

薬剤耐性 HIV-1-protease に対する阻害剤作用の熱力学的研究

理学部・生物化学科 青木宏之

Keywords: 薬剤耐性、HIV-1-protease、阻害剤作用、熱測定

【研究目的】 HIV-1-protease(PR)に対するプロテアーゼ阻害剤の抗HIV作用は、そのウイルスが薬剤耐性を獲得することにより減退することが知られている。新しい阻害剤開発とその利用に対して新たな薬剤耐性株は出現する傾向にあり、より客観的な阻害剤評価が必要とされている。本研究では、プロテアーゼ阻害剤に対する薬剤耐性に関与するアミノ酸変異を段階的に増加させるとき、その薬剤耐性HIV-1-PRとプロテアーゼ阻害剤との相互作用がどの様に変化するかを滴定型熱量計を用いて熱力学的立場から評価し、臨床例との薬剤効果の対応を比較した。

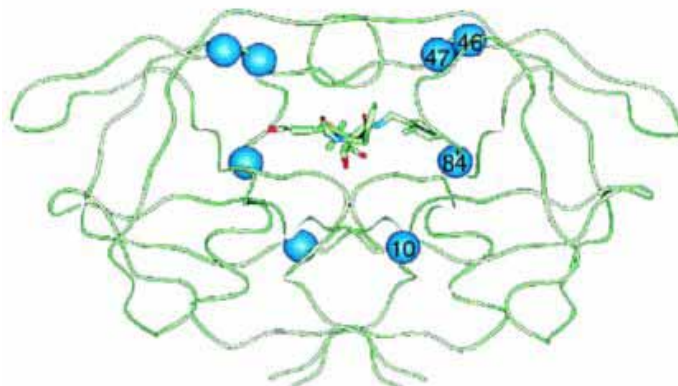


図1 HIV-PR の構造と point mutation 部位(47, 84, 10, 46)

【研究方法・結果】 プロテアーゼ阻害剤の薬剤耐性HIV-1-PRのアミノ変異株4種、I47V(47番目のIsoleucine →Valine以下略号のみ記載), I47V/I84V, L10F/I47V/I84VおよびL10F/M46I/I47V/I84Vの水溶液に対して、プロテアーゼ阻害剤を超高感度等温滴定型カロリメータVP-ITC(米国Microcal社)内で滴下し、発生する発熱および吸熱現象を観測した。データ解析から4種類のアミノ酸変異HIV-1-PRとプロテアーゼ阻害剤との結合及び解離定数を見積もった。

HIV-PRへの阻害剤の結合から発熱が観測されるが、mutationの部位の増加に伴い、その発熱が抑制される傾向にある。得られた薬剤耐性HIV-1-PRのアミノ変異株4種それぞれの解離定数の大小は臨床報告例の薬剤効果の結果と良く一致がみられ、こうした耐性株に対する薬剤評価法が薬剤投与法や新たな薬剤設計に有用であることが示唆された。

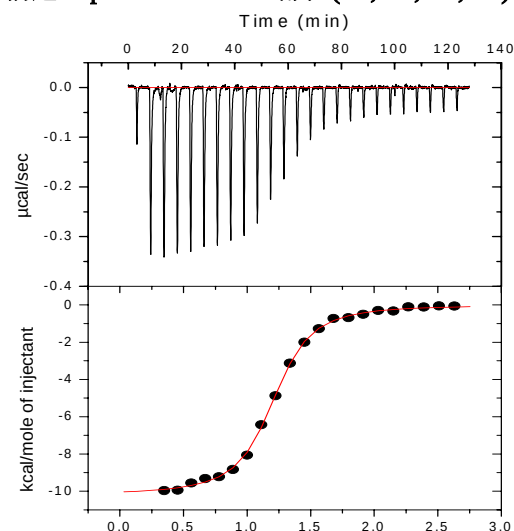


図2 プロテアーゼ阻害剤に対する滴定恒温熱量測定データの解析例