



## イノシトールリン脂質をモチーフとした新規抗 HIV 薬の創生 Development of novel anti-HIV drugs based on a phosphoinositide

立石大<sup>1</sup>, 門出和精<sup>2</sup>, 村尾直樹<sup>1</sup>, 古賀涼子<sup>1</sup>, 林祐也<sup>3</sup>,  
東大志<sup>3</sup>, 本山敬一<sup>3</sup>, 有馬英俊<sup>3</sup>, 安楽健作<sup>4</sup>, 藤田美歌子<sup>5</sup>, 大塚雅巳<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>熊大院生命科学生体機能分子合成学, <sup>2</sup>熊大院生命科学微生物学,  
<sup>3</sup>熊大院生命科学製剤設計学, <sup>4</sup>熊保科大医学検査, <sup>5</sup>熊大薬創薬セ)

【目的】イノシトールリン脂質は、生体内において様々なシグナル制御に関与する。HIV-1 感染細胞においても、イノシトールリン脂質の一種である PI(4,5)P<sub>2</sub> が HIV-1 Pr55<sup>Gag</sup> 蛋白質の MA 領域に結合することで、ウイルス放出が行われることが知られている<sup>1)</sup>。また、これまでに本分野では各種イノシトールリン脂質類と MA 領域との解離定数を表面プラズモン共鳴(SPR)を用いて算出した結果、脂質部位とリン酸基の両方が結合に重要であること、さらにはリン酸基の数を増やすことで結合力が増すことを見出していた<sup>2)</sup>。そこで我々は、PI(4,5)P<sub>2</sub> より強く選択的に MA 領域と結合する化合物を用いれば Pr55<sup>Gag</sup> の膜結合を阻止できると考え、イノシトール 6 リン酸に脂質を持つ人工化合物を合成し活性評価を行った。

【方法】*myo*-イノシトールを出発原料として、保護と脱保護を繰り返すことで、1 位もしくは 2 位以外の水酸基にリン酸基を導入した中間体を合成した。その後、アミダイトユニットリン酸化法によりイノシトール 6 リン酸と脂質部位とを結合させた PIP<sub>5</sub> 誘導体 (8 種類) を 12~13 工程で合成した。合成初期においてカンファー酸クロライドを使用したジアステレオマー法により光学分割を行うことで、キラルなイノシトール部位を持つ化合物の合成も行なった。さらに合成化合物と MA ドメインとの結合解離定数を SPR にて測定し、HIV-1 感染細胞への効果も調べた。

【結果と考察】合成した化合物の中で DL-di-C<sub>7</sub>-PIP<sub>5</sub> が、MA ドメインと最も強く結合した ( $K_D=0.26 \mu\text{M}$ )<sup>3)</sup>。そこで、D-di-C<sub>7</sub>-PIP<sub>5</sub> と L-di-C<sub>7</sub>-PIP<sub>5</sub> をそれぞれ合成したところ、意外なことに生体内に存在する D 体 ( $K_D=1.09 \mu\text{M}$ ) よりも L 体 ( $K_D=0.18 \mu\text{M}$ ) の化合物の方が強く結合することが判明した。

さらに L-di-C<sub>7</sub>-PIP<sub>5</sub> を細胞内に導入すると、Gag 蛋白質の膜結合が減少し、細胞外へのウイルス放出が抑制されていることが確認された。また長時間処理することで、感染細胞にアポトーシスを誘導することを見出した。これらの知見は、HIV 感染者体内の潜伏感染細胞の除去につながると期待される。

<参考文献>

- 1) Ono A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 517-522, 2004.
- 2) Anraku K. *et al.*, *Biochemistry.*, **49**, 5109-5116, 2010.
- 3) Tateishi H. *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 5006-5022, 2014.

発表者紹介

氏名 立石 大  
所属 熊本大学大学院薬学教育部  
  
学年 博士後期課程 3 年  
研究室 生体機能分子合成学分野

