2P04　エイズの HIV-1 プロテアーゼ阻害薬の効果に関する大規模生体分子量子化学計算

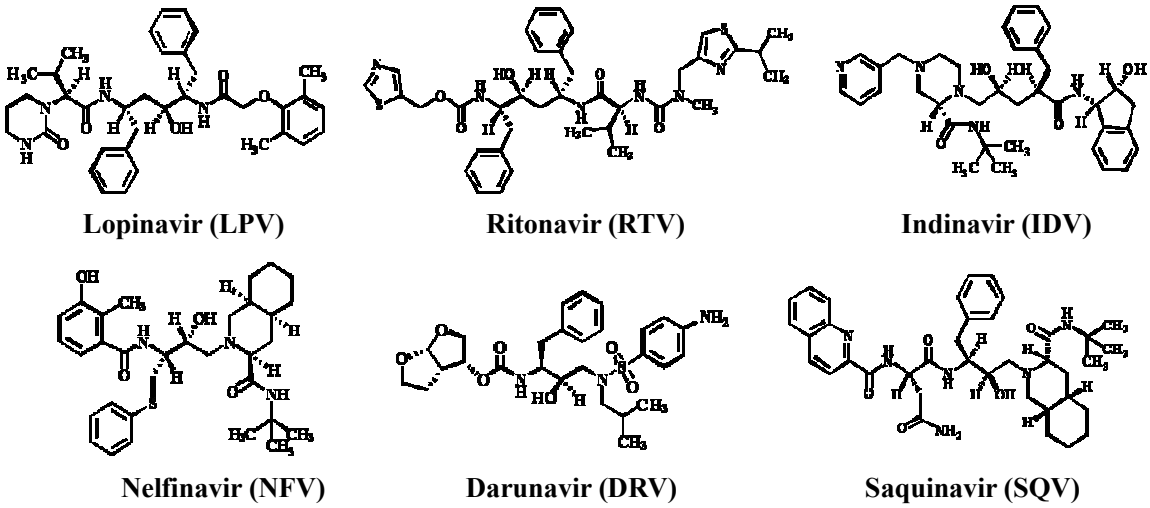
○矢城陽一朗，直島好伸

岡山理科大学自然科学研究所、岡山理科大学大学院総合情報研究科

（〒700-0005　岡山県岡山市北区理大町 1-1）

【緒言】

本研究は、以前から当研究室で行っている計算化学的手法による医療・生命科学への挑戦の一環である。すなわち、エイズウイルスの増殖に必要なタンパク質 HIV-1 プロテアーゼと 6 種のペプチド系 HIV-1 プロテアーゼ阻害薬（***Fig 1***）の複合体やヒトタンパク質プロテアーゼのレニンと 2 種の阻害薬の複合体に対して、フラグメント分子軌道 (FMO) 法を用いた MP2/6-31G レベルでの大規模生体分子量子化学計算を行い、得られた阻害薬の結合エネルギーやプロテアーゼのアミノ酸残基との相互作用エネルギーと、臨床的に求められた阻害薬の最高血中濃度 Cmax や血中濃度曲線下面積 AUC との関連性を調べ、併せて阻害薬の副作用との関係を検討したものである。[1-3)]



Lopinavir (LPV)　**Ritonavir (RTV)**　**Indinavir (IDV)**

Nelfinavir (NFV)　**Darunavir (DRV)**　**Saquinavir (SQV)**

Fig.1 **Six Different Peptidomimetic HIV-1 Protease Inhibitors.**

【方法と結果】

まず、Protein Data Bank からダウンロードした HIV-1 プロテアーゼ（アミノ酸残基数 198）と 6 種類のペプチド系阻害薬からなる複合体について、その周囲 8Åに水分子を配置し、AMBER でそれぞれの構造を調整した。ついで、それら複合体に対し、ABINIT-MP/BioStation による MP2/6-31G レベルでの FMO 計算を実行し、阻害薬と HIV-1 プロテアーゼの結合エネルギーΔ*E* と、阻害薬と HIV-1 プロテアーゼのアミノ酸残基との相互作用エネルギーを算出した。その結果、阻害薬と HIV-1 プロテアーゼの結合エネルギーΔ*E* と Cmax および AUC との間に相関が認められた。（***Fig. 2***、***Fig. 3***）すなわち、RTV のような結合エネルギーが大きい阻害薬は、Cmax や AUC が大きく、薬剤効果が高いことが明らかとなった。続いて、阻害薬と HIV-1 プロテアーゼのアミノ酸残基との相互作用エネルギーを算出、比較したところ、薬剤効果が高い RTV は低い SQV よりも、活性中心アミノ酸の Asp25 と強く相互作

用していることが認められた。ところで、薬剤効果が高い RTV は、急性腎不全などの重篤な副作用を示すのに対し、薬剤効果が低い SQV は、腎臓に関して副作用を示さないことが報告されている。そこで、腎臓で生成されるヒトプロテアーゼレニンについて、阻害薬 RTV および SQV との複合体を構築し、HIV-1 プロテアーゼとの複合体と同様な FMO 計算を行った。その結果、RTV とレニンの結合エネルギーは、SQV とレニンの結合エネルギーよりも大きく、また、RTV はレニンの活性中心アミノ酸の Asp226 と強く相互作用していることが明らかとなった。これらのことは、RTV は SQV よりも強くレニンと結びついてその酵素活性を阻害するために、重篤な副作用の原因となりうること推測させるものである。

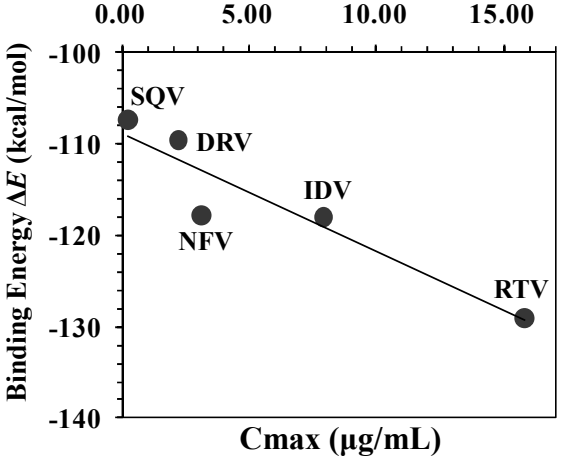


Fig.2 **Relationship between Binding Energy Δ*E* and Cmax of Inhibitors.**

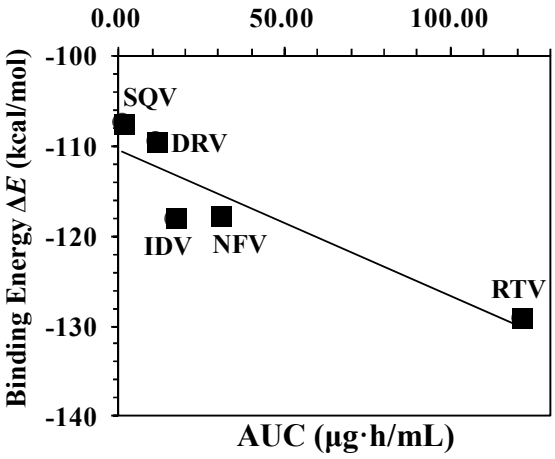


Fig.3 **Relationship between Binding Energy Δ*E* and AUC of Inhibitors.**

【まとめ】

HIV-1 プロテアーゼと 6 種のペプチド系阻害薬の複合体に対する MP2/6-31G レベルでの FMO 計算の結果、結合エネルギーと Cmax や AUC の間には相関が認められた。また、結合エネルギーが大きい阻害薬は、Cmax と AUC が大きく、その薬剤効果が高いことが判明した。さらに、ヒトプロテアーゼのレニンと RTV や SQV との複合体に関する FMO 計算から、腎障害などの重篤な副作用を引き起こすことが知られている RTV は、副作用を示さない SQV に比べて結合エネルギーが大きく、且つレニンの活性中心付近のアミノ酸残基と強く相互作用していることがわかった。

以上の結果は、HIV-1 プロテアーゼおよびヒトプロテアーゼについて、阻害薬との複合体に対する FMO 法による大規模生体分子量子化学計算を行うことによって、エイズ治療薬の効果のみならず、その副作用を予測できることを示唆している。

［参考文献］

1) Y. Yagi, A. Iwasa, and Y. Naoshima, *Proceedings of the International Conference JSST 2010,* 29-32 (2010).
2) 岩佐彰浩, 矢城陽一朗, 直島好伸 日本コンピュータ化学会2011春季年会＆10周年記念シンポジウム講演予稿集, 104-105 (2011).
3) Y. Yagi, A. Iwasa and Y. Naoshima, *Proceedings of International Conference on Modeling and Simulation Technology, JSST 2011*, 51-57 (2011).