

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07158

研究課題名(和文) 高活性HIV膜融合阻害剤開発に向けた基礎的研究

研究課題名(英文) Development of highly active HIV fusion inhibitors

研究代表者

村上 努 (Murakami, Tsutomu)

国立感染症研究所・エイズ研究センター・主任研究官

研究者番号：50336385

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：HIV-1 gp41のC末端側ヘリックス領域(CHR)由来のC34ペプチドやBogerらの低分子HIV-1膜融合阻害剤を二量体化することにより抗HIV-1活性が単量体に比べ著しく向上すること、二量体化により阻害ペプチドとN末端側ヘリックス領域(NHR)との相互作用がより強固になること、さらに、gp41のpeptidomimeticは、特定長さのPEG-linkerを用いて二量体化したときのみ高い抗HIV-1活性を示すこと、CC34REGの場合と同様に、Bogerらの阻害剤の二量体は、T-20およびC34高度耐性HIV-1に対しても野生型と同程度または数倍弱い阻害活性を示すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
HIV膜融合に関する新たな知見を提供し、さらにより強力なHIV膜融合阻害剤開発に向けた新戦略を提供できた。

研究成果の概要(英文)：Membrane fusion is a valid target for inhibition of HIV-1 replication. A 34-mer fragment peptide (C34), which is contained in the HIV-1 envelope protein gp41, has significant anti-HIV activity. Previously, a dimeric derivative of C34 linked by a disulfide bridge at its C-terminus was found to have more potent anti-HIV activity than the C34 peptide monomer. To date, several peptidomimetic small inhibitors have been reported, but most have lower potency than peptide derivatives related to C34. In the present study we applied this dimerization concept to these peptidomimetic small inhibitors and designed several bivalent peptidomimetic HIV-1 fusion inhibitors. The importance of the length of linkers crosslinking two peptidomimetic compounds was demonstrated and several potent bivalent inhibitors containing tethered peptidomimetics were produced.

研究分野：ウイルス学

キーワード：HIV 膜融合 阻害剤 二量体化

(和文)

本研究課題において、主任研究者らは HIV-1 gp41 の C 末端側ヘリックス領域 (CHR) 由来の C34 ペプチドや Boger らの低分子 HIV-1 膜融合阻害剤を二量体化することによって、抗 HIV-1 活性が単量体に比べ著しく向上すること、二量体化によって阻害ペプチドと N 末端側ヘリックス領域 (NHR) との相互作用がより強固になることを明らかにした。さらに、C34 ペプチド誘導体 (CC34REG) 両末端架橋二量体は、単量体や片側末端架橋二量体に比べ高いアルファヘリックス含量をもつこと、熱変性試験における両末端架橋二量体と N36RE との複合体の変性温度は、2 つの片側末端架橋二量体のおよそ中間の値を示すことを明らかにした。これらに加えて、すでに Boger らによって報告されている低分子の gp41 の peptidomimetic を材料に種々の長さの PEG-linker を用いて二量体を作製し、それらの抗 HIV-1 活性発現について検討した。その結果、1) gp41 の peptidomimetic は、特定の長さの PEG-linker を用いて二量体化したときのみ高い抗 HIV-1 活性を示すこと、2) CC34REG の場合と同様に、Boger らの阻害剤の二量体は、T-20 および C34 高度耐性 HIV-1 に対しても野生型と同程度または数倍弱い阻害活性を示すという興味深い結果が得られた。これらの研究成果を *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 誌に発表した。

(英文)

Membrane fusion is a valid target for inhibition of HIV-1 replication. A 34-mer fragment peptide (C34), which is contained in the HIV-1 envelope protein gp41, has significant anti-HIV activity. Previously, a dimeric derivative of C34 linked by a disulfide bridge at its C-terminus was found to have more potent anti-HIV activity than the C34 peptide monomer. To date, several peptidomimetic small inhibitors have been reported, but most have lower potency than peptide derivatives related to C34. In the present study we applied this dimerization concept to these peptidomimetic small inhibitors and designed several bivalent peptidomimetic HIV-1 fusion inhibitors. The importance of the length of linkers crosslinking two peptidomimetic compounds was demonstrated and several potent bivalent inhibitors containing tethered peptidomimetics were produced.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayakawa T, Ebihara K, Tsuji K, Kawada T, Fujino M, Honda Y, Ohashi N, Murakami T, Tamamura H	4. 巻 28
2. 論文標題 Bivalent HIV-1 fusion inhibitors based on peptidomimetics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem.	6. 最初と最後の頁 115812
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmc.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayakawa, T., K. Ebihara, Y. Honda, M. Fujino, W. Nomura, N. Yamamoto, T. Murakami, and H. Tamamura	4. 巻 なし
2. 論文標題 Dimeric C34 derivatives linked through disulfide bridges as new HIV-1 fusion inhibitors.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chembiochem.	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cbic.201900187	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hikichi, Y., E. Takeda, M. Fujino, E. Nakayama, T. Matano, and T. Murakami	4. 巻 532
2. 論文標題 Matrix mutations that alter Gag membrane binding modulate mature core formation and post-entry events.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Virology	6. 最初と最後の頁 97-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.virol.2019.04.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 1. Mizuguchi T., Ohashi N., D. Matsumoto D., Hashimoto C., Nomura W., Yamamoto N., Murakami T., and Tamamura H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of anti-HIV peptides based on a viral capsid protein.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biopolymers	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bip.22920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 2. Siarot L., Chutiwitoonchai N., Sato H., Chang H., Sato H., Fujino M., Murakami T., Aono T., Kodama E., Kuroda K., Takei M., Aida Y.	4. 巻 503
2. 論文標題 Identification of human immunodeficiency virus type-1 Gag-TSG101 interaction inhibitors by high-throughput screening.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 2970-2976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 3. Sakyiamah MM., Kobayakawa T., Fujino M., Konno M., Narumi T., Tanaka T., Nomura W., Yamamoto N., Murakami T., and Tamamura H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Design, synthesis and biological evaluation of low molecular weight CXCR4 ligands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem	6. 最初と最後の頁 1130-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.02.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 村上 努、海老原健人、小早川拓也、藤野真之、児玉栄一、玉村啓和
2. 発表標題 二量体化HIV-1膜融合阻害剤の作用機序
3. 学会等名 第67回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上 努、海老原健人、小早川拓也、藤野真之、児玉栄一、玉村啓和
2. 発表標題 二量体化HIV-1膜融合阻害薬の作用機構
3. 学会等名 第33回日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Murakami T, Fujino M, Yokoyama M, Kobayakawa T, Takeuchi H, Masuda T, Kotani O, Tamamura H, Sato H.
2. 発表標題 Biological and molecular characterization of a novel anti-HIV-1 compound created by in silico design and de novo organic synthesis.
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory 43rd annual meeting on Retroviruses (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murakami T, Ebihara K, Fujino M, Honda Y, Kobayakawa T, Nomura W, Tamamura H. Development of new membrane fusion inhibitors against HIV-1 by dimerization strategy.
2. 発表標題 Development of new membrane fusion inhibitors against HIV-1 by dimerization strategy.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kimura Y, Niimi Y, Katakura H, Suzuki T, Murakami T, Kodama E, Abe H.
2. 発表標題 Development of 2' - Seleno nucleoside analogs as irreversible inhibitors for viral polymerases.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Niimi Y, Katakura H, Suzuki T, Takeda A, Murakami T, Kodama E, Abe H.
2. 発表標題 Development of 2' - modified nucleosides for irreversible viral polymerases inhibitor.
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 努、木村康明、新美結士、藤野真之、片倉秀雄、鈴木哲朗、児玉栄一、阿部 洋.
2. 発表標題 ウイルスポリメラーゼの不可逆的阻害を目指した新規2'-5'-リン酸アナログ.
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村上 努、海老原健人、藤野真之、本田柚子奈、小早川拓也、野村 渉、玉村啓和.
2. 発表標題 二量体化に基づいた新規膜融合阻害剤の創出.
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 L. Siarot, N. Chutiwitoonchai, 佐藤洋隆, H. Chang, 小谷 治、横山 勝、佐藤裕徳、藤野真之、村上 努、近藤恭光、本田香織、長田裕之、上田一樹、伊藤嘉浩、青野俊裕、児玉栄一、黒田和道、武井正美、間 陽子.
2. 発表標題 Characterization of Novel HIV-1 inhibitors targeting Gag-TSG101 interaction.
3. 学会等名 第32回日本エイズ学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	玉村 啓和 (Tamamura Hiromasa) (80217182)	東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------