

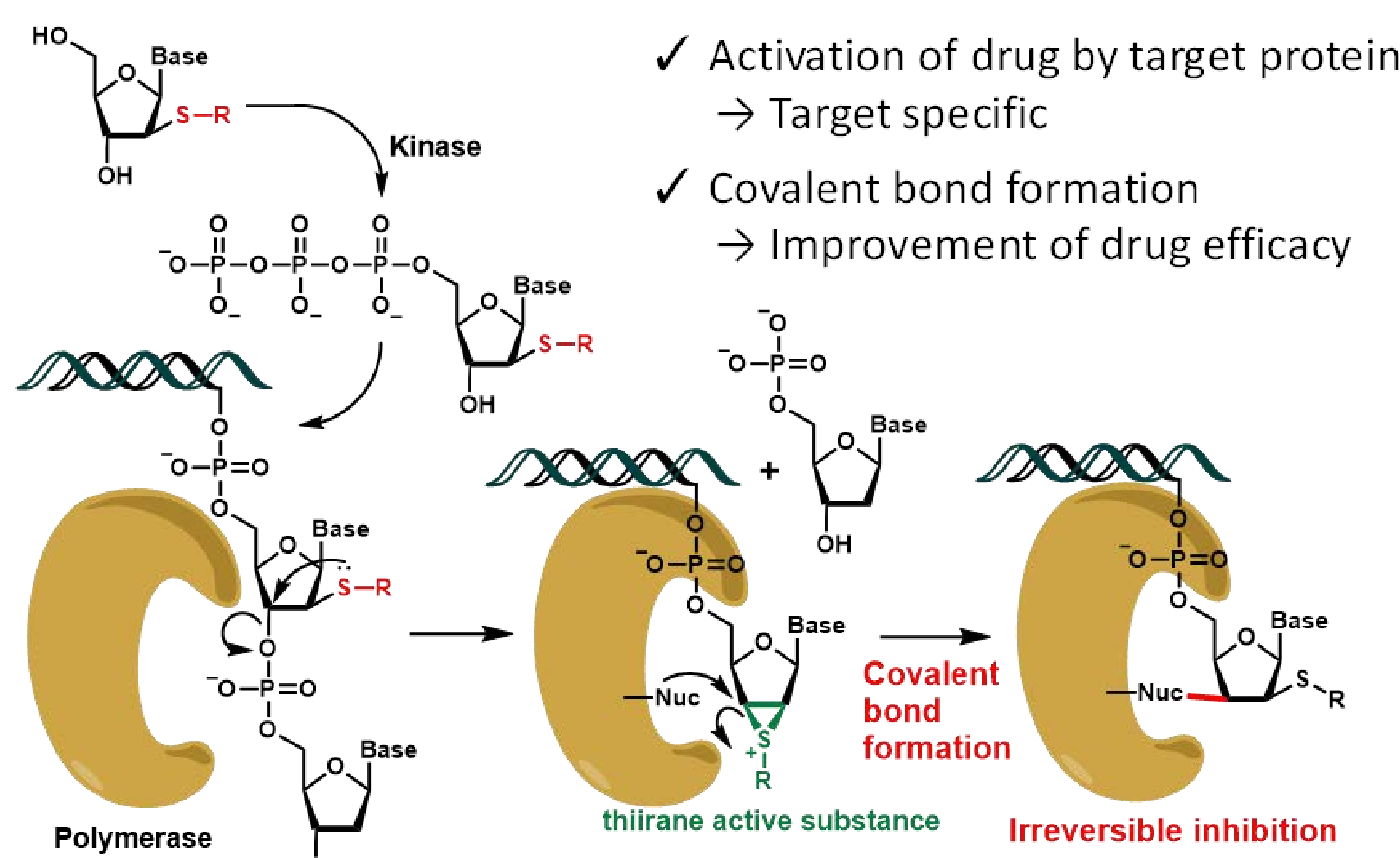
# DNAポリメラーゼの不可逆的阻害剤

## 本技術のポイント

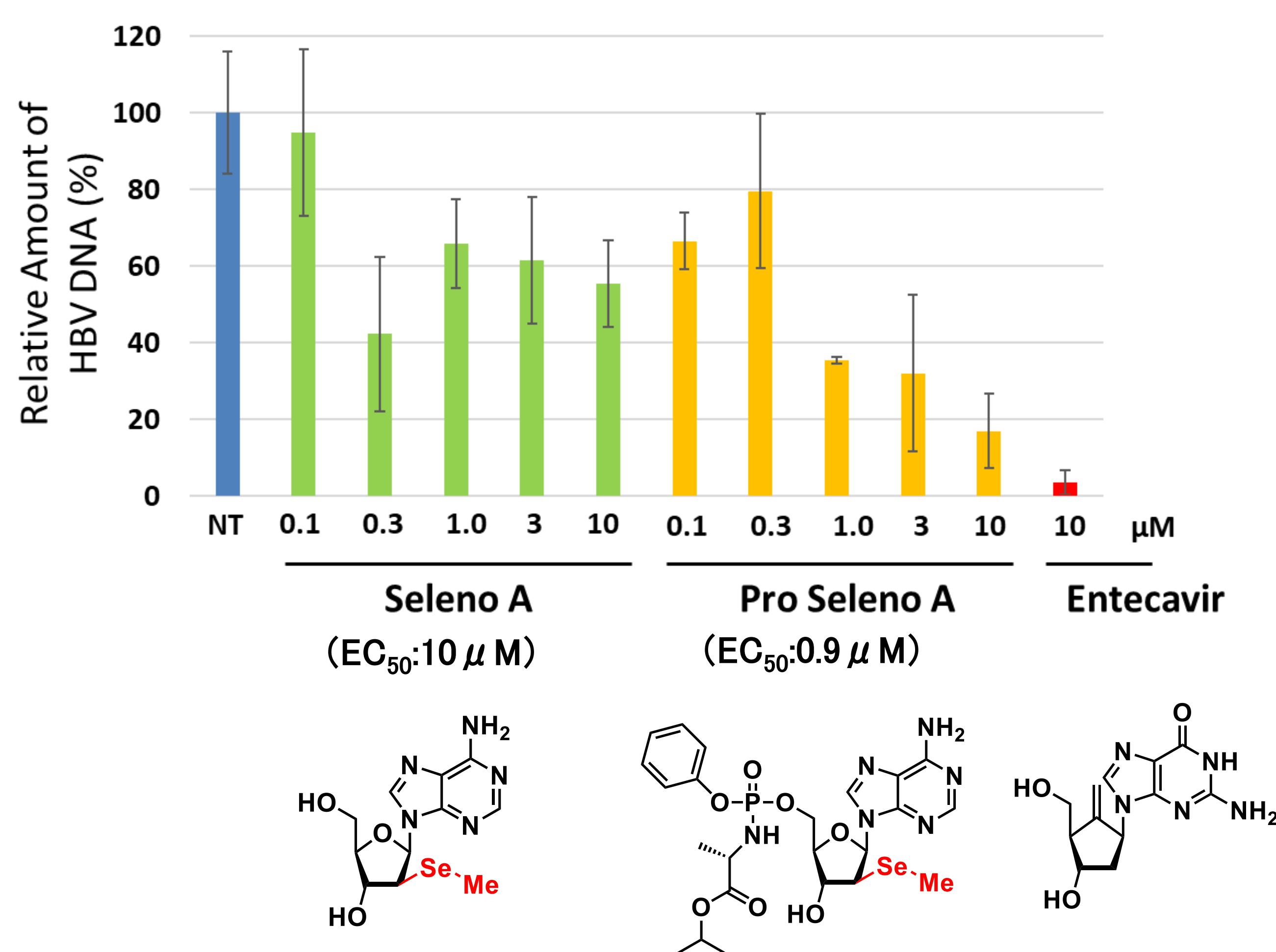
- リン酸化を伴う様々な反応において、リン酸化後の反応を特異的に阻害する化合物群。
- 特に、**DNAポリメラーゼと共有結合することにより、ポリメラーゼを不可逆的に阻害する**化合物群。
- 新規作用機序の医薬（抗ウイルス薬、抗がん剤等）としての応用を想定。薬剤耐性ウイルスに対しても有効。

## 発明の概要

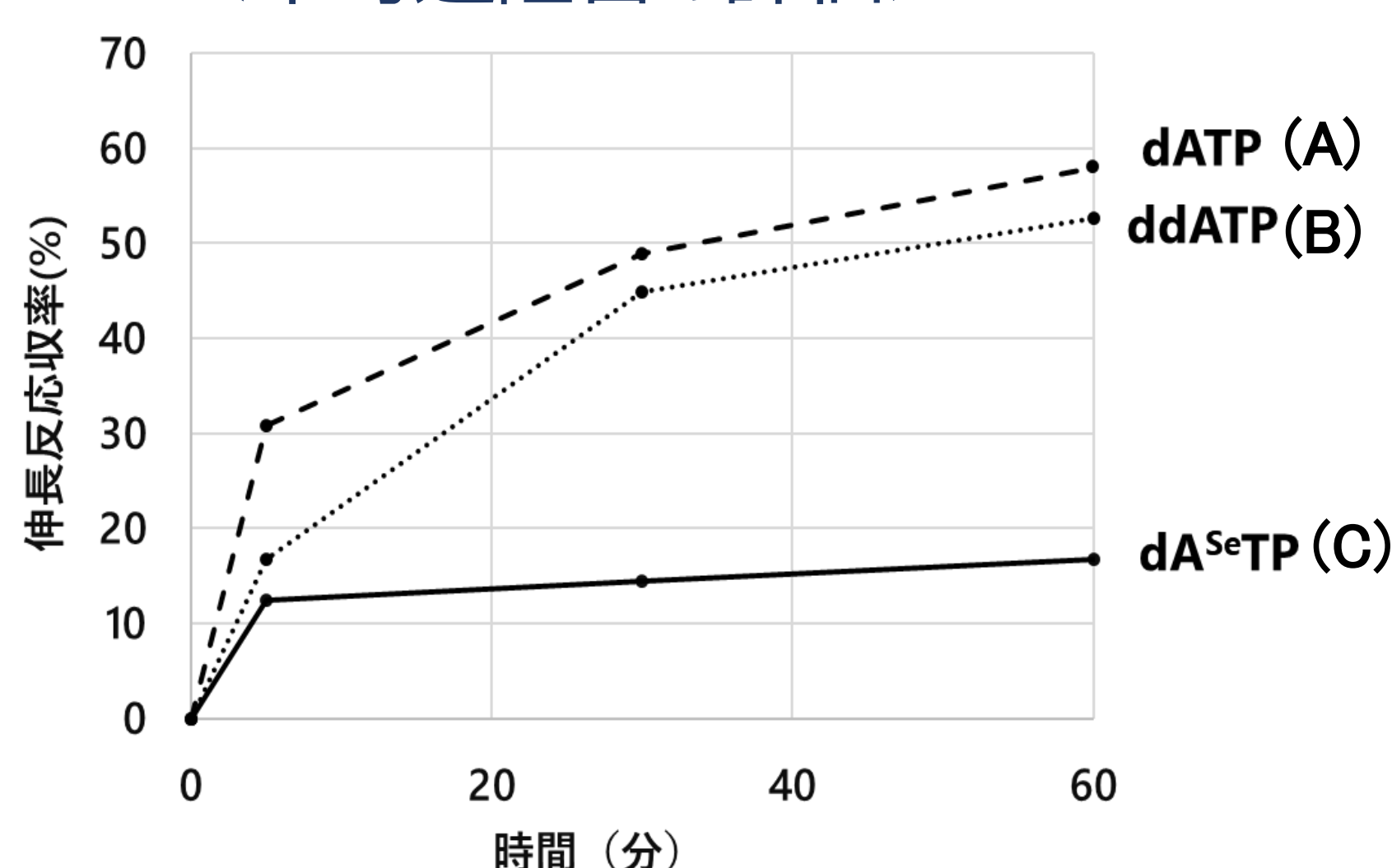
【従来技術】 アシクロビル、エンテカビル等のポリメラーゼ阻害剤は、鎖伸長を停止させるが、ポリメラーゼを不可逆的に阻害することはできない。  
 【本技術】 リン酸化と同時にチラン等の活性種が発生。この**活性種がポリメラーゼと共有結合を形成し、ポリメラーゼを不可逆的に阻害する。**



＜本技術によるB型肝炎ウイルスの増殖抑制効果＞

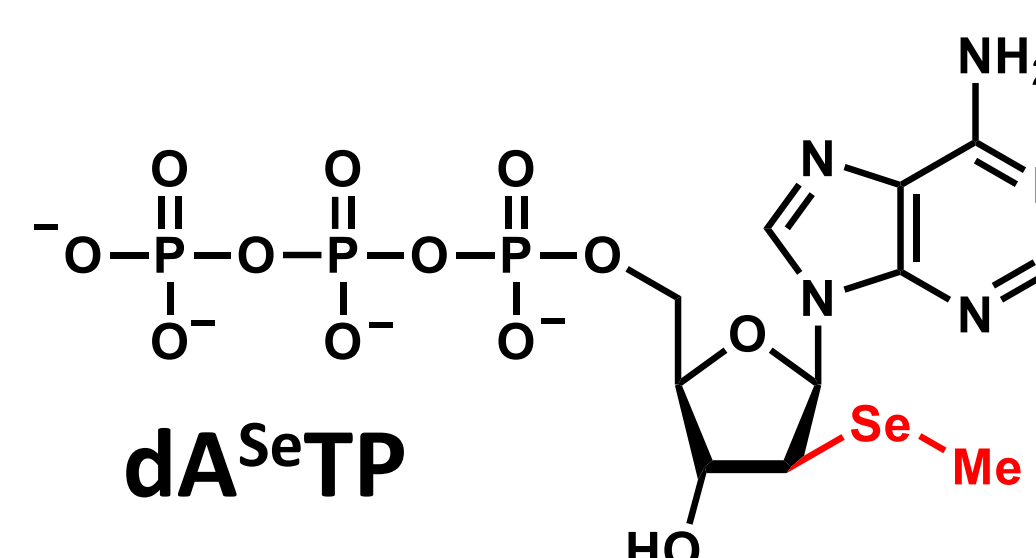


＜不可逆阻害の評価＞



AMV 逆転写酵素と、(A) or (B) or (C) を加え、インキュベート。当該タンパク溶液を濃縮し、再度鎖伸長反応を実行。

AMV : Avian Myeloblastosis Virus (トリ骨髄芽球症ウイルス)



## 従来技術・競合技術との比較・優位性

＜変異型HIVに対する抗ウイルス活性 (EC<sub>50</sub>)＞

Virus Types	AZT	Lamivudine	Didanosine	Pro Seleno A
WT	0.042	1.2	3.2	0.98
M184V	0.033	> 100	8.3	2.0
M41L/T215Y	0.12	1.7	5.6	1.3
M41L/T69SSG/T215Y	18	24	17	1.4

(μM)

薬剤耐性HIVウイルスに対し、既存薬の10倍以上の抗ウイルス活性

＜細胞毒性 (CC<sub>50</sub>)＞

AZT	Pro Seleno A
45	> 100

(μM)

低い細胞毒性

不可逆的阻害剤を用いたアプローチは、副作用が少ない医薬品の開発に有用と考えられる

## 想定される用途

- DNAポリメラーゼ阻害剤 ⇒ 抗がん剤、抗ウイルス薬
- RNAポリメラーゼ阻害剤 ⇒ COVID-19等に対する抗ウイルス薬
- メバロン酸キナーゼ, 5-ホスホメバロン酸キナーゼ阻害剤 ⇒ 高脂血症、高コレステロール血症などの治療薬
- PI3キナーゼ阻害剤 ⇒ 癌、悪性リンパ腫、白血病、リウマチなどの治療薬

### 代表発明者：

阿部 洋  
(名古屋大学 理学研究科 教授)

### 共同発明者：

木村 康明  
(名古屋大学 理学研究科 講師)

### ライセンス可能な特許

発明の名称：β修飾リン酸化合物前駆体、β修飾リン酸化合物、反応阻害剤及びこれを含む医薬並びに反応阻害方法

公開番号：WO 2019/172394

連絡先：JST知的財産マネジメント推進部 ライセンス担当

phone: +81-3-5214-8486

e-mail: license@jst.go.jp

[www.jst.go.jp/chizai/](http://www.jst.go.jp/chizai/)

