



プレス通知資料（研究成果）

2024 年 5 月 20 日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024 年 10 月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

「 HIV-1 潜伏感染再活性化剤としての高活性 DAG-ラクトン誘導体の創出 」 — HIV-1 の根絶を目指して —



【ポイント】

- ヒト免疫不全ウイルス-1 (HIV-1) 感染者の体内から HIV-1 を根絶することを目的として、高い HIV-1 潜伏感染再活性化^{※1}能を有するジアシルグリセロール (DAG)-ラクトン誘導体^{※2}を創製しました。
- 今回見出した DAG-ラクトン誘導体は、以前同グループより報告されている化合物と比べて、HIV-1 潜伏感染再活性化作用や生体内安定性、タンパク質リン酸化酵素 C (PKC)^{※3}の膜への移動作用等に優れていました。
- HIV 感染症/AIDS の根治を目指した治療法開発の可能性あります。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所メディシナルケミストリー分野の玉村啓和教授の研究グループは、鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター抗ウイルス療法研究分野の前田賢次教授グループ、広島大学大学院医系科学研究科(薬)創薬標的分子科学研究室の野村渉教授、昭和薬科大学医薬分子化学研究室の大橋南美講師、東京都福祉保健局健康安全研究センターの吉村和久所長、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の満屋裕明理事・所長との共同研究で、高い HIV-1 潜伏感染再活性化能を有する効果的な PKC リガンドである新規 DAG-ラクトン誘導体を創出しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構 (AMED) エイズ対策実用化研究事業「HIV Cure を目指した新規作用機序を有する抗 HIV 薬開発研究」ならびに AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (BINDS) の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、国際科学誌 *ACS Infectious Diseases* に、2024 年 5 月 21 日午後 1 時 (米国東部時間) にオンライン版で発表されます。

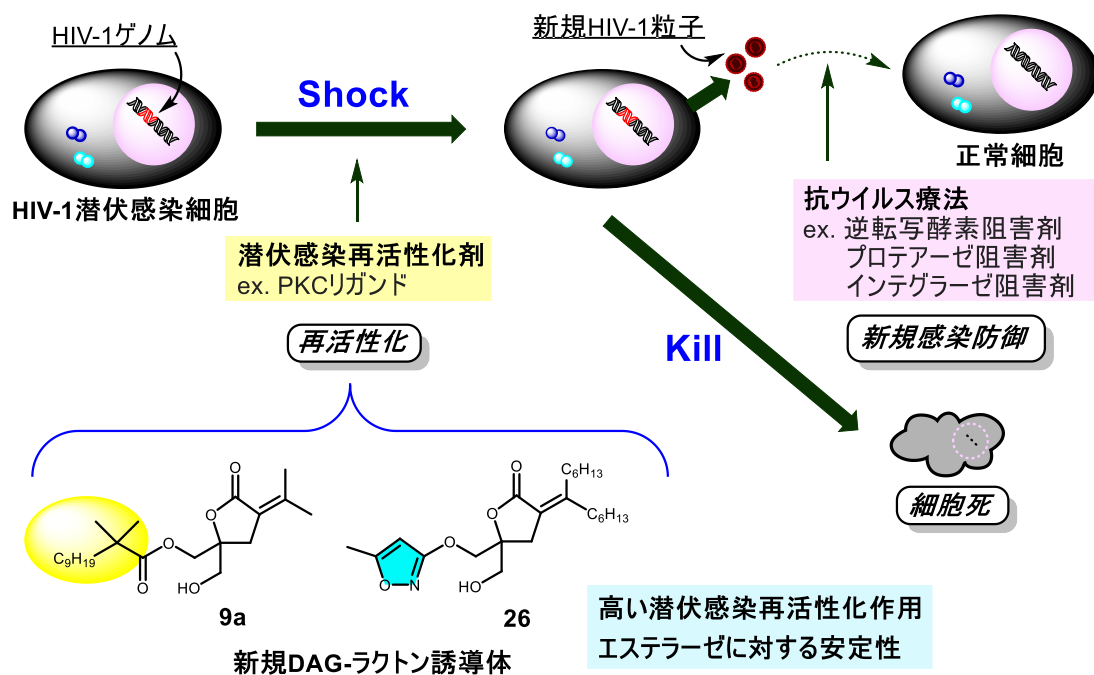


図 HIV-1 潜伏感染再活性化作用(Shock)と新規 DAG-ラクトン誘導体 9a と 26

【研究の背景】

ヒト免疫不全ウイルス-1 (HIV-1) 感染症/AIDS は、昔は致死的な疾患であると恐れられていましたが、多数の治療薬が開発されたことにより治療可能な疾病となりました。しかし、治療薬の服用では HIV-1 感染症の根治ができないという課題が残っています。すなわち、感染者の体内には必ず HIV-1 が潜伏感染しています。そこで、この HIV-1 潜伏感染細胞を根絶する方法の開発が望まれています。

【研究成果の概要】

以前から本研究グループは、Shock and Kill の概念に基づき、HIV-1 潜伏感染再活性化剤の創製研究を行っています。Shock and Kill は薬剤により HIV-1 潜伏感染細胞を再活性化 (Shock) し、プロウイルス DNA からの転写を促進するが、再活性化された細胞は免疫システム等により細胞死 (Kill) へ導き、抗 HIV 剤を併用することにより新規感染を防ぎ、HIV-1 感染症を根治する戦略であります。本グループは以前、タンパク質リン酸化酵素 C (PKC) の天然のリガンドであるジアシルグリセロール (DAG) の環化誘導体 (DAG-ラクトン) に HIV-1 潜伏感染再活性化能があることを報告しています。本研究では、DAG-ラクトン誘導体の構造を最適化し、Shock 作用やエステラーゼに対する安定性、PKC の膜への移動活性等にも優れた新規 DAG-ラクトン誘導体の創出に成功しました。

【研究成果の意義】

玉村研究グループが今回創出した新規 DAG-ラクトン誘導体は、高い HIV-1 潜伏感染細胞の再活性化 (Shock) 作用を有しており、潜伏感染細胞を感染者の体内から排除できる可能性、ひいては、HIV-1 感染症/AIDS を根治できる可能性が示唆されました。また、この DAG-ラクトン誘導体を使用する方法は、HIV-1 感染

症/AIDS の新しい治療法へと発展すると期待されます。

【用語解説】

※¹ HIV-1 潜伏感染再活性化: HIV-1 の感染者は、いくつかの治療薬を併用することにより、体内で産生されるウイルス量を検出限界以下に減らすことができるが、患者の体内の細胞の中に組み込まれた HIV-1 (遺伝子) を排除することはできず、潜伏感染が続いている。この潜伏感染細胞を特有の薬剤により再活性化し、プロウイルス DNA からの転写を促進して、新しい HIV-1 粒子を放出する。潜伏感染細胞を根絶しないと、HIV-1 感染症/AIDS は根治できない。

※² ジアシルグリセロール (DAG)-ラクトン誘導体: ジアシルグリセロール (DAG) はタンパク質リン酸化酵素 C (PKC) の天然のリガンドである。しかし、DAG はホルボールエステルより PKC に対する結合活性が格段に低いので、Marquez らは、コンフォメーションを固定化するために直鎖状の DAG をガンマー-ラクトン環へ環化した DAG-ラクトンを創出した。DAG-ラクトンは、ホルボールエステルに匹敵する PKC 結合活性を有する PKC リガンドである。

※³ タンパク質リン酸化酵素 C (PKC): タンパク質リン酸化酵素 C (PKC) は、西塚らによって 1977 年に発見された、リン脂質とカルシウム依存性のセリン、スレオニンリン酸化酵素である。PKC は、ジアシルグリセロール (DAG) やホルボールエステル等によって特異的に活性化され、さまざまな情報伝達に関与する。

【論文情報】

掲載誌: *ACS Infectious Diseases*

論文タイトル: Discovery of potent DAG-lactone derivatives as HIV latency reversing agents

【研究者プロフィール】

玉村 啓和 (タマムラ ヒロカズ) Tamamura Hirokazu

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野 教授

・研究領域

創薬化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジー、有機化学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野 玉村 啓和(タマムラ ヒロカズ)

TEL:03-5280-8036 FAX:03-5280-8039

E-mail:tamamura.mr@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp