

29TG-am05

HIV-1 外被タンパク質 gp120 の構造変化誘起を指向した低分子 CD4 ミミックの構造活性相関研究

○鳴海 哲夫¹, 落合 千裕¹, 山田 裕子¹, 吉村 和久², 原田 恵嘉², 大橋 南美¹, 野村 渉¹, 松下 修三², 玉村 啓和¹(¹東京医歯大・生体材料工学研,²熊本大エイズ学センター,³東京医歯大・疾患生命科学研究所)

CD4 ミミックは CD4-gp120 結合阻害スクリーニングにより gp120 の CD4 結合部位に結合する化合物として同定された HIV 侵入阻害剤である。また、本化合物は gp120 結合時に可溶性 CD4 結合時と類似した構造変化を誘起することから、低分子 CD4 ミミックとしても注目されている。これまでに我々は、CD4 ミミックと CD4i 抗体とを併用することで、CD4i 抗体の中和活性が増強することを明らかにしており、CD4 ミミックは保存領域に対する抗体の中和活性を増強する併用剤としても期待されている。しかしながら、CD4 ミミック誘導体は細胞毒性が高く、gp120 との結合活性が低いため、そのままの臨床応用は困難であると思われる。

今回我々は gp120 との相互作用に重要と示唆されている NBD-556 の芳香環パラ位を様々な置換基に置き換えた種々の芳香環を持つ化合物群を合成した。さらに、これまでに構造活性相関が明らかにされていないピペラジン環についても種々の誘導体を合成した。これら化合物に対し、gp120 構造変化誘起能、細胞毒性および抗 HIV 活性について評価した。これら化合物の構造活性相関研究について報告する。

