



## HIV-1プロテアーゼの二量体化阻害メカニズム

林 宏典

国立国際医療研究センター研究所難治性ウイルス感染症研究部研究員

満屋 裕明

国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所所長・理事

熊本大学医学部附属病院総合臨床研究部特別招聘教授

米国立衛生研究所・米国立癌研究所・レトロウイルス感染症研究部部長

### Summary

創薬の分野において、酵素やレセプターを阻害する化合物の開発は大きな成功を収めてきた。一方、蛋白質間の相互作用 (protein-protein interaction ; PPI) を阻害する化合物の開発領域はいまだ発展途上にある。

HIV-1プロテアーゼ (PR) の阻害剤であるダルナビル (DRV) およびチプラナビル (TPV) は、PRの酵素活性を阻害するだけでなくPRの二量体化をも阻害する。本稿ではPRの二量体化のダイナミクス (どのようにしてPRが二量体を形成するのか) について解説し、そこから明らかとなったDRVおよびTPVの二量体化阻害の作用機序を紹介するとともに、PRの二量体化阻害剤 (PR dimerization inhibitor ; PDI) の開発におけるこれまでの問題点と今後の展望について述べる。

### Key words

- 蛋白質間相互作用 (PPI)
- HIV-1プロテアーゼ (PR)
- ダイナミクス
- ダルナビル (DRV)
- 二量体化阻害剤

### はじめに

細胞内外で起こる生命現象のほとんどは、酵素やレセプターといった蛋白質と基質の結合、または複合体形成などの蛋白質間相互作用 (protein-protein interaction ; PPI) によってコントロールされている。これまでに開発された多くの治療薬が示すように、基質が結合する部位を標的とすることで酵素やレセプターを阻害する化合物の開発は大きな成功を収めた。しかし、PPIを制御する化合物の開発はいまだ発展途上にあるといつてよい<sup>1)</sup>。

複合体を形成する蛋白質は $1000-2000\text{\AA}^2$ という広い範囲にわたって相互作用しており、その作用は面と面が接して結合する構造を取ることが多い<sup>2)</sup>。一方、蛋白質と化合物との結合では、結合面にcavityと呼ばれる“ポケット”が必要であり、かつ $300-500\text{\AA}^2$ と狭い範囲での相互作用しか形成できないためPPIを阻害することは比較的困難とされる<sup>3)</sup>。このため、1990年代前半頃まで蛋白質間の相互作用面は創薬の標的には不向きであると考えられていた。PPIの阻害薬の開発は、やっと1995年から2005年にかけて活発になった。この10年の間に、種々の蛋白質相互作用面に存在するアミノ酸に対する変異導入実験が行われ、PPIが相互作用面に存在する全てのアミノ酸ではなく、“hot spots”と呼ばれる一部の重要なアミノ酸によって制御されているという事実が示唆されるようになったことが大き