

## エイズ医薬品候補スクリーニング研究

## VI. 1993 年度報告

牛島 廣治\*<sup>1</sup>・高橋 啓明\*<sup>1</sup>・国貞 孝夫\*<sup>1</sup>・森次 保雄\*<sup>1</sup>・小林 伸好\*<sup>2</sup>  
 野口 有三\*<sup>2</sup>・松山 雅子\*<sup>3</sup>・秋吉 京子\*<sup>3</sup>・野呂 新一\*<sup>4</sup>・沢田 春美\*<sup>4</sup>  
 桜田 教夫\*<sup>4</sup>・山田 明\*<sup>5</sup>・石崎 徹\*<sup>5</sup>・神村 紀子\*<sup>5</sup>・吉田 幸雄\*<sup>5</sup>  
 小野 哲郎\*<sup>6</sup>・大友 信也\*<sup>6</sup>・森下 高行\*<sup>7</sup>・小林 慎一\*<sup>7</sup>・三宅 恭司\*<sup>7</sup>  
 石原 佑弍\*<sup>7</sup>・鈴木 亮而\*<sup>7</sup>・斉藤 隆行\*<sup>8</sup>・衛藤 繁雄\*<sup>8</sup>  
 大竹 徹\*<sup>9</sup>・森 治代\*<sup>9</sup>・森本 素子\*<sup>9</sup>・上羽 昇\*<sup>9</sup>  
 千々和勝巳\*<sup>10</sup>・田中 慶司\*<sup>10</sup>・関根 大正\*<sup>11</sup>・大貫奈穂美\*<sup>11</sup>  
 貞増 健志\*<sup>11</sup>・太田 健爾\*<sup>11</sup>・工藤 泰雄\*<sup>11</sup>・三瀬 勝利

## Preliminary Screening for Antiviral AIDS Drugs.

## VI. Report for fiscal year 1993

Hiroshi Ushijima\*<sup>1</sup>, Keimei Takahashi\*<sup>1</sup>, Takao Kunisada\*<sup>1</sup>, Yasuo Moritugu\*<sup>1</sup>,  
 Nobuyoshi Kobayashi\*<sup>2</sup>, Yuzo Noguchi\*<sup>2</sup>, Masako Matsuyama\*<sup>3</sup>, Kyoko Akiyoshi\*<sup>3</sup>,  
 Shinichi Noro\*<sup>4</sup>, Harumi Sawada\*<sup>4</sup>, Norio Sakurada\*<sup>4</sup>, Akira Yamada\*<sup>5</sup>,  
 Tohru Ishizaki\*<sup>5</sup>, Noriko Kamimura\*<sup>5</sup>, Yukio Yoshida\*<sup>5</sup>, Tetsuro Ono\*<sup>6</sup>,  
 Nobuya Ohtomo\*<sup>6</sup>, Takayuki Morishita\*<sup>7</sup>, Shinichi Kobayashi\*<sup>7</sup>, Takashi Miyake\*<sup>7</sup>,  
 Yuichi Ishiwarara\*<sup>7</sup>, Ryoji Suzuki\*<sup>7</sup>, Takayuki Saito\*<sup>8</sup>, Shigeo Etoh\*<sup>8</sup>,  
 Tohru Ohtake\*<sup>9</sup>, Haruyo Mori\*<sup>9</sup>, Motoko Morimoto\*<sup>9</sup>, Noboru Ueba\*<sup>9</sup>,  
 Katsumi Chijiwa\*<sup>10</sup>, Keiji Tanaka\*<sup>10</sup>, Hiromasa Sekine\*<sup>11</sup>, Nahomi Ohnuki\*<sup>11</sup>,  
 Kenji Sadamasu\*<sup>11</sup>, Kenji Ohta\*<sup>11</sup>, Yasuo Kudoh\*<sup>11</sup> and Katsutoshi Mise

Preliminary screening of antiviral AIDS drugs has been carried out using three different *in vitro* assay systems. Among 138 samples tested, two were found to inhibit the growth of HIV *in vitro*. Neither of the positive samples has hopeful signs, as the ranges of effective doses of the samples are very narrow.

**Keywords** : AIDS, anti-HIV drugs, giant cell, HIV, microplate method.

(Received May 31, 1996)

## はじめに

エイズは数年の潜伏期を経て発症に至り、発症者の多くが5年以内に死に至るといわれている<sup>1,2)</sup>。エイズ患者を対象とする医薬品はAZT (3'-azido-3'-deoxythymidine) やddI (2', 3'-dideoxyinosine) などいくつかのものが知られているが効力や副作用の点で問題が多く、決定的な治療薬は見出されていない<sup>3,4)</sup>。日本における患者数は諸外国に比べると多くはないが、血友病患者を中心にすくなくとも患者の発生が報告されている。また、アフリカや米国に

おけるエイズの流行は人類の前途に暗影をなげかけている。さらに米国ではエイズ患者を中心に結核を含む抗酸菌症が蔓延しており、健常者への感染も社会問題化している。

エイズ治療薬の開発を目的として、昭和63年度から厚生省とヒューマンサイエンス振興財団が中心となりエイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究班が発足した。研究班では医薬品メーカーから提供された生薬抽出物や化学合成物などについて、国立衛生試験所、国立予防衛生研究所、東京都立衛生研究所など10地方衛生研究所から成る研究班で、候補物質のスクリーニング研究を行った。平成5年度は138サンプルが提出され、このうち2サンプルが陽性を示した。陽性のサンプルは有効濃度域が狭いところから、直接はエイズ医薬品候補とはなり得ない。

\*<sup>1</sup> 国立予防衛生研究所, \*<sup>2</sup> 横浜市衛生研究所, \*<sup>3</sup> 神戸市環境保健研究所, \*<sup>4</sup> 北海道立衛生研究所, \*<sup>5</sup> 京都府衛生公害研究所, \*<sup>6</sup> 大分県環境研究センター, \*<sup>7</sup> 愛知県衛生研究所, \*<sup>8</sup> 神奈川県衛生研究所, \*<sup>9</sup> 大阪府公衆衛生研究所, \*<sup>10</sup> 福岡県衛生公害センター, \*<sup>11</sup> 東京都立衛生研究所

Table 1. Screening of anti HIV drugs tested in fiscal year 1993

Sample No.	Effective doses ( $\mu\text{g/ml}$ )	Minimum cytotoxicity doses ( $\mu\text{g/ml}$ )	Chemicals
930115	25	12.5	Extract of medicinal plant
930116	200	100	Extract of medicinal plant

Number of samples tested was 138.

### 実験方法

スクリーニングは MT-4 細胞の HIV-1 感染による細胞障害性の抑制を指標としたマイクロプレート法を使用した。本法で活性を認められたものは、生細胞数測定法もしくは巨細胞形成抑制法で抗 HIV 活性の確認を行った。実験の詳細は前報<sup>5)</sup>に記した通りである。

### 結 果

マイクロプレート法で試験された合計 138 サンプル中、抗 HIV 活性を示した 2 サンプルの有効濃度、最小毒性濃度、および化合物を Table 1 に示した。特許とのからみがあり、具体的な化合物名を記載することは、申し合わせにより禁じられている。両サンプルとも植物由来の物質である。これら 138 サンプルは参加企業 16 社から提供されたものであり、国立予防衛生研究所と東京都立衛生研究所等の地方衛生研究所で抗 HIV 活性が調べられた。

### 考 察

Table 1 にまとめられているように、提供された 138 サンプル中 2 サンプルに、*in vitro* の試験で抗 HIV 活性が認められた。これらはいずれもこれまで抗 HIV 活性が試験されていないものと思われる。両者とも有効濃度の幅は非常に狭い。両サンプルともに抗 HIV 活性を示す濃度と毒性を示す濃度は、わずかに一希釈段階にすぎなかった。上記のものはいずれもエイズ医薬品候補とはなりえないが、今回の発見が契機となり、類似化合物などの抗 HIV 活性に関する研究が発展することを期待したい。

本年度は例年とは異なり、あまり有望とは思われる物質が見つからなかった。この事実は残念なことではあるが、引き続き本研究を継続することで有望な物質が発見されることを期待したい。

なお、ここに記したものの以外に、指定期間外において、企業から提出された 3 サンプルについてスクリーニング研究を行ったが、いずれも陰性であった。

### 文 献

- 1) Gottlieb, M. S., Jeffries, D. J., Mildvan, D., Pinching, A. J., Quinn, T. C. and Weiss, R. A.: "Current topics in AIDS. Vol. I". John Wiley & Sons, Chichester (1987)
- 2) Bridge, T. P., Mirsky, A. F. and Goodwin, F. K.: "Psychological, neuropsychiatric, and substance abuse aspects of AIDS". Raven Press, New York (1988)
- 3) Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., Clair, M. H. St., Lehrman, S. N., Gallo, R. C., Bolognesi, D., Barry, D. W. and Broder, S.: 3'-Azido-3'-deoxy-thymidine (BW A509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-cell lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7096~7100 (1985)
- 4) Dalglish, A. G. and Weiss, R. A.: "AIDS and New Viruses". Academic Press, London (1990)
- 5) 三木 隆, 大貫奈穂美, 新開敬行, 藪内 清, 小野哲郎, 大友信也, 松田良夫, 松山雅子, 秋吉京子, 大竹 徹, 森 治代, 森本素子, 上羽 昇, 国田信治, 藤田宣哉, 石崎 徹, 神村紀子, 永田久紀, 森下高行, 小林慎一, 三宅恭司, 石原佑弐, 磯村思无, 斎藤隆行, 小田和正, 松崎 稔, 桜田教夫, 佐藤七七朗, 野呂新一, 三瀬勝利, 牛島広治, 清水博之, 大野田秀樹, 北村 敬, 徳永 徹: エイズ医薬品候補スクリーニング研究, I. 1988 年度報告, 衛生試報, **108**, 128~131 (1990)