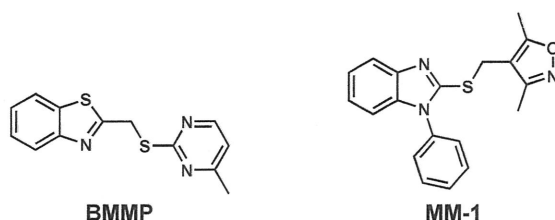


抗 HIV ヘテロ環化合物の構造展開と機能開拓

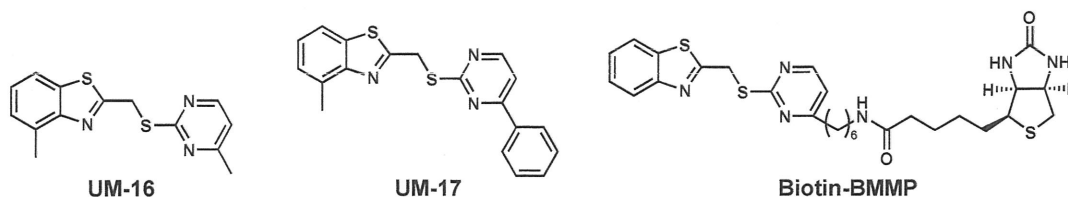
創薬・生命薬科学専攻 メディシナルケミストリーコース
生体機能分子合成学分野 加茂 真宏

エイズ(AIDS)は、抗 HIV 薬を複数使用した抗レトロウイルス療法(ART)によって治療されるようになった。しかし、治療には長期間にわたる服用が必要で、これによる患者の QOL の低下や慢性毒性、薬剤耐性ウイルス出現などを抑えることが求められている。そこで本研究では、森川らにより見出された脱殻促進剤と考えられる BMMP と、高折らにより見出された抗ウイルス宿主因子安定剤である MM-1 といった、新しいメカニズムを持つ抗 HIV ヘテロ環化合物に着目した。そして、各種の類縁体の合成と抗 HIV 活性の評価や作用機序の解明に取り組んだ。また、化合物の新しい機能を見出すことができたため、さらなる検討を行った。



1. 抗 HIV-1 活性を持つ化合物の合成と機能評価

BMMP の抗 HIV-1 活性の改善のために類縁体を 23 種類合成し、評価した。その結果、ベンゾチアゾール環の 4 位にメチル基を導入した UM-16 と UM-17 が BMMP より強い活性を示した。BMMP は標的細胞でウイルスゲノムの核移行を阻害しており、脱殻促進を支持していた。ただ、核移行阻害効果は UM-16 と同程度で、UM-16 が他の作用を持つことが示された。アビジンビーズに結合するビオチン化 BMMP(Biotin-BMMP)を合成し、Gag CA および Pr55^{Gag} タンパク質との相互作用の検出を試みたが、検出できなかった。しかし、BMMP と結合するタンパク質として hnRNPM タンパク質を同定することができた。hnRNPM の過剰発現およびノックダウン細胞を用いた実験などから、BMMP の抗 HIV-1 活性は hnRNPM とは独立したものであると考えられた。

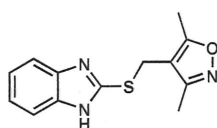


2. 抗 HIV-1 化合物から細胞遊走抑制化合物への展開

hnRNPM タンパク質は CD44 の選択的スプライシングを調節することで上皮間葉転換(EMT)を引き起こし、乳癌転移を促進することが報告されている。そこで BMMP と類縁体の細胞遊走抑制活性をヒト肺胞基底上皮腺癌細胞を用いて評価したところ、BMMP を含むいくつかの化合物が細胞遊走を抑制していた。BMMP は EMT マーカーである Vimentin の発現を弱く抑制したが、別のマーカーである E-cadherin の発現には作用しなかったため、EMT を抑制していないと考えられた。さらに、BMMP は CD44s、CD44v10 の発現を減少させることがわかり、hnRNPM がノックダウンされるとこの効果が消失した。BMMP は hnRNPM への結合を介し、CD44 を抑制して細胞遊走を抑制すると考えられた。抗 HIV-1 活性を持つ化合物として同定された BMMP が CD44 発現を抑制するという、意外な現象を見出した。

3. APOBEC3G 分解阻害活性を持つ化合物の機能評価

MM-1 は、HIV が持つ Vif による抗ウイルス宿主タンパク質 APOBEC3G の分解を阻害する活性を持つ。しかし、細胞毒性を持つことが分かっている。当研究室で合成した MM-1 誘導体の細胞毒性と抗 HIV-1 活性の評価を行った。ベンゾイミダゾール上のフェニル基を取り除いた類縁体 MM-1d は高濃度でも毒性は少なく、APOBEC3G の分解抑制活性も保たれていると考えられた。しかし、抗 HIV-1 活性は減弱していた。これは APOBEC3G 非存在下でのウイルス増殖増強効果を持つためと考えられた。さらに、MM-1 は APOBEC3G の分解抑制活性のみならず、標的細胞で APOBEC3G 非依存的な抗 HIV 感染抑制効果を持つことが分かった。2つの作用を持つ MM-1 は毒性の問題が解決できれば、大きな期待が持てる化合物である。



MM-1d

抗 HIV-1 活性を持つヘテロ環化合物 BMMP と MM-1 は 2つのヘテロ環化合物がリンカーを介して結合しており、基本構造が類似している。本研究では、1つのヘテロ環化合物が複数の機能を持つことを明らかにした。すなわち複数の作用点から抗 HIV 活性を示す化合物を見出し、さらに抗 HIV 化合物から細胞遊走抑制活性を示す化合物へのリポジショニングが可能であることを示した。既存の治療薬にない作用機序を持ち、複数の機序で働く化合物の研究は、より良い治療薬の開発に繋がると考えられる。