Journal Club No.438 November 18, 2008

HIV-1 Vifを抑制する低分子化合物

Lai, Ngit Shin

エイズ(AIDS)は1981年米国で症例がはじめて報告され、その2年後、原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス（human immuno-deficiency virus: HIV）が分離された。現在、世界のHIV感染者総数は約3,300万人になり、エイズによる死亡者数は約210万人と推定されている。これまで、逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤などの治療薬の開発によって多剤併用治療法によりHIV複製を抑制することが可能になった。しかし、この治療法ではHIVを体内から完全に排除することができないことに加えて、安全性や薬剤耐性が問題になっている。そこで、新たな治療薬の開発研究が必要とされている。

今回、NathanらはHIVのVif（virion infectivity factor）を抑制する低分子化合物RN-18を同定し、HIVに対する新たな治療法を提示した。

紹介論文

Small-molecule inhibition of HIV-1 Vif. Nathans et al., (Chemical Biology Program, Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, University of Massachusetts Medical School, USA)
Nature Biotechnology **26**, 1187-1192 (2008)

要旨

HIV-1タンパク質、Vifは*in vivo*でウィルス複製に重要な役割を担っていることが示されている。Vifの標的はレトロウイルスとB型肝炎ウイルスの複製を抑制するヒトDNA編集酵素、APOBEC3G（A3G）である。ヒトにはVifのホモログが存在しないことから、抗ウイルス薬開発において魅力的な分子標的である。亜鉛キレート剤がVif活性を阻害し、A3Gに対するウィルス感度を強化するが、この影響はA3GとVifの相互作用とは一切無関係である。著者らはVif活性機構を阻害する低分子化合物RN-18を同定した。RN-18はA3G存在する時だけHIV-1複製を阻害することができる。RN-18はVifを抑制し、それに伴ってA3Gの発現量を増加させる。これは、一般的なプロテアソームによるタンパク質分解を阻害した結果ではなく、ビリオンにA3Gの取り込みを増加することによるものだということを明らかにした。RN-18はA3G存在下でVif分解を促進し、ビリオンにA3Gの取り込みを増やすことによってウィルス伝染力を減らし、ウィルスゲノムのシチジン脱アミノを増強する。これらの結果は、HIV-1 Vif-A3G経路がHIV感染のための重要な分子であり、新しい治療法を開発するための有効な分子標的であることを証明した。

参考論文

1. Retroviral restriction by APOBEC proteins. Harris and Liddament. Nature immunology Reviews **4**, 868-877 (2004)
2. HIV-1 Vif, APOBEC, and Intrinsic Immunity. Goila-Gaur. R. and Strebel. K. Retrovirology **5**:51 (2008)