

フェナンスリジノン誘導体による C型肝炎治療薬の開発

育成研究：JSTイノベーションサテライト宮崎 平成19年度採択課題
「C型肝炎に対する治療薬の開発研究」

代表研究者：鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科
附属難治ウイルス病態制御研究センター
教授 馬場 昌範



■ 研究概要

C型肝炎に対する新しい治療薬を開発する目的で、種々の化学構造を有する薬剤のデザインと合成を行うとともに、その抗C型肝炎ウイルス(HCV)効果について検討したところ、いくつかの新規フェナンスリジノン誘導体を選択的な抗HCV効果を認め、開発候補化合物としての可能性を見出した。

■ 研究内容、研究成果

現在、臨床でC型肝炎の治療薬として用いられているインターフェロンやリバビリンは、抗ウイルス効果が不十分であることや副作用が強いこと、そして高価であるという問題点を有している。そこで、本研究では、抗HCV活性が高く、かつ副作用が弱い化合物を開発して、C型肝炎の治療における新しい医薬品を提供することを目的として、本研究を実施した。3年間の研究期間内に308種類の新規化合物のデザインと合成を行い、それらの抗HCV効果について検討を行った。当初、HCVと同じフラビウイルス科に属するウシウイルス性下痢症ウイルス(BVDV)に対して、強い抗ウイルス効果を同定した -カルボリン誘導体について、抗HCV効果に対する最適化を試みたが、 -カルボリン誘導体は抗HCV効果を示さないことが判明した。そこで、その経験を基に、基本骨格が異なる化合物の中からリード化合物を探索したところ、フェナンスリジノン誘導体の一部に抗HCV効果を見出した。そこで、平成21年度と平成22年度の2年間に129種類のフェナンスリジノン誘導体を新たに合成し、それらの抗HCV効果について検討したところ。それらの化合物のうち、**図1**に示すような化学構造を有する5種類のフェナンスリジノン誘導体を選択的な抗HCV活性を有する薬剤を同定することに成功した(**表1**、**図2**)。また、作用機序の点からは、新しい抗HCV薬として、現在、世界で最も開発が進んでいる(第相臨床試験中の)プロテアーゼ阻害薬とは異なるものであることを明らかにしている(**表2**)。

■ 今後の展開、将来の展望

今後の企業化に向けた技術的問題点は特にないが、理想的にはあと1年程度かけて、フェナンスリジノン誘導体の化学構造の更なる最適化を行うとともに、本研究では実施出来なかった大量合成法の開発、薬物動態試験や予備安全性試験を実施することで、より理想的な形で開発候補化合物の決定を行うことが、企業化を成功させるためにも望ましいと思われる。1年以内にフェナンスリジノン誘導体の化学構造の最適化を終えるとともに、その後、早期臨床試験を実施し、POC(proof of concept)を確認するためには、今後の期間として5年間、10億円以上の研究開発費用が必要になるとと思われる。これらの費用は、本研究における共同研究企業を中心に外部資金を調達することになるが、その中にはJSTの制度を利用することも視野に入れている。この5年間の中でも特に後半には前臨床試験、臨床試験、製剤開発などが平行して進むことが予測されており、多額の費用が必要になると想定されることから、開発の進捗状況に合わせ、各種の資金調達手法(第三者割当増資、融資等を含む)を利用して、費用を補うことを考えている。

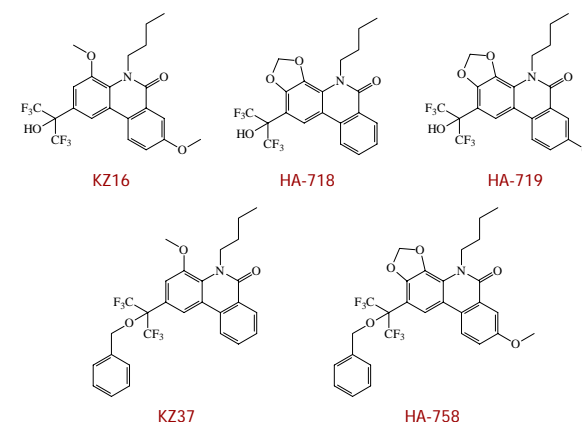


図1 抗HCV活性を有する新規フェナンスリジノン誘導体の化学構造。

表1 新規フェナンスリジノン誘導体のLucNeo#2細胞における抗HCV活性

薬剤名	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	選択係数
KZ16	0.13 ± 0.04	7.24 ± 0.84	54.3
HA-718	0.23 ± 0.06	18.79 ± 4.68	81.7
HA-719	0.063 ± 0.012	7.40 ± 1.02	118.1
KZ37	2.10 ± 0.44	> 100	> 47.7
HA-758	1.43 ± 0.32	> 100	> 69.9

EC₅₀: 50% 有効濃度、CC₅₀: 50% 毒性濃度。
選択係数: CC₅₀/EC₅₀。
データは全て3回の実験の平均値 ± 標準偏差を示す。

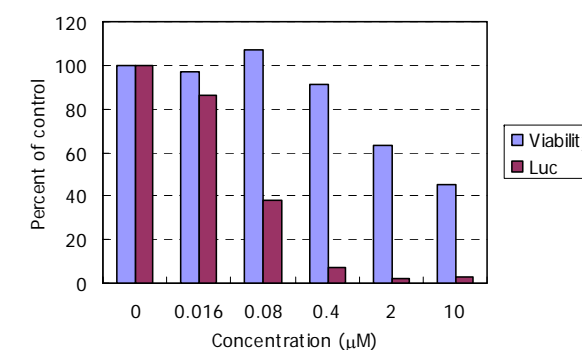


図2 新規フェナンスリジノン誘導体 HA-719 の抗 HCV 活性。細胞は LucNeo#2 を用い、抗 HCV 活性はコントロールを 100% としたときのルシフェラーゼ (Luc) 活性で表した。また、細胞毒性 (viability) の測定は色素法を用いた。

表2 新規フェナンスリジノン誘導体の HCV プロテアーゼ阻害作用

薬剤名	IC ₅₀ (μM)
HA-719	5.7
KZ-37	> 20
Nelfinavir (HIV プロテアーゼ阻害薬)	> 20
対照 HCV プロテアーゼ阻害薬	0.1

IC₅₀: 50% 阻害濃度。
アッセイは AnaSpec SensoLyte 520 HCV Protease Assay Kit を用いた。

■ 研究体制

- ◆ 代表研究者
鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科 教授 馬場 昌範
- ◆ 研究者
岡本 実佳 (鹿児島大学), 渡士 幸一 (鹿児島大学/国立感染症研究所)
橋本 祐一 (東京大学), 青山 洋史 (東京大学), 杉田 和幸 (東京大学)
浦田 泰生 (オンコリスバイオファーマ), 永井 勝幸 (オンコリスバイオファーマ)
- ◆ 共同研究機関
東京大学分子細胞生物学研究所
オンコリスバイオファーマ株式会社

■ 研究期間

平成20年4月 ~ 平成23年3月