

## 表現型 HIV-1 完全複製試験による新たなスルホンアミドの非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤特定

徳永倫

薬剤探索研究のために、表現型や酵素反応を用いた多様なスクリーニング系の構築・利用が報告されている。ウイルスの阻害剤探索に関してはウィルススペースや標的の構造に基づいたドラッグデザイン、生化学的スクリーニングなどが利用されている。今回、HIV-1 を感染させた細胞の GFP 発現量を指標とした視覚的に認識でき、またウイルスのライフサイクルの全過程に対する作用を検証できるスクリーニング系の構築により、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤として新たなスルホンアミドを特定したことが報告されている。このスクリーニング系は他のウイルスの阻害剤探索への応用もできることが期待される。

### 紹介論文

Identification of a Novel Sulfonamide Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor by a Phenotypic HIV-1 Full Replication Assay

T-H. Kim, et al., & P. Sommer . (Institut Pasteur Korea, Seongnam-Si, Gyeonggi-Do, Korea.)

PLoS ONE 8(7), e68767 (2013)

### 要旨

古典的なターゲットベースのハイスループットスクリーニングは、HIV のライフサイクルにおいて分子メカニズムが明らかにされているものに対する阻害剤の探索に有用とされている。本研究では、自動化した High-content スクリーニングを基盤とした表現型薬剤探索を用いた細胞ベースの試験の開発を報告する。このスクリーニング方法を用いて、適切な化学骨格ライブラリーより 26,500 の小分子について抗ウイルス活性を評価した。選択したヒットの中から、ひとつのスルホンアミド化合物が野生型と臨床で多様な薬剤耐性を示す HIV 株に対する強い抗 HIV 活性を示した。生化学的阻害、抵抗性を示す点変異体と構造アナログを用いた実験より、機能の仕方を示し、化合物と HIV-1 逆転写酵素との結合モデルを提案する。