

4. マトリックスタンパク質を基にした新規抗 HIV ペプチド

(<sup>1</sup>東京医歯大・生材研、<sup>2</sup>国立感染症研・エイズ研セ、<sup>3</sup>Yong Loo Lin Sch. Med., Nat'l. Univ. Singapore)

小森谷 真央<sup>1</sup>、村上 努<sup>2</sup>、鳴海 哲夫<sup>1</sup>、野村 渉<sup>1</sup>、山本 直樹<sup>3</sup>、○玉村 啓和<sup>1</sup>

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】

現在、エイズの治療として数種の逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる多剤併用療法 (HAART) が効果的であるが、耐性ウイルスの出現や高額な治療費等の問題があり、新たな作用点を持つ薬剤が必要とされている。我々は以前から抗 HIV 剤の研究に取り組んでおり、侵入阻害剤 CD4 ミミック<sup>1</sup>、コレセプター阻害剤 CXCR4 アンタゴニスト<sup>2</sup>、インテグラーゼ阻害剤<sup>3</sup>を創製し、また、立体構造認識型の HIV ワクチン<sup>4</sup>を創製してきた。このような背景のもと、本研究ではウイルス構造タンパク質 Gag の構成成分であるマトリックス (MA) タンパク質に注目した。これまでに MA の部分ペプチドが抗 HIV 活性を示すことが報告されているが、その作用点や作用機序について十分な研究は行われていない。そこで本研究では、MA の部分ペプチドを作製し、抗 HIV 化合物を探索しようと考えた。

【方法】

α-ヘリックス構造を有する全長 132 アミノ酸の MA について、15 残基の部分ペプチドを設計した (Figure 1)。この部分ペプチドは二次構造の維持と活性モチーフ分断の回避を目的として 5 残基ずつオーバーラップ部分を設けた。さらに、作用点の解析を目的として、部分ペプチドの C 末端に導入したシステインと N 末端をクロロアセチル化したオクタアルギニン配列 (細胞膜透過性配列) との縮合を行うことで細胞膜透過性を付加した。また、細胞膜透過性 MA 部分ペプチドライブラリーに対するコントロールペプチドとして C 末端のシステインをキャッピングした部分ペプチドライブラリーも調製した。計 26 種の部分ペプチドライブラリーについて抗 HIV 活性および細胞毒性を評価する。

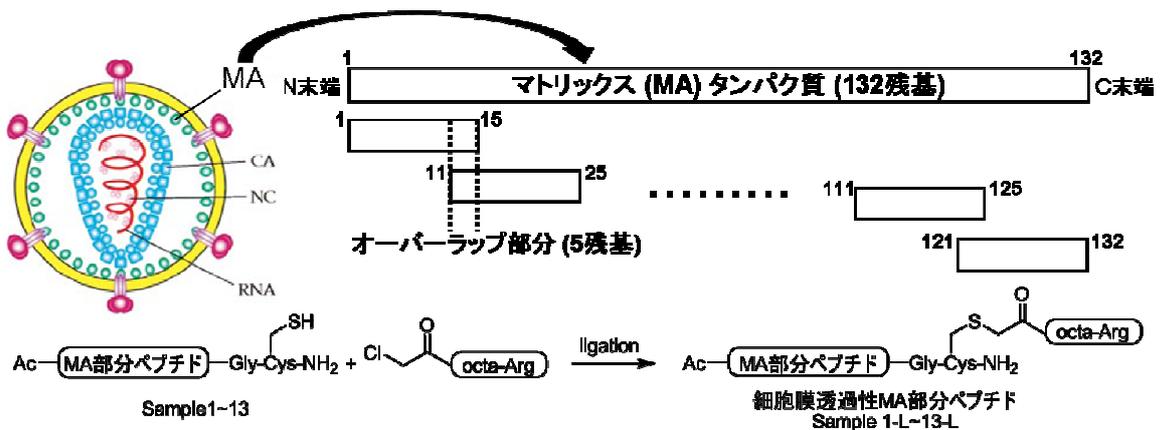


Figure 1. Design of overlapping peptide libraries derived from HIV-1 matrix (MA) and preparation of their cell penetrative peptides with an octa-Arg sequence.

## 【結果・考察】

X4HIV-1 である NL4-3 を MT-4 細胞に感染させる試験、R5HIV-1 である NL(AD8)または JR-CSF を PM1/CCR5 細胞に感染させる試験の両方において micro M のオーダーでウイルス複製を顕著に阻害する部分ペプチドを見出した。また、細胞膜透過性を付与したペプチドがコントロールペプチドに比べて、有意な抗 HIV 活性を示した。現在、実際に細胞内に導入されたか否かもペプチドに蛍光色素を付加して検証中である。今後は、活性を示した配列を基に新たなペプチドライブラリーを再構築し、より高活性なペプチドの探索を目指す。このように HIV 自身の蛋白質から抗 HIV 剤を探索することで、抗 HIV 剤の創製のひとつのオプションの可能性を追求する。

## 【参考文献】

1. 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**, in press 10.1016/j.bmcl.2010.07.106
2. Tamamura, H. et al. *Expert Opin. Drug Discovery* **2008**, *3*, 1155-1166.
3. Suzuki, S., Tamamura, H. et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5356-5360; Suzuki, S., Tamamura, H. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6771–6775.
4. Nakahara, T., Tamamura, H. et al. *Bioconjugate Chem.* **2010**, *21*, 709-714.

## Novel Anti-HIV Peptides Based on Matrix Proteins

Mao Komoriya<sup>1</sup>, Tsutomu Murakami<sup>2</sup>, Tetsuo Narumi<sup>1</sup>, Wataru Nomura<sup>1</sup>, Naoki Yamamoto<sup>3</sup>, Hirokazu Tamamura<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, <sup>2</sup>AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, <sup>3</sup>Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore

Recently, highly active anti-retroviral therapy (HAART), which involves a combinational use of reverse transcriptase inhibitors and HIV protease inhibitors, has brought us a great success in the clinical treatment of AIDS patients. However, HAART has serious clinical problems including the emergence of multi-drug resistant HIV-1 strains. These drawbacks encouraged us to find novel drugs and increase repertoires of anti-HIV agents with various action mechanisms. The recent disclosing of the dynamic supramolecular mechanism in HIV-entry has provided potentials to find a new type of drugs. To date, we have synthesized HIV-entry inhibitors involving CD4 mimics and co-receptor CXCR4 antagonists, and HIV integrase inhibitors. In the present study, based on the screening of overlapping peptide libraries derived from HIV matrix (MA), effective leads of anti-HIV peptides were searched. Some peptide leads having an octa-Arg sequence, which functions as cell penetrating signals, showed significant anti-HIV activity. These anti-HIV agents might be useful compounds in consideration of cocktail therapy of AIDS.