

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 城石 智未

論 文 題 目


Discovery of 4-oxoquinolines, a new chemical class of anti-HIV-1
compounds

(抗 HIV-1 活性を有する新規 4-オキソキノリン誘導体の発見)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 


名古屋大学教授

委員

八木 哲也 

名古屋大学教授

委員

松 下 正 

名古屋大学教授

指導教授

岩 谷 靖 雅 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

本研究では、HIV-1 が発現する転写制御因子 (Tat 蛋白質) 量に依存し細胞内ルシフェラーゼ発現量が増加する R5-MaRBLE レポーター細胞と HIV-1 JR-CSF 株を用い、12,058 種の低分子化合物ライブラリーから抗 HIV-1 活性を有する新規化合物を見出した。本化合物は、既存のインテグラーゼ阻害剤 (INSTI) であるエルビテグラビル (EVG) と類似の 4-オキソキノリン骨格であったが、INSTI の活性に必要な β -ジケト構造を有さず、インテグレーション阻害活性を示さなかった。更に、異なるサブタイプ株や EVG を含む種々の薬剤耐性株に複製抑制効果を示した。代表化合物の Time-of-addition 試験及び OM10.1 細胞を用いた抗ウイルス活性評価の結果からウイルス複製の初期転写過程に作用点があることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. 抗 HIV 薬として開発する上で、目標とする抗ウイルス活性 (EC_{50} 値) は既存薬と同等の数 nM 以下と考える。初期のスクリーニング化合物は JRCSF 株に対する EC_{50} 値が 28~54 nM と、目標を満たしていないが、誘導体の 5b は活性が増強し、異なるサブタイプ株、耐性株に対する EC_{50} 値も 1~7 nM であり十分な抗ウイルス活性を示している。
2. 既存の多剤併用療法 (ART) に組みこむ形で使用されるためには、本化合物が既存薬と拮抗作用を示さないことの確認が必要である。また、併用薬の代謝経路に影響を及ぼさない必要がある。5b の CYP3A4 に関する阻害活性 (IC_{50} 値) を評価したところ、抗ウイルス活性 (EC_{50} 値) の約 1000 倍であったが、肝臓内で曝露される濃度であるため、化合物の合成展開で改善できないか引き続き評価する必要がある。
3. 本化合物の作用点は、OM10.1 細胞の TNF- α によるウイルス誘導を阻害したことから TNF- α によるウイルス遺伝子の転写活性化もしくは Tat を介した転写活性化の可能性がある。

本研究は、ART における既存薬の代替となる新規作用機序をもつ抗 HIV 薬を見出す上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	城石 智未
試験担当者	主査 木村 宏 	副査 ₁ 八木哲也 		
	副査 ₂ 松下 正 	指導教授 岩谷靖雅 		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 抗HIV-1薬として必要な抗ウイルス活性の基準値について2. 既存の多剤併用療法へ組込む上での課題について3. 抗ウイルス活性の作用機序について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、免疫不全統御学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				