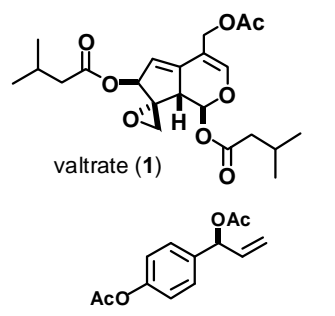


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-8. 医薬品探索と創薬研究
小項目	1-8-3. 抗 HIV 活性物質

<p>概要</p> <p>薬用植物由来の 2 種の Rev 蛋白核外移行阻害天然物 valtrate(1) および 1'-acetoxychavicol acetate(2) を見出し、それらをシーズ分子として新規作用機序の抗 HIV 薬の創製を検討している。現在、解明した作用機序に基づいてより活性の増強されたアナログの創製に成功しており、将来的にはサルを用いた動物実験モデルでも有効な化合物の創製も可能であると考えている。</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> Rev蛋白核外移行阻害を作用機序とする新規抗HIV活性天然物 </div>  <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> 上記天然物をシーズとする抗エイズ薬の創製 </div>
<p>現状と最前線</p>	
<p>これまで臨床でエイズ（HIV 感染症）の治療に用いられている薬物としては、ウイルス由来の逆転写酵素、プロテアーゼ阻害剤が用いられているが、耐性ウイルスの出現により新たな作用機序の薬剤が求められている。このような背景のもと、最近、ウイルス侵入時の宿主細胞レセプターやウイルス DNA を宿主 DNA に取り込むインテグラーゼ阻害剤などの開発が精力的に行われており、有望な候補物質が見出されている。これらの事実は、ウイルスの増殖サイクルを標的とした抗 HIV 薬の開発戦略の有効性を証明している。</p> <p>一方、HIV ウイルスの Rev 蛋白は、ウイルス mRNA を核から細胞質へと移行する役割を担い、このステップはウイルス複製に必須であることが明らかとされている。しかしながら、Rev 蛋白の核外移行阻害を作用機序とする抗 HIV 薬の開発研究はほとんど行われていない。著者は、これまで人類により経口服用経験のある薬用植物をソースとして、Rev 蛋白核外移行阻害天然物として、カノコソウより valtrate(1)、大高良姜より 1'-acetoxychavicolacetate(2, ACA) を単離し、それらが実際に抗 HIV 活性を示すことを見出した。</p>	

さらに、両天然物が Rev 蛋白の輸送担体である蛋白 CRM1 の 529 番目のシステイン残基に結合することがその作用機序であることを明らかにした。また、N-acetyl-L-cysteine methyl ester との反応生成体の構造から、1 のエポキシ部分および 2 の 1-acetoxy-2-ene 構造が活性発現に必須の構造部位であることを見出した。最近、1 については、天然物と同程度の活性を示すアナログの創製に成功している。また、2 については、標的蛋白である CRM1 との立体モデルを構築し、本モデルを用いたドッキングスタディから活性の上昇したアナログの構築に成功している。

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

Valtrate(1)について

- ・ エポキシ部分の求電子性の向上ならびに立体障害を軽減させることによる作用の増強されたアナログの創製
- ・ CRM1 とのドッキングモデルの構築とそれに基づく作用増強アナログの創製

ACA(2)について

- ・ 合成アナログの活性データを参考にした CRM1 とのドッキングモデルの最適化とそれに基づく作用増強アナログの創製

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

- ・ In vitro で優れた活性を示す合成アナログについて、血清中で不安なエステル官能基を血清中でもより安定な等価官能基であるカーボネート、カーバネートに変換することによるサルなどの動物モデルでも有効な抗エイズリード化合物の創製。

キーワード

抗エイズ薬、Rev 蛋白、HIV ウイルス、薬用植物、新規作用機序

(執筆者： 村上 啓寿)