウム「ガン・免疫・代謝研究を加速する Multiplex Assay とその応用」、東京、2011 年 6 月 7 日
 58. 浦野恵美子、宮内浩典、滝澤万里、市川玲子、駒野淳。HIV プロテアーゼ活性型 CASP3 による HIV 複製抑制。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日
 59. 尾崎太郎、浦野恵美子、鳴海哲夫、野村渉、Maddali Kasthuraiah、Pommier Yves、山本直樹、駒野淳、玉村啓和。Vpr 由来インテグラーゼ阻害剤の構造活性相関。第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30 日
 60. Emiko Urano, Kosuke Miyauchi, Mari Takizawa, Reiko Ichikawa, Jun Komano. Therapeutic potential of CASP3 engineered to be activated by HIV-1 protease. 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日
 61. 齊藤達哉、駒野淳、斎藤愛記、山岡昇司、山本直樹。好中球は Neutrophil extracellular traps により Human immunodeficiency virus-1 を排除する。第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日
 62. Jun Komano, Kosuke Miyauchi, Emiko Urano, Yoshiaki Okada, Cheng Kui, Yin Hang. Activation of TLR3-mediated innate immune response by retroviral infection in human cells. 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日

- 日
63. 齊藤達哉、駒野淳、斎藤愛記、山岡昇司、山本直樹、審良静男。Zinc finger antiviral proteinはガンマレトロウイルスに対する感染防御応答を制御する。第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月13日
 64. 村上 努、呉 鴻規、富田香織、伯川冬美、駒野 淳、千葉 丈、山本直樹。Rab蛋白質とそのエフェクター蛋白質の HIV-1 粒子形成における役割(Rab7 を中心に)。第23回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2009年11月26-28日
 65. 浦野 恵美子、倉持紀子、供田 洋、武部豊、駒野 淳、森川 裕子。酵母の膜結合 Gag-Gag 反応系で同定された HIV-1 Gag アセンブリー阻害剤。第23回日本エイズ学会学術集会、名古屋、2009年11月26-28日
 66. 浦野 恵美子、市川 玲子、森川 裕子、芳田 剛、小柳 義夫、駒野 淳。T細胞における HIV-1 抵抗性遺伝子のスクリーニング-SEC14L1a C 末端ドメインの同定とその機能解析。第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月25-27日
 67. 濱武牧子、駒野 淳、前田 史子、長塚靖子、竹腰 正隆。HIV-1 複製抑制能を有する健常人由来 CD4 反応性 IgM 抗体クローンの分離：HIV-1 に対する natural humoral resistance。第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月25-27日
 68. 滝澤 万里、草川 茂、北村克彦、長縄 聡、村上 利夫、本多 三男、山本 直樹、駒野 淳。Diversified HIV-1 を利用した中和抗体 KD-247 感受性を規定する Env アミノ酸残基の網羅的解析。第57回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009年10月25-27日
 69. 招待講演 駒野 淳。ゲノムワイドなエイズウイルス複製制御因子の探索。厚生労働科学研究費(エイズ対策研究推進事業)研究成果等普及啓発事業(国民向け)「HAART時代の長期予後を脅かす治療抵抗性エイズリンパ腫に対する多面的治療戦略に関する研究」岡田班研究成果発表会『エイズとエイズリンパ腫治療の最前線』、東京、2009年7月25日
 70. 村上 努、呉 鴻規、富田香織、伯川冬美、駒野 淳、千葉 丈、山本直樹。HIV-1 粒子形成における Rab7 とそのエフェクター蛋白質の役割 第57回日本ウイルス学会学術集会・総会、東京、2009年10月25-27日
 71. 村上 努、呉 鴻規、富田香織、伯川冬美、駒野 淳、千葉 丈、山本直樹。Rab蛋白質とそのエフェクター蛋白質の HIV-1 粒子形成における役割 (Rab7 を中心に) 第23回日本エイズ学会学術集会・総会、名古屋、2009年11月26-28日
 72. T. Aoki, S. Shimizu, U. Emiko, M. Hamatake, K. Terashima, H. Tamamura, T. Murakami, N. Yamamoto and J. Komano. Development of 5th generation lentiviral vector. 第32回日本分子生物学会年会、横浜、2009年12月9-12日
 73. 小森谷真央、村上 努、鈴木慎太郎、鳴海哲夫、野村 渉、山本直樹、玉村啓和。HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出第5回ケミカルバイオロジー学会年会、横浜、2010年5月18-19日
 74. 竹村太地郎、川又美弥子、村上 努。CypA 非依存的に増殖する HIV-1 変異株の分離 第58回日本ウイルス学会学術集会・総会、徳島、2010年11月7-9日
 75. 村上 努、小森谷真央、鈴木慎太郎、橋本智恵、鳴海哲夫、野村 渉、山本直樹、玉村啓和。細胞膜透過性 MA 部分ペプチドライブラリーを用いた新規抗 HIV-1 ペプチドの探索と創出 第58回日本ウイルス学会学術集会・総会、徳島、2010年11月7-9日
 76. 竹村太地郎、村上 努、Kewal Ramani Vineet。HIV-1 感染における CypA の機能解析第24回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010年11月24-26日
 77. 小森谷真央、村上 努、鈴木慎太郎、橋本知恵、鳴海哲夫、野村 渉、山本直樹、玉

- 村啓和。 HIV-1 マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチドの創出第 24 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2010 年 11 月 24-26 日
78. 竹村太地郎、川又美弥子、村上 努。サイクロフィリン A 非依存的に増殖可能な新規 HIV-1 変異株の解析 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30-12 月 2 日
79. 橋本智恵、鳴海哲夫、野村 歩、村上 努、山本直樹、玉村啓和。 HIV-1 第二受容体 CXCR4 の細胞外ドメインを基にしたエイズワクチンの開発研究 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30-12 月 2 日
80. 呉 鴻規、竹村太地郎、川又美弥子、千葉丈、村上 努。 HIV-1 粒子形成過程における Rab11a 蛋白質の機能解析 第 25 回日本エイズ学会学術集会・総会、東京、2011 年 11 月 30-12 月 2 日
81. Murakami, T., H. Wu, M. Kawamata, K. Hayashi, J. Chiba, and T. Takemura. Functional analysis of Rab11a in HIV-1 Replication 第 34 回日本分子生物学会年会、横浜、2011 年 12 月 13 日-16 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特になし。

表1. RNaseH 阻害剤スクリーニングにおける阻害剤ヒット率

Parniak et al, Anal Biochem 2003	0.1%
Fuji et al, J Med Chem 2009	1.9%
Fuji et al, J Med Chem 2009 NACME 誘導体	25.0%
H21 年度合成 NACME 誘導体	47.1%
H22 年度合成 NACME 誘導体	25.0%
H23 年度合成 NACME 誘導体	20.3%
H21-23 年度合成 NACME 誘導体	29.5%

表2. 本研究で得られた NACME 誘導体の力価

	数	%
H21 年度合成 NACME 誘導体		
総計	70	
阻害効果高 (IC50 < 4.9 μ M)	5	7.1%
阻害効果中 (IC50 5-19.9 μ M)	25	35.7%
阻害効果高 (IC50 20-50 μ M)	3	4.3%
H22 年度合成 NACME 誘導体		
総計	152	
阻害効果高 (IC50 < 4.9 μ M)	13	8.6%
阻害効果中 (IC50 5-19.9 μ M)	14	9.2%
阻害効果高 (IC50 20-50 μ M)	11	7.2%
H23 年度合成 NACME 誘導体		
総計	59	
阻害効果高 (IC50 < 4.9 μ M)	5	8.5%
阻害効果中 (IC50 5-19.9 μ M)	5	8.5%
阻害効果高 (IC50 20-50 μ M)	2	3.4%
H21-23 年度合成 NACME 誘導体		
総計	281	
阻害効果高 (IC50 < 4.9 μ M)	23	8.2
阻害効果中 (IC50 5-19.9 μ M)	44	15.7
阻害効果高 (IC50 20-50 μ M)	16	5.7

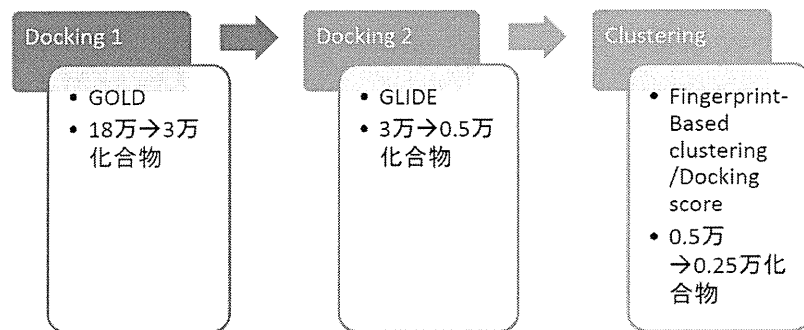


図1：分子ドッキング手順

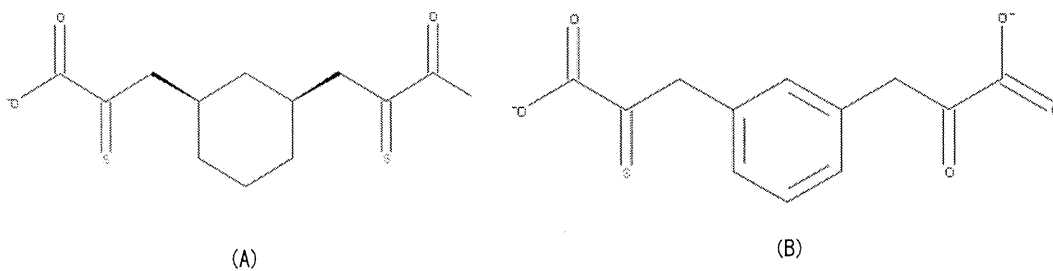


図2：大規模化合物ライブラリを使った化合物探索から得られたヒット化合物(A)と類似構造探索から得られたヒット化合物(B)

使用したプライマーセット

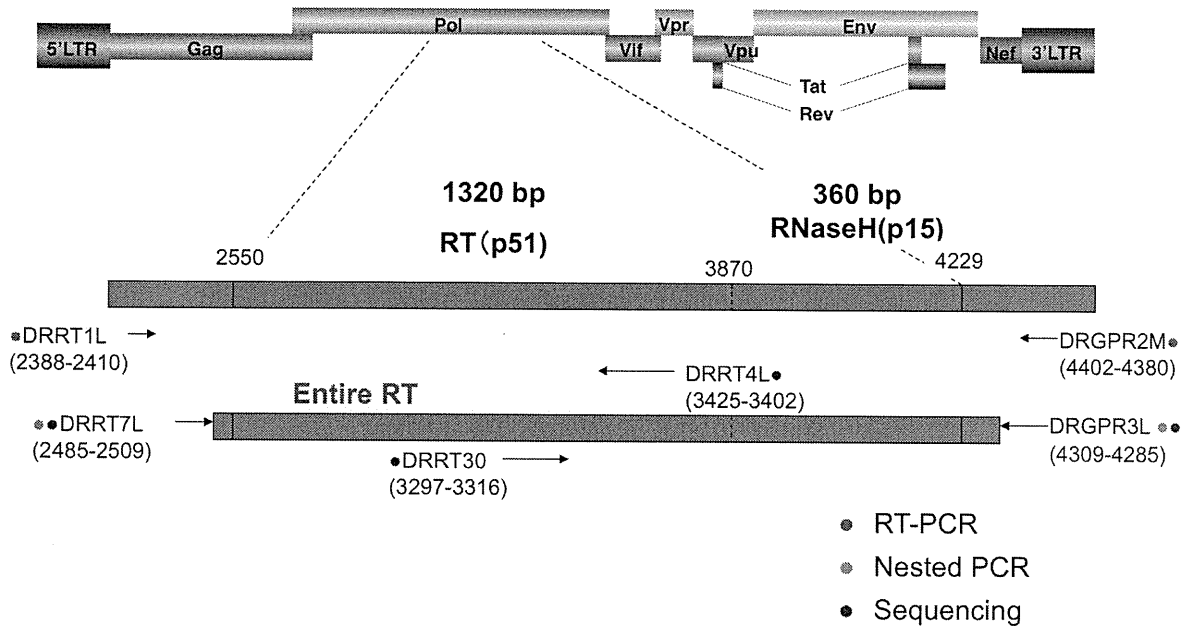


図 3 : プライマーセット

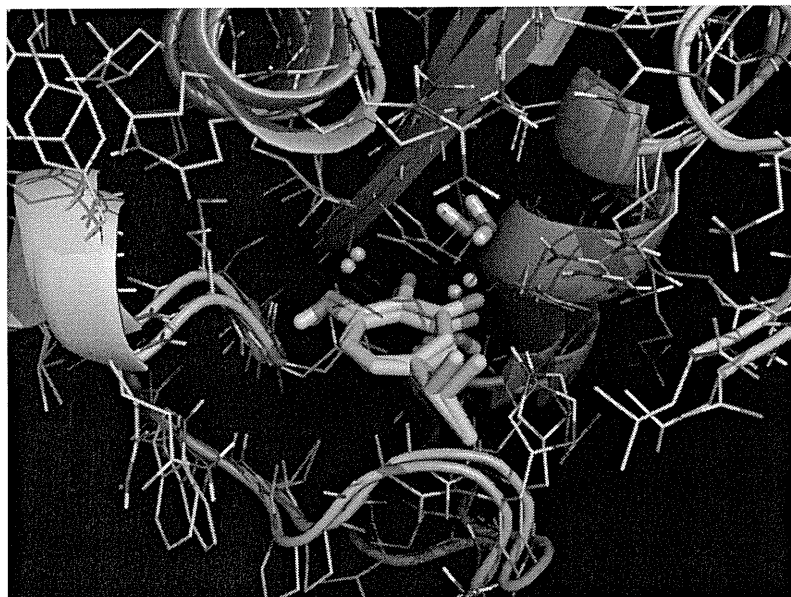


図4：QM/MM計算により得られたRT-阻害剤 (thujaplicinol) 複合体構造
タンパク質構造全体を動かしてエネルギー極小化した構造 (緑) とQM部分だけを動かした構造 (青)。後者の方が、実験構造に類似しており薬剤探索において適切な構造だと考えた。

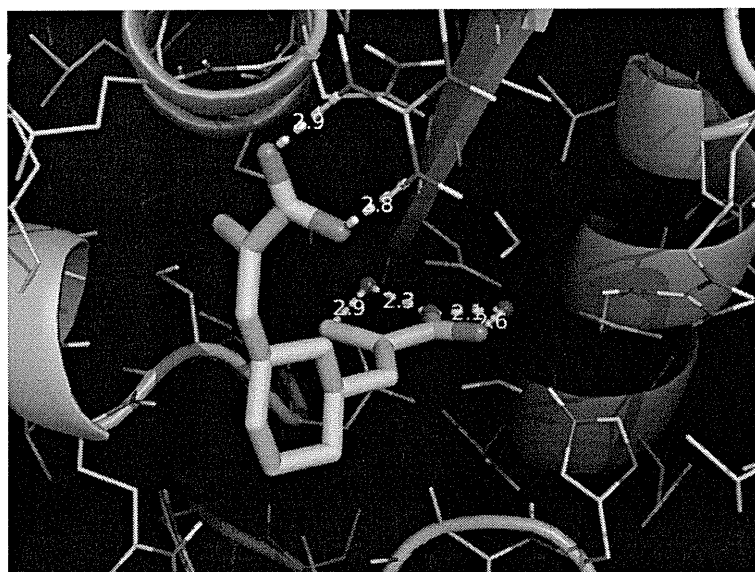


図5：QM/MM計算により得られたRT-阻害剤 (図2 (A)) 複合体構造
薬剤(図2 (A))は、2つの官能基(sulfanylidenepropanoic acid)の一方をRNase Hドメインの活性中心にある2つの Mg^{2+} へ配位させ、もう一方の官能基はタンパク質表面に存在するアルギニンと水素結合を形成している結合様式が最安定なポテンシャルエネルギーを示した。

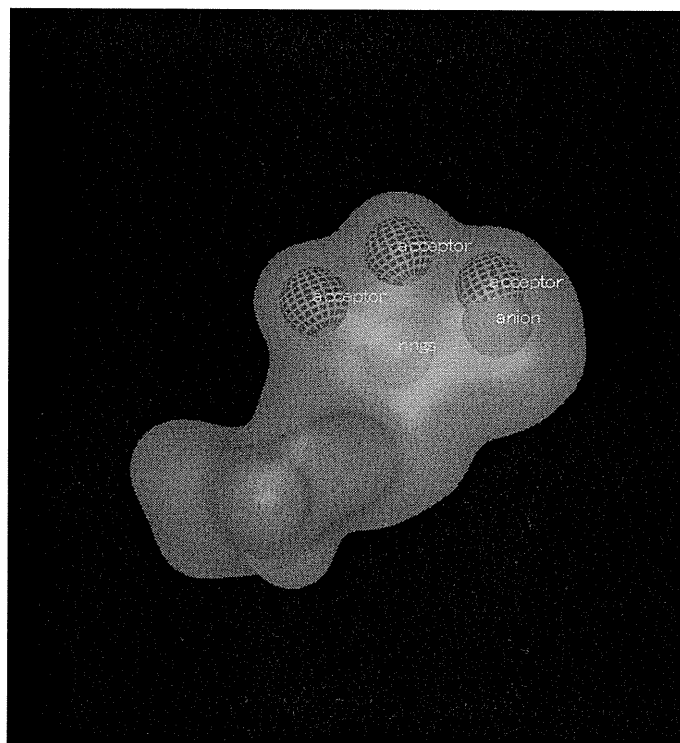
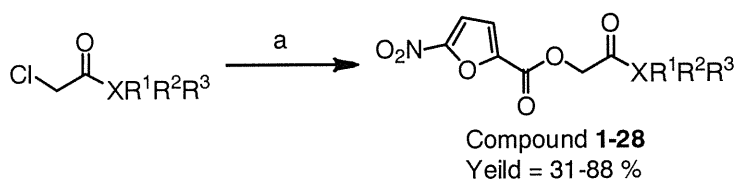


図6：薬剤探索に使用した分子形状クエリー

数種の既知薬剤構造から体積の重なりを考慮した分子体積モデルを構築し、更に、この体積モデル上に水素結合ドナーやアクセプターなどのファーマコフォア情報を付加した分子形状クエリーを構築した。この分子形状クエリーを用いて、薬剤探索を行った。



Conditions ; (a) 5-Nitro-2-furoic acid, DMAP, DMF, 80 °C, 6 h




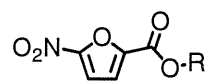
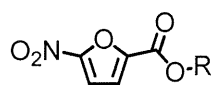
Compound	X	R ¹ , R ² , R ³	Yield (%)	IC ₅₀ (μM)
1	O	R ¹ = <i>i</i> -Pr	64	13.2
2		R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	58	18.0
3		R ¹ = H, R ² = CMe ₂ Et	48	5.8
4	N	R ¹ = H, R ² = CMe ₂ Ph	43	8.2
5		R ¹ = H, R ² = CMe ₂ CH ₂ Ph	48	4.3
6		R ¹ = H, R ² = CH ₂ CH(CH ₂) ₃ O	64	4.2
7		R ¹ = H, R ² = 	59	5.5
8	N	R ¹ = H, R ² = 	38	6.1
9		R ¹ = H, R ² = 	45	4.3
10		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ Ph	82	0.9
11		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ CH ₂ Ph	74	14.2
12	N	R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ (CH ₂) ₂ Ph	82	>50
13		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ CH ₂ C(O)Ph	88	>50
14		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	72	6.9
15		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	69	9.8
16		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>p</i> -AcOC ₆ H ₄	45	8.7
17	N	R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>o</i> -AcOC ₆ H ₄	31	12.8
18		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	68	7.5
19		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>p</i> -BnOC ₆ H ₄	73	>50
20		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>p</i> -FC ₆ H ₄	64	8.5
21		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	71	8.0
22	N	R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	69	8.5
23		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ <i>o</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	72	9.0
24		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ 2,3,4,5,6-F ₅ C ₆	68	6.8
25	N	R ¹ = CH ₂ CH(CH ₂) ₃ O, R ² = CH ₂ Ph	32	7.7
26		R ¹ = CH ₂ CH(CH ₂) ₃ O, R ² = CH ₂ <i>p</i> -HOC ₆ H ₄	45	5.0
27		R ¹ = H, R ² = H, R ³ = H	56	7.1
28	C	R ¹ = Me, R ² = Me, R ³ = Me	49	21.9

図7：ニトロフラン骨格を持つ誘導体化合物群



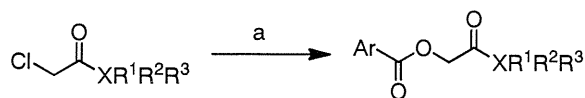
Compound	-O-R	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
29		7.2	>100
30		8.2	24
31		9.1	>100
32		8.7	49
33		3.6	>100
34		3.1	>100
35		1.4	>100
36		3.8	>100

図 8 : フェニルエステルニトロフラン骨格を持つRNase H活性阻害化合物群



Compound	-O-R	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
37		5.4	38
38		5.0	>100
39		5.8	75
40		4.5	>100
41		5.1	57
42		7.9	39
43		14.2	42
44		18.6	36
45		12.5	36
46		8.5	51
47		17.4	64

図9：エステル部位にベンジル派生官能基が結合した構造を持つ化合物群



Compound **28-45**

Yield = 25-82 %

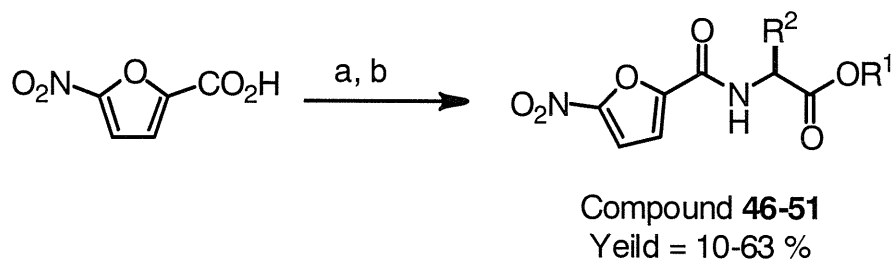
Conditions ; (a) Ar-CO₂H, DMAP, DMF, 80 °C, 6 h

Compound	X	Ar-CO ₂ H	R ¹ , R ² , R ³	Yield (%)	IC ₅₀ (μM)
48	N	<i>o</i> -Nitro-C ₆ H ₄ CO ₂ H	R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	57	>50
49		<i>m</i> -Nitro-C ₆ H ₄ CO ₂ H	R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	60	>50
50		<i>p</i> -Nitro-C ₆ H ₄ CO ₂ H	R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	49	>50
51		3,5-Dinitro-C ₆ H ₃ CO ₂ H	R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ Ph	34	>50
52	N		R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = CH ₂ Ph	67	>50
53			R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	30	>50
54	N		R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	43	>50
55			R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	25	>50
56	N		R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	82	>50
57			R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	61	>50
58			R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	46	>50
59	N		R ¹ = H, R ² = <i>t</i> -Bu	61	2.8
60			R ¹ = H, R ² = CMe ₂ Et	32	5.8
61			R ¹ = CMe ₂ Et, R ² = CH ₂ <i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	58	33.5
62			R ¹ = CMe ₂ Et, R ² = CH ₂ <i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	64	25.8
63	C		R ¹ = H, R ² = H, R ³ = H	56	9.5
64			R ¹ = Me, R ² = Me, R ³ = Me	48	5.7

図 10 : フラン環部位を改変した構造を持つ化合物群

Compound	Structure	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
65		8.4	74
66		>50	49
67		30.3	50
68		>50	86
69		6.6	3
70		>50	>100
71		>50	>100
72		25.7	76

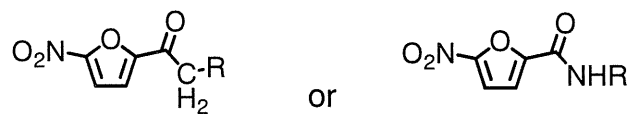
図 1 1 : ニトロフラン部位を変換または修飾した化合物群



Conditions ; (a) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , reflux, 3 h,
 (b) Amino acid ester, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C-rt, 1 h

Compound	R^1, R^2	Yield (%)	IC_{50} (μM)
73	$\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$	10	>50
74	$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Me}$	70	>50
75	$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{CH}_2i\text{-Pr}$	45	>50
76	$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$	60	>50
77	$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{CH}_2p\text{-OHC}_6\text{H}_4$	63	>50
78	$\text{R}^1 = \text{Et}, \text{R}^2 = \text{Ph}$	61	>50

図 1 2 : エステル部位を改変した化合物群



Compound	-CH ₂ -R or -NH-R	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
79		>50	11
80		>50	17
81		>50	9
82		>50	29
83		>50	27
84		>50	32

図13：エステル部位をケトン基あるいはアミノ基に変換した化合物群

治療／未治療で見られる遺伝型多型

p51領域 変異	RNaseH 領域変 異	全症例数	治療症例 数	未治療 症例数
K366R	N460D	7	6	1
P272A	N460D	2	2	0
K103N	N460D	13	9	4
M184V	N460D	21	18	3
M41L	R461K	7	7	0
M184V	R461K	8	6	2
K20R	R461K	14	12	2
G359S	R461K	6	6	0
Q207E	R461K	10	8	2
E399D	R461K	3	3	0
M357T	R461K	18	11	6
I293V	R461K	9	5	4
L210W	R461K	2	2	0
P272A	R461K	16	12	4
E297V	R463K	8	5	3
K385R	R463K	5	3	2
V317A	V467[L,V]	6	6	0
T215Y	L469I	8	8	0
E297K	L469I	5	5	0
D177E	T470A	7	5	2

※黄色は薬剤耐性変異

p51領域 変異	RNaseH 領 域変異	全症例数	治療症例 数	未治療 症例数
T67N	L491S	1	1	0
M41L	L491S	8	8	0
L210W	L491S	6	6	0
T215Y	L491S	8	8	0
P272A	L491S	17	15	2
F214L	L491S	1	1	0
V118I	L491S	7	7	0
T215Y	Q509L	1	1	0
L283I	Q512K	5	5	0
I135T	N519S	26	17	9
I202V	N519S	7	6	1
P272A	Q524E	8	6	2
P272A	K527Q	9	7	2
D123E	K527Q	6	6	0
P272A	K527Q	1	1	0
T286A	K527Q	7	7	0
P272A	K550G	2	2	0
D177E	I556V	8	7	1
D67N	K558R	7	7	0

サブタイプ Bのみ 治療 n=81
RAL投与無し 未治療 n=95

図 1 4 : 臨床で見られる遺伝子多型

RAL 耐性検体(4症例)における RNaseH 変異

RAL 耐性変異	RNaseH 領域変異
Q148H	K451R
N155H	K451R
Q148H	L452T
N155H	L452T
G140S	N460D
Q148H	N460D
Q148H	R461K
N155H	R461K
Y143C	V467I
Y143A	V467I
N155H	V467I
Y143C	T468S
Y143A	T468S
Q148H	T468S
N155H	T468S

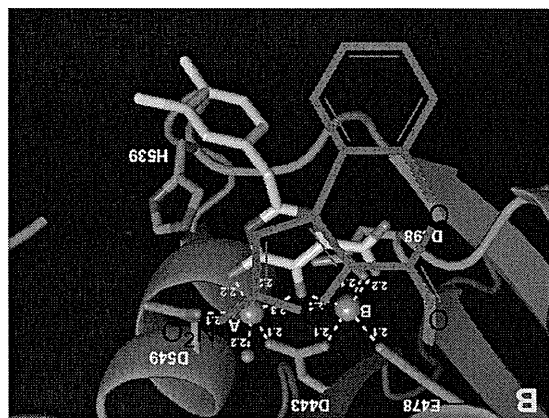
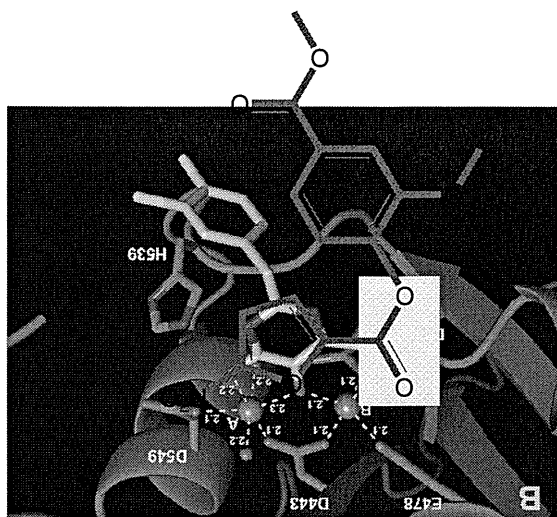
RAL 耐性変異	RNaseH 領域変異
G140S	T468P
Q148H	T468P
Q148H	Q480E
N155H	Q480E
Y143A	Y483H
Y143C	Y483H
Q148H	Y483H
N155H	Y483H
Y143A	L491S
Y143C	L491S
Q148H	L491S
G140S	A502S
Q148H	A502S
G140S	Q512K
Q148H	Q512K

RAL 耐性変異	RNaseH 領域変異
N155H	Q512K
Y143A	Q512T
Y143C	Q512T
Y143A	L517V
Y143C	L517V
G140S	N519S
Q148H	N519S
N155H	N519S
G140S	I526V
Q148H	I526V
N155H	I526V
G140S	A554N
Q148H	A554N
Y143A	K552R
Y143C	K552R

RAL 耐性にのみ認められた変異
 RAL 投与前にも認められた変異
 治療(RALなし)群に有意に認められる変異

図 1 5 : ラルテグラビル耐性検体におけるRNase H領域のアミノ酸変異

(A)



(B)

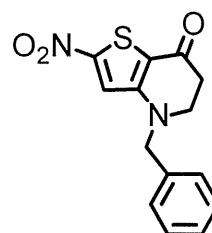
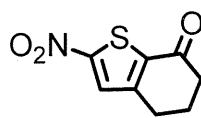
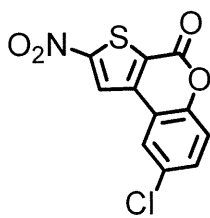
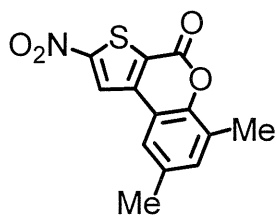


図16：(A) ニトロフラン誘導化合物とRNase H領域の予測結合構造、(B) 有望な化合物構造