

新規概念による HIV ワクチンの創製および抗エイズ薬の開発

3. HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した 低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究

(東京医歯大・生材研) 〇鳴海哲夫、新井啓之、落合千裕、野村渉、玉村啓和
(熊本大・エイズ学研セ) 原田恵嘉、吉村和久、松下修三

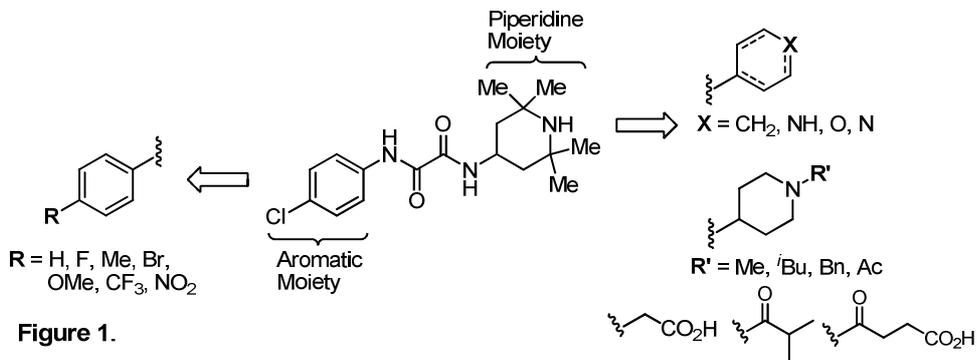
第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム、京都、2010 年 11 月 17-19 日。

【背景】

HIV は外被タンパク質が宿主細胞上にある複数のタンパク質 CD4 や CCR5/CXCR4 といった受容体とダイナミックな構造変化を起こしながら相互作用する動的超分子機構によりヒトの宿主細胞に感染する¹。我々はこれまでにこの HIV の細胞侵入過程を標的とした創薬研究を展開し、強力なペプチド性 CXCR4 アンタゴニスト²や立体構造認識型の HIV ワクチン³を創製してきた。最近ではインテグラーゼ阻害剤⁴や HIV 細胞侵入の第一段階である gp120 と CD4 の相互作用を阻害する HIV 侵入阻害剤⁵の開発研究も取り組んでいる。低分子型 CD4 ミミックは HIV-1 の合胞体形成阻害試験により見出された HIV 侵入阻害剤であり、gp120 に対して可溶性 CD4 結合時と類似した構造変化を誘起することから、低分子 CD4 ミミックとしても注目されている⁶。しかしながら、これまでに報告されている CD4 ミミック誘導体はいずれも細胞毒性が高く臨床試験への応用は困難であると思われる。そこで、本研究ではこれら CD4 ミミック誘導体の医薬品プロファイルの向上を目的として、構造活性相関研究を行った。

【方法】

今回我々は gp120 との相互作用に重要と示唆されている CD4 ミミックの芳香環パラ位を様々な置換基に置き換えた種々の芳香環を持つ誘導体を合成した (Figure 1)。さらに、これまでに構造活性相関が明らかにされていないピペリジン環についても種々の化合物群を合成した。これら化合物は種々のアニリンを出発原料として、クロログリオキシル酸エチルとのカップリング、けん化、続く対応するアミンと縮合することで合成した。これら化合物に対し、gp120 の構造変化により露出される CD4i epitope を認識する CD4i 抗体を用いて、CD4 ミミック誘導体で処理した PM1/JR-FL 細胞表面における gp120 の構造変化誘起能を評価した。また、細胞毒性および抗 HIV 活性についても併せて評価した。



【結果・考察】

種々の生物活性評価の結果、芳香環パラ位に塩素原子や臭素原子、またはメチル基を有する化合物が優位な抗 HIV 活性および gp120 構造変化誘起能を有していたのに対し、水素原子やフッ素原子、メトキシ基を有する誘導体では大幅な活性の低下が見られた。このことから芳香環パラ位には適度な大きさ ($E_s = -0.97 \sim -1.24$) の置換基が適していることが明らかとなった。ピペリジン環部位における構造活性相関の結果、テトラメチル基を除去した誘導体でも親化合物とほぼ同程度の生物活性を有していたことから、テトラメチル基は生物活性に大きな影響を与えないことが示唆された。さらに、種々の六員環構造を有する誘導体では、ピペリジン環より優位な生物活性を与えなかった。また、ピペリジン環の窒素原子をアルキル基またはアシル基で修飾した誘導体では、大幅な細胞毒性の低下が認められたが、抗 HIV 活性については大幅な活性の低下または消失することが明らかになった。現在、更なる構造最適化により、細胞毒性が低く、より高活性な化合物の探索中である。

【参考文献】

1. Chan, D. C., Kim, P. S. *Cell* **1998**, *93*, 681.
2. Tamamura, H. et al. *Expert Opin. Drug Discovery* **2008**, *3*, 1155-1166.
3. Nakahara, T., Tamamura, H. et al. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 709-714.
4. Suzuki, S., Tamamura, H. et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5356-5360.
5. Yamada, Y., Tamamura, H. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 354-358; Narumi, T., Tamamura, H. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5853-5858.
6. Zhao, Q. Debnath, A. K. et al. *Virology* **2005**, *339*, 213; Madani, N., Sodoloski, J. et al. *Structure* **2008**, *16*, 1689-1701.

SAR Study of CD4 Mimics Targeting the HIV Entry Mechanism

Tetsuo Narumi¹, Hiroshi Arai¹, Chihiro Ochiai¹, Kazuhisa Yoshimura², Shigenori Harada², Wataru Nomura¹, Shuzo Matsushita², Hirokazu Tamamura^{1,*}

¹Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and dental University, ²Center for AIDS Research, Kumamoto University

Small-molecule CD4 mimics were previously reported as a novel class of HIV-1 entry inhibitors that block the gp120-CD4 interaction and induce a conformational change in gp120, exposing its co-receptor-binding site. In this study, the structure-activity relationship (SAR) study of a series of CD4 mimic analogs was conducted to investigate the contribution from the aromatic and piperidine moieties of CD4 mimic to anti-HIV activity, cytotoxicity, and CD4 mimicry effects on conformational changes of gp120. The results indicate that i) a certain size and electron-withdrawing ability of the *p*-position of the aromatic ring is indispensable for potent anti-HIV activity; ii) the methyl groups on the piperidine ring have no great influence on the activities of CD4 mimic; iii) the presence of piperidine moiety is important for the CD4 mimicry; and iv) N-substituents of the piperidine moiety contribute significantly to anti-HIV activity and cytotoxicity.