

【目的】 本研究は、HIV-1 (HIV) 粒子を形成する構造蛋白である capsid (CA) に結合し、更に CA の自己崩壊 (自壊) を誘導する事で HIV の増殖を抑制する、全く新しい機序を有する抗 HIV 剤の開発を目指すものである。

【方法】 HIV CA 結晶の表面構造を解析する事で CA の標的部位近傍に疎水性 cavity を同定 (下図)、800 万個超の化合物データを基に docking simulation により各化合物と CA 間の結合スコアを計算、良スコアの化合物は購入し抗 HIV 活性を評価した。ELISA や WB により同定抗 HIV 化合物群の CA に対する作用の有無を評価した。また電顕で成熟 HIV 粒子に対する CA 自壊化合物の影響を観察した。欠損変異 CA を作製し CA-化合物間での結合部位の推測を行った。

【結果】 筆者らは上記手法により 40 種超の抗 HIV 化合物を新規に同定した。更に HIV CA に直接作用して著明な蛋白自壊を誘導する事で抗 HIV 作用を発揮する 3 種類の化合物 (CA 自壊化合物) を同定した。成熟 HIV 粒子浮遊液において、CA 自壊化合物の添加により著しい HIV 粒子の形態異常が誘導される事が判明、CA 自壊化合物は HIV 生活環での異なった phases で抗 HIV 作用を発揮する事が示唆された。部分欠損 CA を用いた実験の結果、CA 自壊化合物は CA の N 末端側に結合する事が示唆された。同定した CA 自壊化合物の合成展開を進め、更に同定した CA 自壊化合物に関して特許を出願した。

HIV CA 単量体の表面構造上に同定し、docking simulation の標的とした疎水性 cavity

