

22PO-am121

HIV-1 逆転写酵素阻害剤の結晶構造解析

○宇佐美 琴¹, 瞿 良¹, 額賀 路嘉², 星野 忠次¹ (¹千葉大院薬, ²城西国際大薬)

【目的】近年 HIV に対する化学療法において、多剤耐性ウイルスの出現が危惧されており、既存の薬剤と異なる作用点を持つ新たな抗ウイルス剤の開発が強く求められている。本研究では、HIV-1 逆転写酵素に内在する RNase H 活性を標的とする新規抗 HIV 薬の開発を進めている。

【方法】これまでの研究において、RNase H に対する阻害活性を有する数種類の化合物を合成した。HIV-1 逆転写酵素の RNase H ドメインは、その分子量より p15 と称される。p15 を部分タンパク質として発現した場合、RNase H 酵素活性は示さない。HIV-1 の p15 と類似のアミノ酸配列を持つ大腸菌 RNase H のヘリックスの 1 つを HIV-1 の p15 に組み込んだ p15Ec 組換えタンパク質は、RNase H 酵素活性を示すことが知られている。本研究では、p15Ec を改変した p15Ec ΔADKK というベクターを作成し、組換えタンパク質の発現、精製、結晶化を行った。タンパク質結晶に対し合成した化合物をソーキングの技法により導入し、共結晶を作出して、X 線回折データを取得し、結合構造の解析を行った。

【結果・考察】フラン環やチオフェン環を有し阻害活性を示す数種類の化合物との結合構造の解析を行った結果、p15Ec の酵素活性中心における 2 つの Mn^{2+} と各化合物におけるフラン環 (O)、チオフェン環 (S)、加えてニトロ基やカルボニル基等が引き付け合うことで、阻害薬物と標的タンパク質との間に結合が形成されていた (右図)。幾つかの化合物において阻害活性と結合構造の解析を進めた結果、チオフェン環を持つ化合物が、フラン環を持つ化合物に比べ、より強く HIV-1 RNase H 活性を阻害する傾向が見られた。

