

## 29-0138

HIV-1におけるプロテアーゼ阻害剤耐性の分子動力的機構解析

○大出 裕高<sup>1</sup>, 根矢 三郎<sup>1</sup>, 畑 晶之<sup>1</sup>, 杉浦 互<sup>2</sup>, 星野 忠次<sup>1,3</sup> (<sup>1</sup>千葉大院薬,<sup>2</sup>国立感染研,<sup>3</sup> 科技機構さきがけ)

【目的】 現在、7種のHIV-1プロテアーゼ阻害薬がエイズ治療に用いられている。特に、逆転写酵素阻害薬との併用療法 (HAART : Highly Active Anti-Retroviral Therapy)は、エイズによる死亡率を劇的に低下させた。ところが、これら阻害薬に対し耐性を示すウイルスが出現し、治療上大きな問題となっている。本研究は、HIV-1プロテアーゼのアミノ酸変異による耐性機構に関する原子レベルでの解明を目的とする。

【方法】 HIV-1プロテアーゼと阻害薬の複合体を構築し、周囲に約70Åの立方体上に約7500個の水分子を発生させ、1nsecの分子動力学(MD : Molecular Dynamics)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、および12Å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、力場パラメーターにはparm99を使用した。本研究では、変異体モデルとしてD30N、G48V、およびL90Mに関し解析を行なった。D30N、G48VはそれぞれNFV、SQVに特異的に発現する変異であり、L90Mは多剤耐性変異として知られる変異である。

【考察および結果】 wild typeモデルと比べ、変異体モデルでは相互作用の低下およびactive siteでの構造変化が見られた。active siteで生じるD30N、G48Vは、それぞれ阻害薬との水素結合の消失、阻害薬との立体障害により、直接的に阻害薬との親和力を低下させた。一方、L90Mは、non-active siteに位置するにもかかわらず、変異によって生じた隣接残基との立体障害により、間接的にactive site、特に遠く離れたFlapや80loop領域の構造変化を引き起こし、耐性を生じさせることが示唆された。