

## HIV-1 カプシドタンパク質を標的とした低分子抗 HIV 活性化合物

東京医科歯科大学生体材料工学研究所メディシナルケミストリー分野の玉村啓和教授の研究グループは、国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センターの佐藤裕徳主任研究官のグループ、同研究所エイズ研究センターの村上努主任研究官のグループとの共同研究で、世界の 99.999%の流行株に変異が認められない極めて保存性が高いカプシド(CA)タンパク質の配列に着目し、それを標的として *in silico* スクリーニング、分子モデリングを基盤としたデザイン、有機合成を行ったところ、マイクロモル濃度レベルで活性を有する新規低分子抗 HIV 活性化合物の創出に成功した。

### 研究の背景

HIV が後天性免疫不全症候群、エイズ(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)を引き起こすことが報告されてから 35 年以上が経過した現在、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤等の酵素阻害剤を中心に多くの抗 HIV 剤が上市され、これらの併用療法が HIV 感染症・エイズの治療を飛躍的に進歩させました。しかし、いずれの薬剤療法をもってしても変異ウイルス株の出現を抑えることができず、感染者は服用する薬剤の変更によって対応し、結局体内からウイルスが完全に排除されるような根治には至らず、一生薬の服用を必要とする身体的負担は計り知れないものがあります。そこで、HIV 感染症・エイズについては、これまでの薬とは異なる作用点をターゲットとした変異ウイルス株の出現が起こりにくい抗 HIV 剤の開発が待ち望まれています。

このような背景において、世界の 99.999%の流行株に変異が認められない極めて保存性が高い CA タンパク質の配列は、魅力的な創薬標的であると考えられます。

### 研究成果の概要

HIV が持つカプシドはウイルス RNA を包み込む殻であり、多くの HIV 株間で高く保存されています。この殻は、HIV タンパク質 Gag より生成する CA タンパク質がたくさん集まることにより円錐形の構造をとっています。カプシドの機能阻害は HIV 複製を抑制する重要なターゲットであると期待され、カプシドの機能阻害につながる新規メカニ

ズムを理解することは重要です。しかし、現在までにカプシドをターゲットとする薬剤は上市されていません。

CA タンパク質中の Trp184/Met185 を介する CA タンパク質 2 分子間の疎水性相互作用がカプシドの多量体構造の安定化に重要であること、およびこの 2 個のアミノ酸を他のアミノ酸へ置換するとカプシドが形成できないことが最近報告されました。本研究では、in silico スクリーニングによって相互作用領域の Trp184 と Met185 のジペプチドミミックをデザイン、合成し、マイクロモル濃度レベルで顕著な抗 HIV 活性を持つことを明らかにしました(図)。このジペプチドミミックは、CA タンパク質 2 分子間の疎水性相互作用を競合的に阻害すると考えられます。また、この誘導体を基にしたカプシドをターゲットとする変異ウイルス株の出現が起こりにくい新規抗 HIV 剤の創出に役立つ知見が得られました。

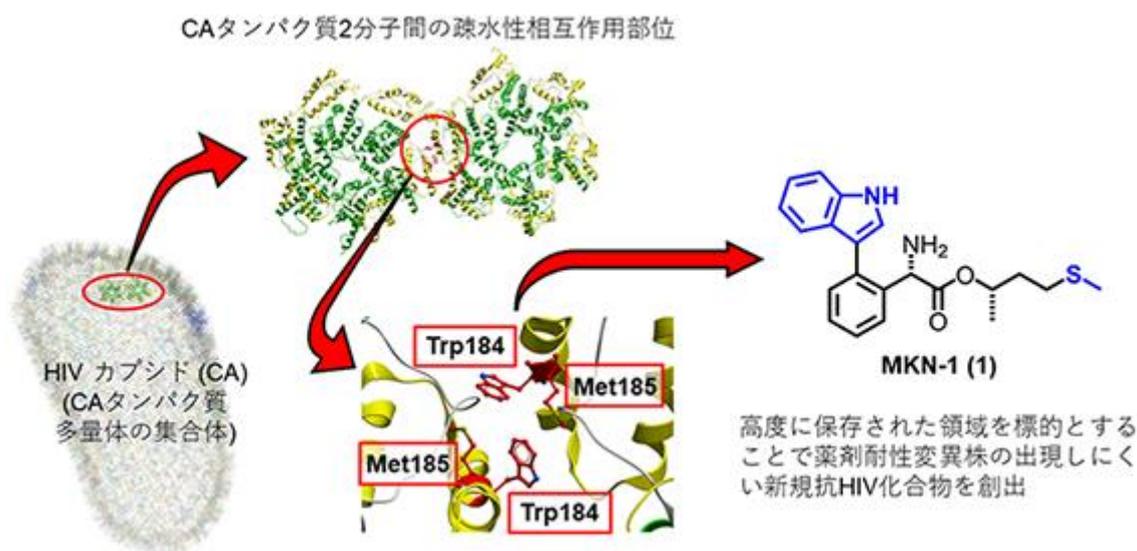


図 多くの HIV 株間で保存性の高いカプシドの配列をターゲットとした in silico スクリーニングによる Trp184 と Met185 のジペプチドミミック(2 個のアミノ酸縮合物の模倣体)のデザイン

論文情報

タイトル Small-molecule anti-HIV-1 agents based on HIV-1 capsid proteins

雑誌 Biomolecules

DOI <https://doi.org/10.3390/biom11020208>

日本語発表

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20210203.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20210203.html)