

# 31E09-pm01S

抗エイズ活性をもつイノシトールリン脂質誘導体の合成

安楽 健作<sup>1</sup>, ○立石 大<sup>2</sup>, 藤田 美歌子<sup>3</sup>, 大塚 雅巳<sup>4</sup> ( <sup>1</sup>熊本保健科学大, <sup>2</sup>熊本大薬, <sup>3</sup>熊本大薬創薬研セ, <sup>4</sup>熊本大院生命科学 )

【目的】 HIV-1Gag の前駆体蛋白質 Pr55<sup>Gag</sup> が脂質二重膜へ移行する際には、Pr55<sup>Gag</sup> がミリスチル化を受けることと共に、Pr55<sup>Gag</sup> の MA 蛋白でホスファチジルイノシトール(4,5)2 リン酸 {PI(4,5)P<sub>2</sub>} と結合することが重要である。この Pr55<sup>Gag</sup> の膜移行を、PI(4,5)P<sub>2</sub> 誘導体を用いて阻害することができれば、新規の抗 HIV-1 薬となりうると考えられる。我々は、Pr55<sup>Gag</sup>-PI(4,5)P<sub>2</sub> 複合体において、PI(4,5)P<sub>2</sub> の酸性部位と脂質部位の両方が結合に重要であること (*Biochemistry*, 49, 5083, 2010)、イノシトールリン酸のリン酸基の数を増やすと、脂質部位をもたなくても、MA 蛋白との結合が強まることを示した (第 58 回日本ウイルス学会学術集会, 2010)。今回イノシトール 1,2,3,4,5,6-6 リン酸 (IP<sub>6</sub>) と、種々のグリセロール骨格部位とを結合させた PIP<sub>6</sub> 誘導体を合成し、MA 蛋白との結合実験及び抗 HIV-1 実験を行った。

【方法】 PIP<sub>6</sub> 誘導体の合成は、イノシトール部位と脂質部位とをそれぞれに合成し、アミダイトユニットリン酸化法を用いて結合させる手法を用いた。MA 蛋白との結合実験は、BIACORE を用いて行った。化合物存在下で 293T 細胞から得た pNL4-3 ウイルスを M8166/H1*lac* 細胞に感染させて、4 日後の細胞抽出液のルシフェラーゼ活性と上清の逆転写酵素 (RT) 活性を調べることで HIV-1 増殖抑制効果を評価した。また化合物存在下で pNL4-3 ウイルスを 293T 細胞に導入し、30 時間後の上清の RT 活性を調べることで HIV-1 放出抑制効果を評価した。

【結果と考察】 結合実験より MA 蛋白と PIP<sub>6</sub> 誘導体とでは、K<sub>D</sub>=1.0 μM 以下で結合した。100 μM の PIP<sub>6</sub> 誘導体は HIV-1 の増殖を抑制したが、ウイルス放出には影響を与えなかった。結果として PIP<sub>6</sub> 誘導体が細胞膜を透過しないことが示唆されたため、現在膜透過化合物の合成及び膜透過キャリアーの利用を試みている。