

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：HIV エンベロープの治療標的構造に関する研究
2. 研究開発代表者：吉村 和久
3. 研究開発の成果

HIVの同定以来、治療薬の開発はHIV特異的酵素を標的とするものが主流であった。ところが、より感染初期の段階での阻害を目的とする薬剤は日本では1種類しか認可されておらず、新たなHIV治療標的及び免疫原の発見において、また新規治療法の開発において侵入過程で阻害する薬剤の研究は必要不可欠な課題である。

この研究班では、Envが薬剤もしくは中和抗体から逃避する過程で誘導される立体構造が、新たな免疫原として、もしくは薬剤のターゲットとしてどのように形成されているかをウイルス学的側面と構造シミュレーションの面から検討し、かつ対応する標的細胞からのアプローチもあわせて行い、その過程で判明するEnvの立体構造上の脆弱性の発見を目指した。

そこで、(1)変異Envの立体構造変化と薬剤及び抗体感受性の関係の研究と、(2)変異Envと受容体および膜内阻害因子の関係を2つの柱として研究を進め、相互にデータを参照し、新規治療方法の確立をEnvの立体構造のダイナミズムを解き明かしつつ目指した。

(1)変異Envの立体構造変化と薬剤及び抗体感受性の関係の研究：HIV-1 Env三量体の構造ゆらぎは、gp120単量体とは異なりV1/V2およびV3が小さかった。これは、Env三量体においてV1/V2が他のProtomerのV1/V2により運動が制限され、Protomer内のV1/V2によりV3の運動が制限されるためである。そのため、V3を標的とする中和抗体が存在したとしても、Env三量体の中心に向かって配置されているV3は露出することがなく、三量体Envは中和抗体から逃避できると考えられる。このように本研究により得られたHIV-1 gp120全長分子モデルは、これまでの他の研究者による構造解析の結果とほぼ一致したため、この成果をもとにCD4MCや抗体からの逃避変異の解析をより一層進めることが可能となる。Pro-Gly配列は、タンパク質の二次構造の一つであるb-ターンモチーフにしばしば見られるアミノ酸配列であり、OKS9-012においても同様にターン構造を有していることが考えられる。よって新たに見出したOKS9-012は、柔軟性の高いリンカーを有するこれまでのトリテルペン誘導体とは異なる結合様式を有することが示唆され、新たなリード化合物の創出につながる可能性が高い。サル中和抗体の研究でEnv gp41の変異がgp120に対する様々な中和抗体からの逃避に重要であることを示し、gp41の変異によるEnv三量体の立体構造や翻訳後修飾の変化が、中和抗体から逃避するメカニズムとして重要であることを示唆した。また、新規抗SIV Env抗体の分離は、中和エピトープの解析や中和メカニズムの解析に有用であることも示した。

(2)変異Envと受容体および膜内阻害因子に関する研究：候補膜内阻害因子の探索を行った結果、すでに同定していた3種のHIV-1感染制御因子に加え、新たに1種のHIV-1感染制御因子を見出すことが出来た。この細胞内因子は、HIV-1吸着・侵入過程に必須であるCD4分子および同定したアクチン結合タンパクと相互作用することがわかっていることから、HIV-1細胞侵入メカニズムの新たな理解につながるとともに、新規治療標的となる可能性が示唆された。

この3年間で、柱(1)においては、トリテルペン類の誘導体より新規侵入阻害剤の創製が可能となった。また耐性変異の検索とコンピュータによる動的解析により耐性EnvとCD4MCとの結合シミュレーションが現実的な方法として使用できるめどが立った。柱(2)においては、いくつかの新規HIV-1感染制御因子が見出せた。また、新規化合物の特許の出願(出願番号：2015-105723)も行っており、本プロジェクト3年目としての成果は概ね達成出来たと考える。