

30P1-pm148

EKコンセプトを利用した高活性HIV膜融合阻害剤の創製研究

○伊藤 紗織¹, 大石 真也¹, 西川 裕輝¹, 田中 理紀¹, 渡辺 健太郎¹, 泉 和樹², 児玉 栄一², 松岡 雅雄², 大野 浩章¹, 藤井 信孝¹(¹京大院 薬, ²京大 ウイルス研)

【目的】 HIV-1 感染の膜融合過程において、エンベロープタンパク質 gp41 の NHR と CHR による逆平行型 6-helical bundle 構造形成が必要であることが知られている。T-20 (Fuzeon)は、この過程を阻害する CHR の部分ペプチドであり、現在臨床応用されているが、詳細な阻害メカニズムは未だ解明されていない。そこで我々は、溶媒接触面のアミノ酸置換による α -ヘリックス性の向上に伴う活性の上昇と阻害メカニズムの同定を目指して、新規 T-20 誘導体をデザインした。

【方法】 T-20 にグルタミン酸 (Glu) とリジン (Lys) 残基間の塩橋による α -ヘリックス性の向上を指向した X-EE-XX-KK ユニット (X = T-20 のアミノ酸残基; E = Glu; K = Lys) を導入することにより、新規誘導体 T-20EK をデザインした。すなわち、gp41 NHR との相互作用に重要な残基 (a, d, e) は天然の配列をそのまま利用し、溶媒接触面に位置する残基 (b, c, f, g)を Glu もしくは Lys に置換した。

【結果および考察】 HIV-1 NL4-3 株を用いて抗 HIV 活性を測定した結果、T-20EK は T-20 に比べて約 8 倍の強力な抗 HIV 活性を示した。また CD スペクトル測定において、T-20EK は T-20 に比べ α -ヘリックス性が増加しており、抗 HIV 活性と α -ヘリックス性との間に相関があることが示唆された。現在、これらのペプチドの物理化学的特性などから、阻害メカニズムの解明に取り組んでいる。

	ab c d e f g a	ab c d e f g a	EC ₅₀ (nM)													
T20	YTSLIHS	LIEESQNQQEKNEQELLELDKWASLWNWF	15.18 ± 3.90													
T20EK	YTSLI	EE	LI	KK	SE	EQ	KK	NE	EE	LL	KK	LE	EW	AK	KWNWF	1.82 ± 0.37