

現在、HIV（エイズウイルス）治療にはウイルスの増殖過程を抑える複数の医薬品を組み合わせ使用する多剤併用療法が一般的である。しかしHIVが体内に長期潜伏する性質や薬剤耐性ウイルス出現の問題から、次世代HIV治療薬の開発は急務である。本研究ではHIVの増殖を抑える新たなターゲットとして近年注目されているHIV遺伝子的一部分（TAR RNA）に作用する蛍光性分子を見いだした。この蛍光性分子は標的であるHIV遺伝子に作用して蛍光を生じることから、増殖メカニズムの解明や新薬の開発研究のスピードアップなどに大きく貢献するものと考えられる。

【F3002】

蛍光性小分子リガンドによる HIV TAR RNA のバルジ構造検出

（東北大院理）○珍田裕佳、佐藤雄介、西澤精一、寺前紀夫

[連絡者：寺前紀夫、電話：022-795-6549, E-mail：teramae@mail.tains.tohoku.ac.jp]

現在 HIV 感染症治療薬として認可されているものは逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤などがあり、HIV 治療はこれらを複数組み合わせ使用する多剤併用療法（HAART, Highly Active Anti-Retroviral Therapy）がとられている（図）。しかし HIV には体内に潜伏感染し続ける性質があり、これらの阻害剤が発症防止に長期間有効であるとはいえず、また副作用や薬剤耐性ウイルスの出現などの課題に対応しうる、次世代のエイズ治療薬、発症予防薬の開発が急務となっている。

エイズウイルスにおけるウイルス遺伝情報量の増大過程はプロウイルスからの転写の過程であり、ウイルスの複製は転写制御機構に大きく依存する。この転写過程では HIV I 型ウイルスの転写活性化部位 TAR RNA と Tat タンパク質の相互作用が重要である。このことより TAR RNA は近年、抗 HIV 創薬の一つの重要なターゲットとして注目を集めており TAR RNA と Tat タンパク質の相互作用部位として知られる TAR RNA の 3 塩基バルジ部位を標的とした転写阻害物質の開発が進められている。

我々は、この TAR RNA を標的とする蛍光性リガンドを開発することに着目し、これまでに、アミロライドが抗生物質とほぼ同等の結合親和力で TAR RNA と特異的に相互作用し、さらに結合に伴い明瞭な蛍光応答変化を示すことを見出した。今後、結合定数および蛍光応答を更に改良することで、薬剤開発におけるスクリーニング法への応用、更には阻害剤開発における設計指針そのものにも寄与しうることが期待出来る。

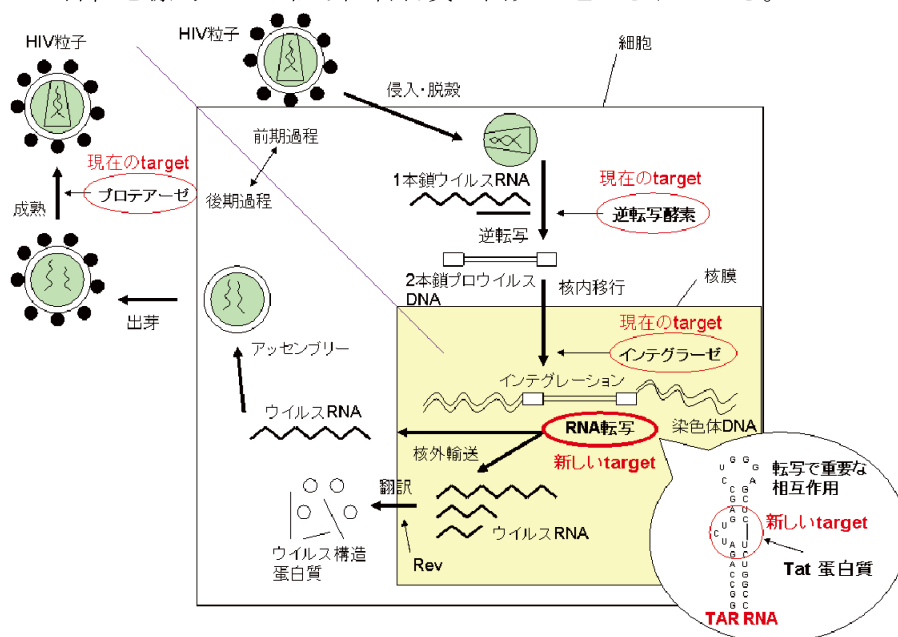


図 HIV ウイルスの増殖過程 (Journal of Nara Medical Association 2002, 53(2), 91-99 より改変)