

特任助教・天野 将之

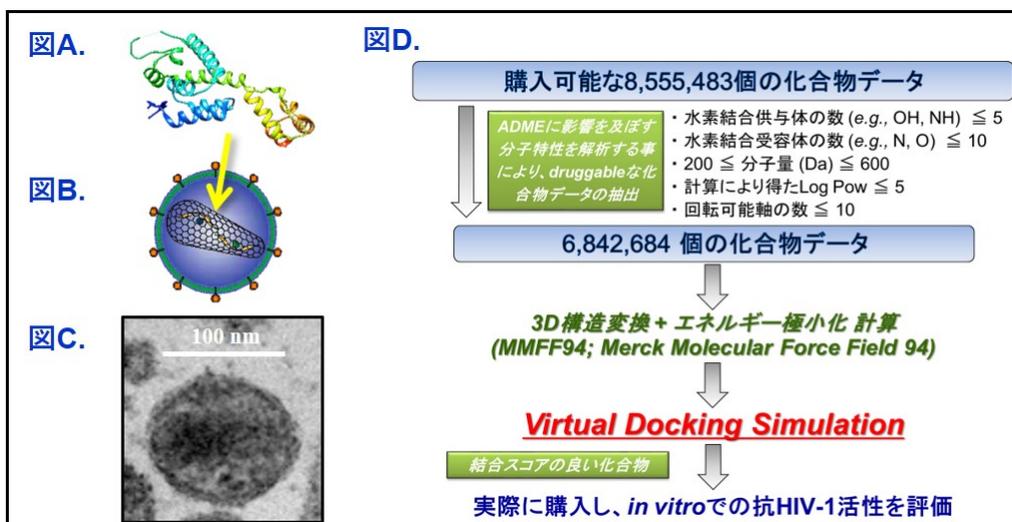
医学部附属病院 血液内科

▶ 研究内容

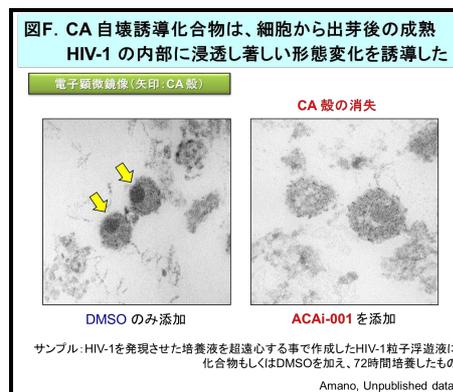
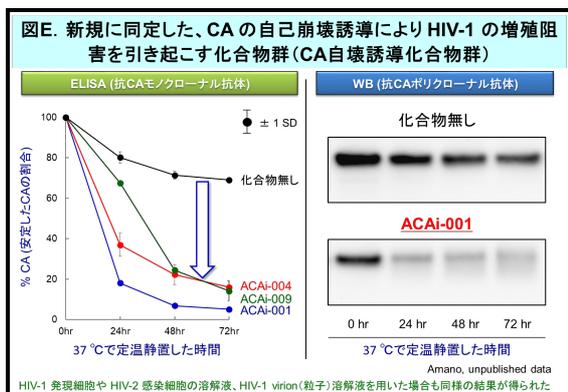
世界では 3,700 万人の HIV-1 感染者が存在、2,100 万人が抗 HIV-1 剤による治療を受けています。また、生涯にわたる治療継続が必要であり、HIV-1 感染症治療薬には世界的な medical needs が存在します。

現在医療現場で使用されている HIV-1 感染症治療薬は、ほぼ全て HIV-1 の酵素に作用する薬剤であり、このため **薬剤耐性 HIV-1 の出現**は常に危惧されており、**今までに無い標的分子や作用機序を有する薬剤の開発**が求められています。

HIV-1 にとって必須の構造蛋白質であるキャプシド蛋白 CA, **図A** は、HIV-1 粒子内で多数 約1400個 集合する事によりウイルス遺伝子を包み保護する円錐状の殻を形成します **図B**、電子顕微鏡像・**図C**。



我々は CA の結晶構造データを基に、数百万の化合物データから仮想ドッキングシミュレーション法により、HIV-1 の CA に結合し得る化合物を検索し **図D**、得られたデータを基にして実際に試験管内で HIV-1 増殖阻害活性を有する化合物群を多数同定しました。更に独自の手法により、CA の著明な自己崩壊を誘導する事で HIV-1 の増殖を阻害する、新規機序を持つ複数の化合物群を同定・開発しました次頁 **図E**。更に、同定した CA 自壊誘導化合物が感染細胞内で合成された CA に作用する事に加え、成熟 HIV-1 粒子内に侵入し HIV-1 遺伝子を包む CA 殻にも直接作用する事 **図F**、すなわち HIV-1 生活環における異なる段階でその抗 HIV 作用を発揮する事等を、これまで明らかにしました。



【本技術が従来技術と比較して優れている点】

本研究は HIV-1 のいわば“本丸”を攻める戦略と言えます。HIV-1 の逆転写酵素の持つ高い突然変異発生率及び HIV-1 酵素群の持つ遺伝子変異への高い許容性により、薬剤耐性株出現の問題が惹起されますが、これに対し我々が標的とする CA は遺伝的に HIV-1 サブタイプ間でよく保存された領域であり、変異出現への許容性が低く、HIV-1 が耐性を獲得する事は困難であると推測されます。また、これまで海外の他の研究グループから報告された HIV-1 CA 阻害剤において、我々の化合物群との構造的類似性は無く、またそれらは CA 自壊誘導作用を有しないことを我々は確認しています。

▶ 提供できる技術

化合物・薬剤の抗ウイルス HIV-1/2, B 型肝炎ウイルス等 活性や毒性の評価、ウイルス・各種細胞・各種蛋白質等を用いた多様な生化学的・構造学的評価 結晶構造解析を含む、in silico docking simulation 及び in vitro screening による新規薬剤候補化合物の検索、等。

▶ 応用分野等

本研究で用いた手法は他のウイルス等の蛋白と結合する化合物の同定にも応用でき、更なる新規作用標的/機序を持つ治療薬開発にも応用進展可能です。

▶ 特許

番号 特願2017-244763、出願年 2017 国内 番号 PCT/JP2018/047049、出願年 2018 国外

▶ 関連リンク

研究代表者の発表論文等の情報です
<https://researchmap.jp/mamano/>

▶ キーワード

HIV-1 キャプシド蛋白質 蛋白自己崩壊 薬剤開発

《ご連絡先》 コーディネータ 藤江 康光 TEL 096-342-3209 FAX:096-342-3239 mail:y-fujie@jimu.kumamoto-u.ac.jp