

HIV インテグラーゼと宿主細胞成長因子との相互作用と HIV 増殖を抑制する 低分子阻害剤のデザイン

奥村英夫

1981年にエイズの最初の症例が報告されて以来、世界中の HIV 感染患者数は実に数千万人規模に達している。多大な薬剤開発と HAART (highly active antiretroviral therapy) の導入により HIV の増殖抑制、病勢の進行遅延には効果が見られるが、根本治療には至っていない。Raltegravir は近年承認されたインテグラーゼ阻害剤である。Raltegravir によるインテグラーゼ阻害の有効性は示されたものの、臨床において容易な耐性獲得も指摘されており、次世代のインテグラーゼ阻害剤の開発が必要とされている。今回筆者らは着眼点を変え、インテグラーゼの触媒ドメインの代わりにインテグラーゼの補因子との相互作用表面を結合標的とする化合物を Rational design により開発した。

紹介論文

Rational design of small-molecule inhibitors of the LEDGF/p75-integrase interaction and HIV replication

Christ, F., et al. & Debyser, Z.* (Laboratory for Molecular Virology and Gene Therapy, Division of Molecular Medicine, Katholieke Universiteit Leuven (KUL euven), Leuven, Belgium)

Nat. Chem. Biol. **6**, 442-448 (2010)

要旨

レンズ上皮由来成長因子 (Lens epithelium-derived growth factor, LEDGF/p75) は、プレインテグレーション複合体をクロマチンに結合させることによってウイルス組込みを促進する HIV-1 インテグラーゼの細胞補因子である。LEDGF/p75 と HIV インテグラーゼの相互作用は HIV 複製の初期段階において重要であり、抗ウイルス薬開発の魅力的な分子標的である。我々は、インテグレーションをマイクロモル以下の濃度で阻害することで LEDGF/p75-インテグラーゼ相互作用と HIV-1 複製を抑制する強力な阻害薬として、複数の 2-(quinolin-3-yl)acetic acid 誘導体 (LEDGINs) を理論的にデザインした。1.84Å 分解能での結晶構造解析によって、阻害薬がインテグラーゼの LEDGF/p75 結合ポケットに結合することが確認された。臨床で使われている 2 つのインテグラーゼ阻害薬と交差耐性がないこととあわせると、これらの結果は、2-(quinolin-3-yl)acetic acid 誘導体が最初に発見された本物のアロステリックな HIV-1 インテグラーゼ阻害薬であることを示している。我々の結果は、ウイルスタンパク質と宿主細胞因子間のタンパク質-タンパク質相互作用を阻害する低分子を理論的にデザインすることが可能であることを証明した。