

## 29【P1】 I -138

HIV-1 protease 阻害剤耐性の分子動力的評価

○大出 裕高<sup>1</sup>, 太田 雅美<sup>1</sup>, 畑 晶之<sup>1</sup>, 根矢 三郎<sup>1</sup>, 杉浦 互<sup>2</sup>, 星野 忠次<sup>1</sup>(<sup>1</sup>千葉大  
院薬,<sup>2</sup>国立感染症研)

【目的】HIV-1 protease 阻害薬は抗 HIV 薬として現在医療現場で用いられている。近年、HIV-1 protease の変異によるウイルスの薬剤耐性が重大な問題となっている。Nelfinavir (NFV) 治療により、D30N, N88D/S, L90M 変異体が数多く報告されている。本研究では、Nelfinavir に対する変異の耐性メカニズムを解明するために、wild type 及び各変異体の HIV-1 protease/Nelfinavir 複合体モデルを構築し、分子動力学 (MD) 計算を行った。

【方法】HIV-1 protease (wild type, D30N, N88D, N88S, L90M, D30N/N88D/L90M, D30N/L90M)/Nelfinavir 複合体を InsightII により構築し、周囲に約 70 Å の立方体上に約 7500 個の水分子を発生させ、2nsec のシミュレーションを行った。重原子-水素原子間に SHAKE 近似を用い、周期境界条件下で PME 法、及び 12 Å の cut-off を用いて、クーロン力、VDW 力を計算した。計算プログラムは、AMBER7 を用い、力場パラメーターには parm99 を使用した。

【結果および考察】各変異により、Nelfinavir と HIV-1 protease 間の相互作用の低下、及び立体相補性の低下が見られた。特に Asp25/25' との相互作用に顕著な変化が見られた。D30N 変異体では、Nelfinavir と Asp25/25' との相互作用に水分子が関わることにより、N88D/S, L90M 変異体では、構造変化による二次的な相互作用の変化による低下が示唆された。さらに、阻害薬の効果をエネルギー的に評価し、実験結果を支持する結果を得た。