

5. フォワードケミカルジェネティクスを応用した HIV インテグラーゼ阻害剤の創製

Development of HIV Integrase Inhibitors Based on Forward Chemical Genetics

中西 勇太^{1,2)}、堤 浩¹⁾、駒野 淳³⁾、田中 智博¹⁾、中原 徹^{1,2)}、大橋 南美¹⁾、

野村 渉¹⁾、山本 直樹³⁾、○玉村 啓和^{1,2)}

Yuta Nakanishi,^{1,2)} Hiroshi Tsutsumi,¹⁾ Atsushi Komano,³⁾ Tomohiro Tanaka,¹⁾ Toru Nakahara,^{1,2)}
Nami Ohashi,¹⁾ Wataru Nomura,¹⁾ Naoki Yamamoto,³⁾ ○Hirokazu Tamamura,^{1,2)}

¹⁾東京医歯大・生材研、²⁾東京医歯大・疾患生命、³⁾国立感染研・エイズ研

¹⁾ Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, ²⁾ School of Medical Science, Tokyo Medical and Dental University, ³⁾ AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

日本ケミカルバイオロジー学会 第4回年会 神戸, 2009年5月18-19日

AIDS 治療薬としては逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤を 2, 3 剤併用する療法 HAART が成果をあげているが、耐性ウイルスの出現や副作用などの問題により新規の阻害機序を持つ薬の開発が急務となっている。そういった中で、膜融合阻害剤やコレセプター-CCR5 の阻害剤、インテグラーゼ阻害剤等も登場してきており、抗エイズ薬のレパートリーは年々着実に増えてきおり、これらはエイズ患者の延命効果に貢献すると思われる。これまで開発されてきた抗エイズ薬はターゲット設定型の創薬研究でうまれたものがほとんどである。そこで我々は、今までの概念を全く切り換えて、フォワードケミカルジェネティクスを活用し、ランダムライブラリーから目的活性を持った化合物、すなわち抗エイズ薬を見つけるという手法を応用した。その結果、今回ペプチド性インテグラーゼ阻害剤を HIV の遺伝子産物から見出すことに成功した。

我々は、HIV 遺伝子産物であるタンパク質由来のアミノ酸配列をもとにしたオーバーラッピングペプチドライブラリー(アミノ酸 10~17 残基)から、in vitro において阻害活性を有する化合物を探索した。その結果、HIV 自身が有するアクセサリタンパク質である Vpr 由来の部分ペプチドライブラリーからインテグラーゼ阻害ペプチドを同定した。そこで、インテグラーゼは細胞内で作用するので、これらのペプチドに細胞膜透過モチーフペプチドである octa-arginine を付加することで細胞膜透過性を付与させ、cell を用いた抗 HIV 活性の検討も行った結果、HIV 複製を抑制した。今回はさらにアミノ酸置換を含む構造活性相関によりさらに高活性ペプチドを得ることができた。このペプチドは新たな抗 HIV 治療薬のリード化合物として期待できる。