

京都大学	博士 (医科学)	氏名	内藤 武志
論文題目	SC29EK, a Peptide Fusion Inhibitor with Enhanced α-Helicity, Inhibits Replication of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Mutants Resistant to Enfuvirtide (アルファヘリックス性を向上させたペプチド融合阻害剤である SC29EK は Enfuvirtide 耐性ヒト免疫不全ウイルス 1 型の複製を阻害する)		
(論文内容の要旨) ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-1) は、外皮糖タンパク質 gp120 が細胞側主レセプター CD4 およびケモカイン受容体 (CXCR4 や CCR5) と結合した後外皮糖タンパク質 gp41 が細胞膜と融合することによって細胞へと侵入する。gp41 は α ヘリックス構造に富む 2 つの領域 (heptad repeat:HR) を有しており、膜融合時には、N 末端側 HR (N-HR) と C 末端側 HR (C-HR) が近接することにより膜融合反応が進行する。従って、HR に由来するペプチドは、細胞膜への HIV-1 の融合をデコイとして阻害することによって抗ウイルス活性を示す。現在臨床で使用されている enfuvirtide (T-20) は gp41 の C-HR に由来するペプチド製剤であり、野生型 HIV-1 だけでなく逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤に対する耐性 HIV-1 株の複製も強力に阻害する。しかしながら T-20 に対する耐性 HIV-1 が出現したことにより、新しい融合阻害剤の早急な開発が望まれている。 新規の HIV 融合阻害剤である SC34EK は、gp41 C-HR に由来する 34 アミノ酸からなるペプチドであり、 α ヘリックス性を増強するために溶媒接触面のアミノ酸をグルタミン酸とリジンに置換している。この結果、SC34EK は電荷安定性が増強しており、T-20 耐性 HIV-1 株の複製を野生型と同程度に阻害した。SC29EK は SC34EK の誘導体であり、29 アミノ酸からなる短鎖ペプチド性融合阻害剤である。SC29EK は T-20 耐性 HIV-1 株に対しても野生株と同程度の活性を示した。また、50%血清濃度下においても抗ウイルス活性を維持していたことから、生体内における高い安定性が示唆された。さらには、円二色性(circular dichroism)による物理化学的解析の結果、SC29EK は野生型および T-20 耐性 HIV-1 由来の N-HR ペプチドと安定な複合体を形成していた。この結果は、SC29EK が T-20 耐性 HIV-1 を効率的に阻害する機構を直接的に示している。 以上の結果から、ペプチド融合阻害剤の α ヘリックス性は融合阻害活性において重要な因子であると考えられ、耐性 HIV に効果を示すペプチドのデザインに有効であることが示された。この性質を利用した SC29EK は優れた抗 HIV-1 活性をもつ短鎖ペプチド性 HIV-1 融合阻害剤であり、次世代の抗 HIV 阻害剤として有望であると考えられる。			

(論文審査の結果の要旨)

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) がコードする外皮糖タンパク質 gp41 は、宿主細胞との融合に重要な役割を果たす。HIV-1 gp41 の C 末端側 heptad repeat 由来の enfuvirtide (T-20) は、臨床で使用されているペプチド性融合阻害剤であり優れた抗 HIV-1 活性を示すが、長期使用による耐性株の出現が報告されている。本研究では、新規ペプチド性融合阻害剤 SC29EK のウイルス学的、物理化学的性状に関して検討を行った。

SC29EK は、T-20 耐性 HIV-1 に対して、野生株と同程度の活性を示した。また、50%血清濃度下においても抗 HIV-1 活性を有していたことから、生体内における高い安定性が示唆された。また、円二色性 (circular dichroism) による、 α ヘリックス性を指標とした物理化学的性状解析からは、SC29EK は、野生株由来の N 末端側 heptad repeat 由来ペプチドと安定な複合体を形成するが、T-20 耐性 HIV-1 由来のペプチドとも複合体形成能を維持していた。さらには、物理化学的安定性と薬剤感受性との間には相関関係が認められた。これらの結果は、高い α ヘリックス性を有する SC29EK が T-20 耐性 HIV-1 を効果的に阻害する機構を明示している。

以上の研究は、新規ペプチド性 HIV-1 融合阻害剤の開発に貢献し、その作用機序解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医科学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 3 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降