

特集：ペプチド科学と生化学の接点

ペプチドミメティックによる創薬研究

鳴 海 哲 夫, 玉 村 啓 和

ペプチドは生体内の至るところに存在する生体構成分子の一つであり、様々な生理作用において重要な役割を果たしている。そこでこれら生体内にあるペプチドをもとに医薬品を作ることができれば、安全性も高く、さらに微量で強力な薬効を有する医薬品の開発が期待できる。しかし、加水分解性や凝集性などがボトルネックとなり、ペプチドと医薬品は直結するのが困難な状況にある。そこでペプチドが有する生物活性や機能を保持したまま、ペプチドの弱点を克服するペプチドミメティックが注目されている。これまでにペプチドの構成分子であるアミノ酸、タンパク質の二次構造や高次構造を模倣したペプチドミメティックが多数開発され、創薬研究において広く用いられている。ペプチドと医薬品の橋渡しをするペプチドミメティックは今後の創薬研究においてより大きな役割を果たすことが期待される。

1. はじめに

ペプチドは生体内の至るところに存在する生体構成分子の一つであり、細胞間の情報伝達から生体の恒常性維持などその寄与する生理作用は多岐にわたる。そこでこれら生体内にあるペプチドをもとに医薬品を作ることができれば、安全性も高く、さらに微量で強力な薬効を有する医薬品の開発が期待できる。しかし、ペプチドは主鎖骨格を形成するアミド結合（ペプチド結合）や構成分子となるアミノ酸の側鎖に起因するペプチド性（加水分解性や凝集性）が問題となり、ペプチドと医薬品を直結できないのが現状である。

そこでペプチドが有する生物活性や機能をそのまま保持し、易水解性をはじめとするペプチドの弱点を克服する分子（ペプチドに似て非なるもの）としてペプチド等価体（ペプチドミメティック）が創薬研究において多数用いられて

いる。本稿では著者らが行ってきたタンパク質の二次構造から高次構造まで模倣した様々なペプチドミメティックを用いた創薬研究について概説する。

2. ペプチドイソスターを用いる受容体拮抗剤、酵素阻害剤の創製

がん、エイズ、アルツハイマー型痴呆症等の難治性疾患に対する治療薬創製の観点から、加水分解酵素により切断されやすいペプチド結合を、酵素に対し安定な結合に置換して、ペプチド性物質の欠陥を補う有機化学的手法が用いられている。これらの置換体はペプチドイソスターと呼ばれ、ペプチド結合の基底状態に基づいてデザインされた基底状態模倣型ミメティック（ground state mimetic）と、酵素と基質の遷移状態に基づいてデザインされた遷移状態模倣型ミメティック（transition state mimetic）の二つに大別される。ここでは前者の具体例としてアルケン型ジペプチドイソスター、後者の具体例としてヒドロキシエチルアミン型イソスターに代表される水素結合形成能を有するペプチドイソスターを用いた創薬研究について述べる。

2-1. アルケン型ジペプチドイソスター

基底状態のペプチド結合は電子の非局在化に伴う共鳴構造を形成し、カルボニル炭素と窒素原子間の結合は平面的な二重結合性を帯びている。そこで、結合の角度と長さ

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（〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10）

Peptidomimetic-based medicinal chemistry

Tetsuo Narumi and Hirokazu Tamamura (Institute of Biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University, 2-3-10 Kandasurugadai, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0062, Japan)

関してペプチド結合とよく似た炭素-炭素二重結合を主鎖骨格に導入したものがアルケン型ジペプチドイソスターである (図1)¹⁾。アルケン型ジペプチドイソスターは天然のジペプチドとの高い構造的相同性に加え、酵素に対する抵抗性や疎水性の向上などがその特徴として挙げられる。これまでに図1に示すように様々な概念に基づいてアルケン型²⁾、メチルアルケン型³⁾、フルオロアルケン型⁴⁾、トリフルオロメチルアルケン型⁵⁾など種々のイソスターが考案されている。その中でも、ペプチド結合をフルオロオレフィンに置換したフルオロアルケン型ジペプチドイソスターは、全原子中で最大の電気陰性度を有するフッ素原子の存在により、他の等価体 비해 静電的相同性が高いことや、フッ素原子のファンデルワールス半径が酸素原子とほぼ同程度で構造的相同性も高いことから⁶⁾、天然のジペプチドを模倣するのに適したイソスターとして考えられている。これらイソスターは、有機銅試薬を用いた anti-S_N2' 型アルキル化反応⁷⁾や一電子還元反応/不斉アルキル化反応⁸⁾による合成法が確立され、固相合成法と組み合わせることで様々なペプチドミメティックが創製されている。一例として CXCR4 アンタゴニスト FC131 への応用を紹介する。

ケモカイン受容体 CXCR4 は、7 回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体であり、生理的リガンド CXCL12/間質

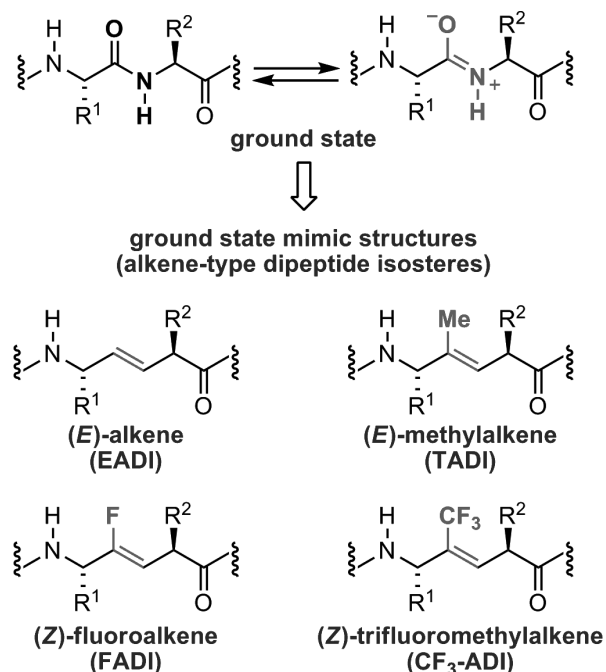


図1 天然のジペプチドと基底状態模倣型イソスターの構造。電子の非局在化に伴い二重結合性を帯びた基底状態のペプチド結合。この二重結合性に基づいてデザインされた種々の基底状態模倣型イソスター。それぞれ EADI; (E)アルケン型ジペプチドイソスター, TADI; (E)三置換アルケン型ジペプチドイソスター, FADI; (Z)フルオロアルケン型ジペプチドイソスター, CF₃-ADI; (Z)トリフルオロメチルアルケン型ジペプチドイソスターを表す。

細胞由来因子-1 (SDF-1) との相互作用により、胎児期における血管新生や心形成、造血、神経形成などの重要な生理作用を示す。また、この相互作用が HIV 感染症、固形がんの転移、血液がんの進行、関節リウマチを含む種々の疾患に関与することも明らかとなっており、CXCR4 はこれら難治性疾患の重要な創薬標的分子である⁹⁾。アミノ酸 5 残基からなる環状ペプチド FC131 はカプトガニの防御ペプチドから構造活性相関研究により見出された nM オーダーの活性を示す強力な CXCR4 選択的アンタゴニストである (図2)¹⁰⁾。FC131 の特定のペプチド結合 (Arg-Arg, Arg-Nal, Nal-Gly) の CXCR4 アンタゴニスト活性における寄与を明らかにするために、アルケン型またはフルオロアルケン型ジペプチドイソスターを導入した FC131 誘導体を合成し、生物活性について評価した (図2)^{11,12)}。Arg-Arg, Nal-Gly 部位にアルケン型ジペプチドイソスターを導入した誘導体は、中程度の CXCR4 アンタゴニスト活性を示したのに対し、Arg-Nal 部位に導入した誘導体はほぼ活性が消失したことから、Arg-Nal 間のペプチド結合は活性発現に必須なペプチド結合であることが示唆された。また、カルボニル酸素等価体であるフッ素原子を有するフルオロアルケン型イソスターを導入した誘導体においてもアンタゴニスト活性が消失していることから、Arg-Nal 間のアミド水素原子 (N-H) は活性発現に必須であることも示唆された。このようにアルケン型ジペプチドイソスターは特定のペプチド結合の分子認識を解析するケミカルプローブとしても有用であり、フルオロアルケン型誘導体と組み合わせることでより詳細な解析が可能である。

また、この他にも環状ペプチドミメティックとして、(ホモ)アリルグリシンを二つ導入し、側鎖の末端オレフィン間を閉環メタセシス反応で連結することで、環状骨格に炭素-炭素二重結合を導入したアルケン型ミメティックや、α-アミノ酸を γ-アミノ酸に置換することでリングサイズを変えたミメティック、二つのシステイン残基のチオール基を架橋したジスルフィド結合 (S-S 結合) を環状骨格に導入したジスルフィド型ミメティックも合成され、中程度のアンタゴニスト活性を示すことが報告されている (図2B)¹³⁾。

2-2. ヒドロキシエチルアミン型イソスターのアスパルチルプロテアーゼ阻害剤への応用

アスパルチルプロテアーゼは分子内に典型的なアミノ酸配列としてアスパラギン酸-スレオニン (またはセリン)-グリシン (-Asp-Thr(Ser)-Gly-) を有し、活性中心の 2 個のアスパラギン酸残基のカルボキシ基とカルボン酸イオンが関与する酵素である (図3)。このファミリーに属するものとして、ペプシン、レニン、HIV プロテアーゼ、β-および γ-セクレターゼなどがある。これらアスパルチルプロテアーゼにより、図3のように活性中心の 2 個のアスパラ

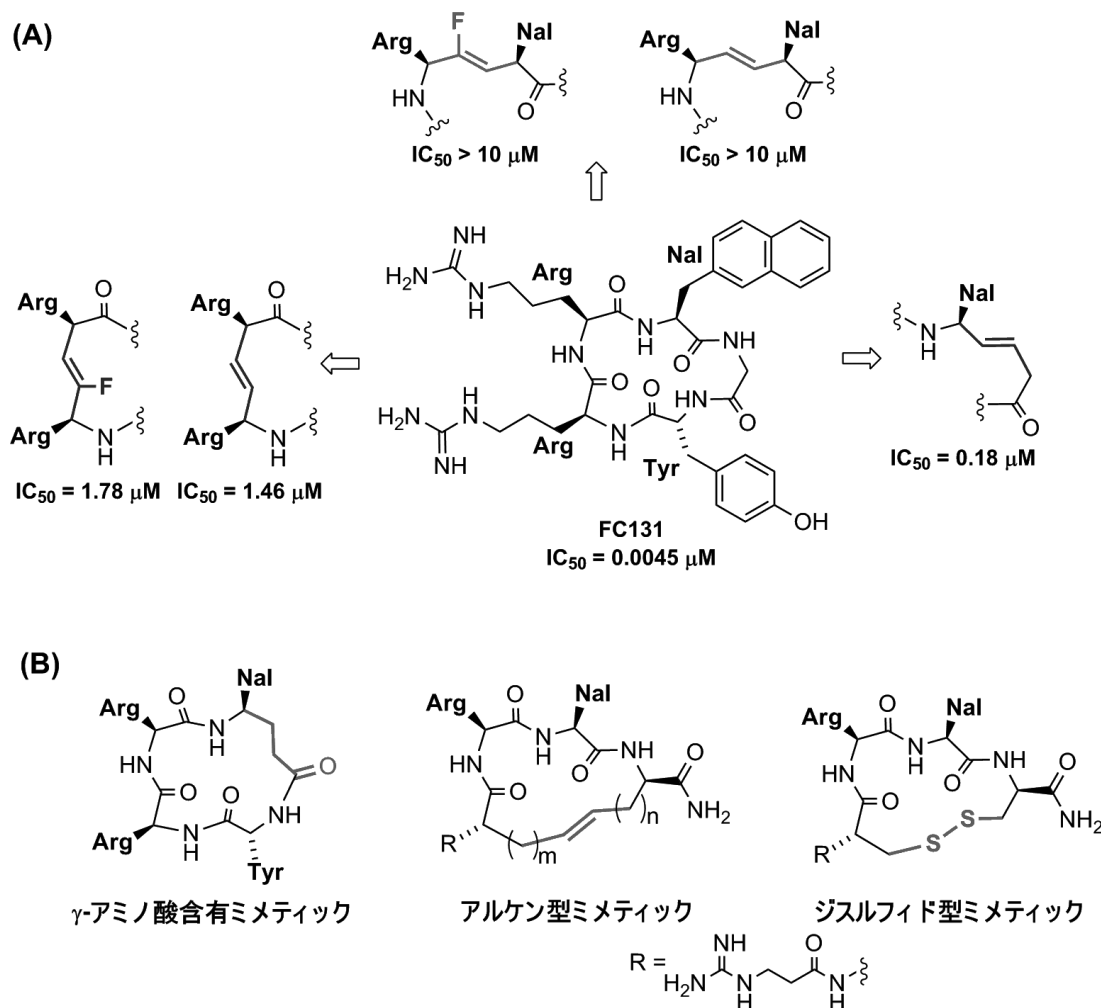


図2 (A) FC131 とアルケン型ジペプチドイソスター含有誘導体. 5 残基のアミノ酸からなる環状ペプチド FC131; nM オーダーの活性を示す強力な CXCR4 選択的アンタゴニスト. FC131 の特定のペプチド結合にアルケン型またはフルオロアルケン型ジペプチドイソスターを導入した FC131 誘導体の構造活性相関. (B) FC131 の環状ペプチドミメティック. アルケン型ジペプチドイソスター含有誘導体以外の FC131 の環状ペプチドミメティック.

ギン酸残基のカルボキシ基とカルボン酸イオンが水 1 分子を介し、基質と水素結合するテトラヘドラナルなオキシアミン中間体(酵素基質遷移状態)を経由して、加水分解反応(ペプチド結合切断)が進行する。そこで、この遷移状態の構造を模倣したイソスターが多数考案され、プロテアーゼ阻害剤に応用されている¹⁴⁾。これらイソスターはすべて水素結合供与体となるヒドロキシ基を有しており、アスパラギン酸のカルボン酸イオンと相互作用することで基質のペプチド結合切断を阻害する。これらのうちで、ヒドロキシエチルアミン型ジペプチドイソスター(hydroxyethylamine dipeptide isostere=HDI)を含有するペプチドミメティックのコンビナトリアル合成法が確立されており、アスパルチルプロテアーゼ阻害剤のリード化合物の創出に応用されている(図4)¹⁵⁾。実際、この HDI ユニットをペプチドの主鎖骨格に導入したペプチドミメティックが多数合

成されている。一例として HIV プロテアーゼ阻害剤 TYA5 および TYB5 について紹介する¹⁶⁾。

TYA5 および TYB5 は saquinavir(Roche)や nelfinavir (Pfizer), または amprenavir (Vertex) といった代表的な HIV プロテアーゼ阻害剤のサブユニット構造をシャッフルしてデザインされた化合物である(図5)。TYA4, TYA5 は共に既存のプロテアーゼ阻害剤全てに対して交差耐性を認めず、耐性発現の遅延も示されたことから耐性 HIV に対する治療薬候補となる可能性がある。さらに、著者らは先に述べたアルケン型ジペプチドイソスターを P1-P1' 位に導入し、TYB5 を完全に非ペプチド化した誘導体 TYB1 を合成し、顕著な抗 HIV 活性および HIV プロテアーゼ阻害活性を示すことを報告した。

また、数年前からアルツハイマー型痴呆症の治療薬として β-セクレターゼの阻害剤が注目されている。アルツハ

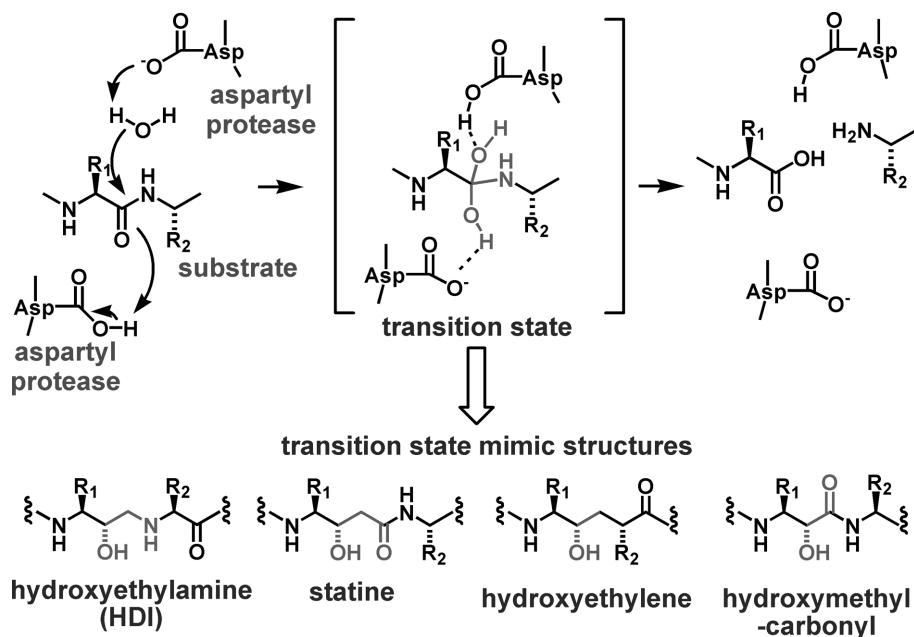


図3 アスパルチルプロテアーゼの反応機構と遷移状態模倣型イソスターの構造

アスパルチルプロテアーゼは活性中心に含まれる2個のアスパラギン酸残基と水分子の相互作用によりペプチド結合を切断する。この遷移状態に基づいてデザインされた種々の遷移状態模倣型イソスター、HDI；ヒドロキシエチルアミン型、スタチン型、ヒドロキシエチレン型、ヒドロキシメチルカルボニル型ジペプチドイソスターを示している。

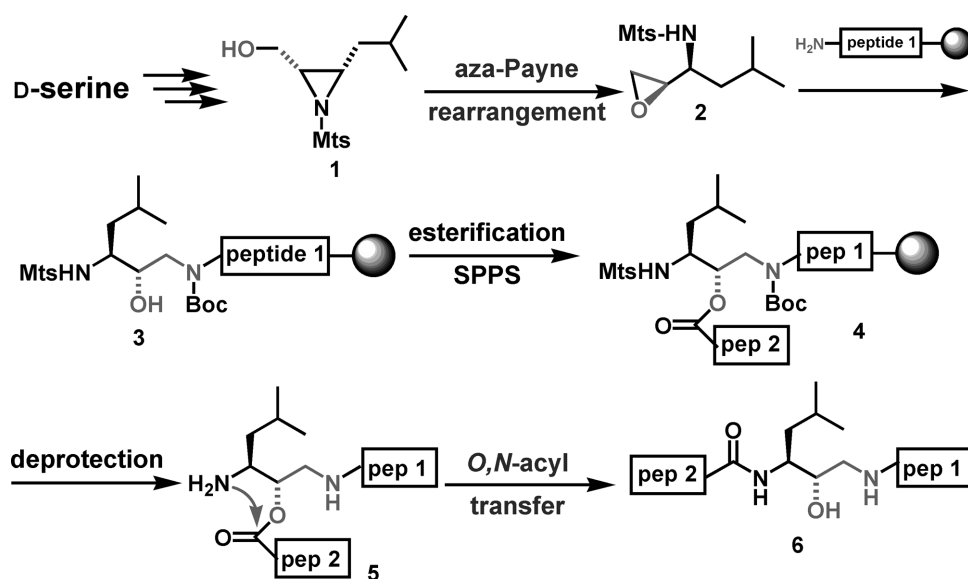


図4 ヒドロキシエチルアミン型ジペプチドイソスター (HDI) を含有するペプチドミメティックの固相合成法

D-セリンから誘導した光学活性なアジリジン誘導体1を aza-Payne 転位に付すことで、オキシラン2へと誘導し、樹脂上に担持したペプチドに導入する。その後、ヒドロキシ基をエステル化することでペプチド鎖を構築する。最後に、窒素原子の脱保護 (Mts 基の除去) に伴い、O,N-アシル転位反応が進行することで HDI を含むペプチドミメティックを与える。

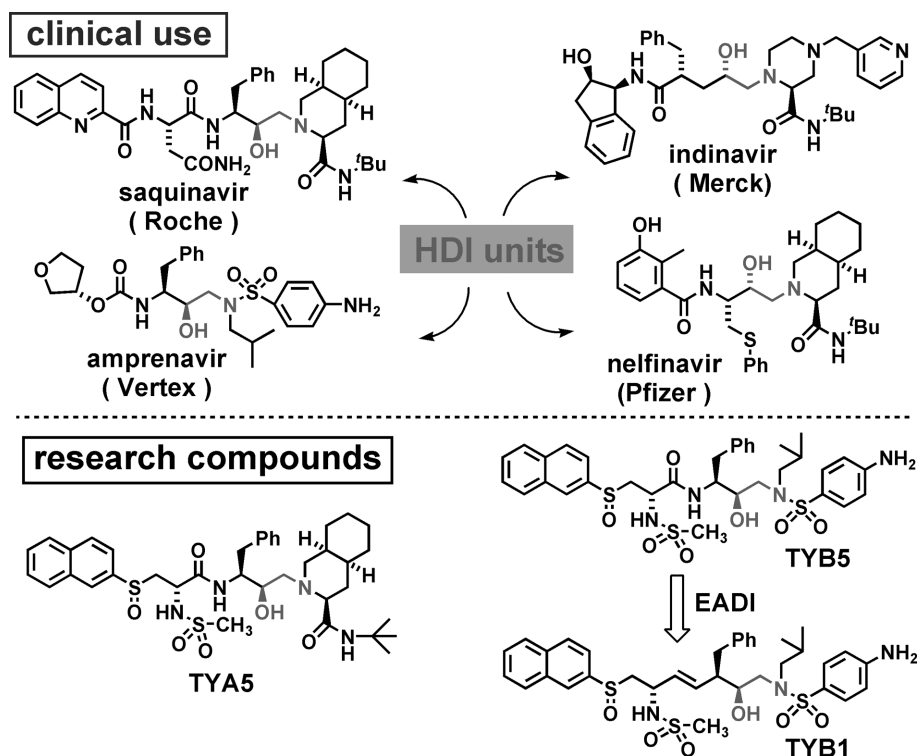


図5 HDIを含有する HIV プロテアーゼ阻害剤

これまでに報告されている代表的な HIV プロテアーゼ阻害剤。それぞれ遷移状態模倣型ミメティック HDI ユニットを含んでいる。

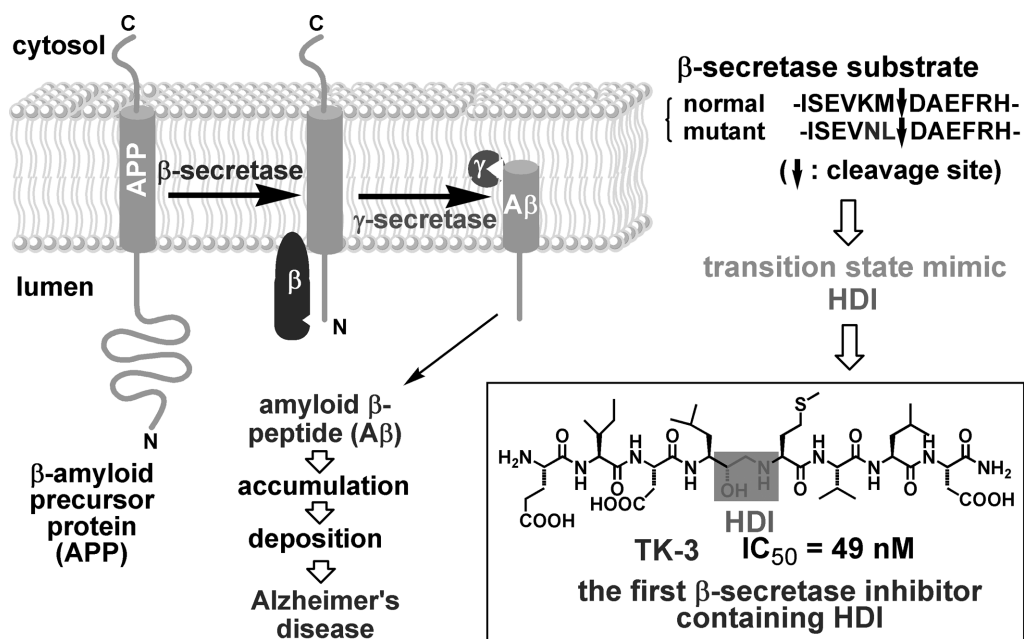


図6 Aβの生成を抑制するβ-セクレターゼ阻害剤の創製

アルツハイマー型痴呆症に関連する老人班の主成分アミロイドβペプチドは、βアミロイド前駆体タンパク質がβ-およびγ-セクレターゼによって切断されて生じる。それぞれAβ；アミロイドβペプチド、APP；βアミロイド前駆体タンパク質を表す。遷移状態模倣型イソスターであるHDIを導入した生理活性ペプチドTK-3は強力なβ-セクレターゼ阻害剤であり、老人班の蓄積を阻害する。

イマー型痴呆症に関連する老人班の主成分であるアミロイドβペプチド (Aβ) は、βアミロイド前駆体タンパク質 (APP) がβ-およびγ-セクレターゼによって切断されて生じる。そこで、β-セクレターゼ阻害剤は老人班の蓄積を阻害すると考えられる (図6)^{17,18)}。

3. リン酸化チロシンミメティック (キナーゼとホスファターゼの阻害剤への応用)

ペプチドの構成単位であるアミノ酸の側鎖の官能基 (主にリン酸化アミノ酸のリン酸基) を酵素耐性型ユニットに変換したペプチドミメティックを用いた創薬研究も行われている。一例として、リン酸化チロシンミメティックのチロシンキナーゼ (protein-tyrosine kinase=PTK) とホスファターゼ (protein-tyrosine phosphatase=PTP) 阻害剤への応用について紹介する。

近年、細胞内情報伝達の過程におけるタンパク質のリン酸化、脱リン酸化による制御機構の重要性が急速に明らかにされてきた。例えば、細胞内情報伝達上流部では PTK を媒介として種々のタンパク質のチロシンリン酸化が引き起こされており、このチロシンリン酸化タンパク質のリン酸部位を特異的に認識する SH2 ドメインを持つタンパク質が相互作用することによって情報が伝達される。また、核内の fos, jun などの転写因子もリン酸化、脱リン酸化によって会合、解離し、機能が制御されている。こうしたタンパク質-タンパク質相互作用を介した細胞内の情報伝達機構の解明研究や、チロシンリン酸基をベースにした PTK, PTP に関連したシグナル伝達の阻害剤の分子設計が可能であると思われる。この PTK, PTP の阻害剤分子に導入するために、種々のホスファターゼ抵抗性のリン酸化チロシン (pTyr) ミメティックが考案されている (図7)¹⁶⁾。リン酸基の根元の酸素原子をメチレンに置換した Pmp は天然の pTyr に比べ pK_a 値が大きく、リン酸基の解離の度合いが小さいが、フッ素原子置換を行った F_2 Pmp は pTyr と同様に生理的条件下で負電荷を持ち、有用な pTyr ミメティックとなることが Burke¹⁹⁾, Otake²⁰⁾ らにより報告され

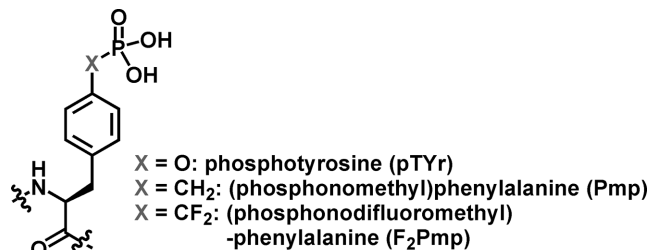


図7 リン酸化チロシンのミメティック

チロシンのリン酸化、脱リン酸化を伴う生命現象の解明研究に用いられるリン酸化チロシンミメティック。リン酸基の根元の酸素原子を加水分解されないメチレンやジフルオロメチレンに置換したミメティックが報告されている。

ている。

4. 高次構造を模倣したペプチドミメティックによる創薬研究

4-1. 低分子型ミメティックによるタンパク質の相互作用領域の再構築

タンパク質はヘリックス構造やシート構造などの二次構造を基に、高度に複雑化された高次構造を形成し、その立体構造が提供する官能基の空間配置が生物活性や機能発現に大きく寄与する。特にタンパク質-タンパク質間の相互作用では、相互作用領域が連続した一次構造 (アミノ酸配列) ではなく、高次構造の中で不連続に位置することが少なくない。この場合、相互作用領域に関わる官能基を適当なリンカーで架橋した低分子化合物により、分子量が数百倍という元の親タンパク質の機能を模倣することも可能である。一例として、HIV 侵入阻害剤 CD4 ミミックを紹介する。

HIV は外被タンパク質が宿主細胞上にある複数のタンパク質 CD4 や CCR5/CXCR4 といった受容体とダイナミックな構造変化を起こしながら相互作用する動的超分子機構によりヒトの宿主細胞に感染する²¹⁾。HIV の細胞侵入は第一受容体 CD4 による HIV 外被タンパク質 gp120 の大きな構造変化に始まり、gp120-CD4-第二受容体 (非共有結合複合体) の形成、後述する HIV 外被タンパク質 gp41 と宿主細胞膜の相互作用を経て宿主細胞に侵入する (図8)。

NBD-556 は HIV-1 の複合体形成阻害スクリーニングにより見出された HIV 侵入阻害剤である ($K_d=2.2\mu M$)²²⁾。また、NBD-556 は可溶性 CD4 と同様に gp120 と相互作用することにより gp120 の構造変化を促すことから、低分子型 CD4 ミミックとしても注目されている。これまでに可溶性 CD4 と gp120 の共結晶構造が明らかにされ、CD4 の Phe⁴³ の側鎖が gp120 の特徴的な空洞 (Phe-43 cavity) に入り込む形で相互作用することが明らかにされている²³⁾。また、著者らの可溶性 CD4 と gp120 の共結晶構造を基にした分子モデリング解析 (Flex-SIS module of SYBYL 7.1) の結果、Phe⁴³ だけでなく Arg⁵⁹ も gp120 と相互作用することが示唆された²⁴⁾。NBD-556 のアニリン部位が Phe⁴³ の側鎖と、テトラメチルピペリジン環部位が Arg⁵⁹ の側鎖と対応するように gp120 と相互作用することが示唆された (図9)。さらに、NBD-556 のクロロアニリン部位は CD4 に比べ、Phe-43 cavity に 6.5Å 程度深く入り、gp120 の芳香族アミノ酸 (Trp⁴⁴⁷, Phe³⁸², Trp¹¹²) と、リンカーであるオキサミド構造は水素結合供与体として gp120 と相互作用していることも示唆されている²³⁾。すなわち、この CD4 ミミックは適切なリンカーを用いることにより、CD4 のペプチド二本鎖上の二つの部位を含む広範囲な領域をミミックして

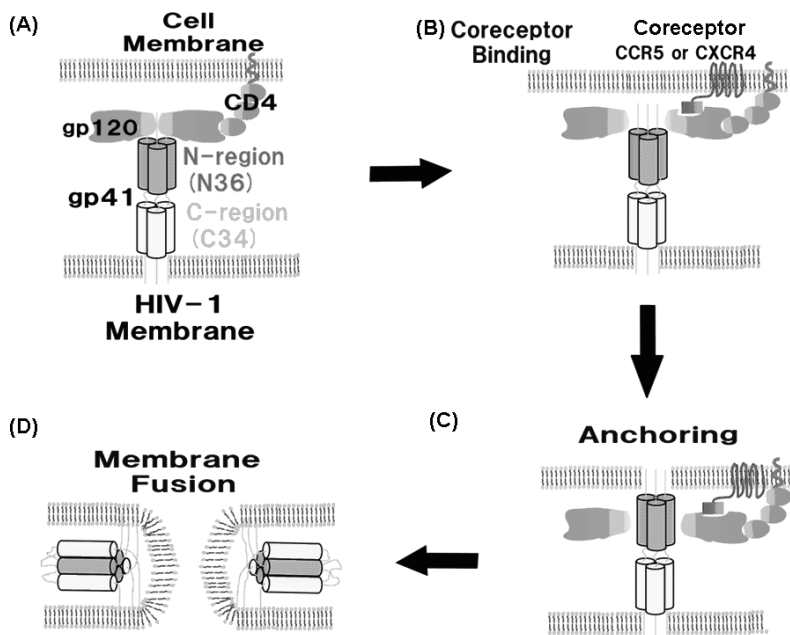


図8 HIVの細胞侵入機構

(A) 第一受容体CD4とHIV外被タンパク質gp120の相互作用. (B) gp120-CD4-第二受容体(非共有結合複合体)の形成. (C) 外被タンパク質gp41の宿主細胞へのアンカリング. (D) HR1(NHR, N-region)領域とHR2(CHR, C-region)領域の会合(6ヘリックスバンドル構造の形成)による膜融合

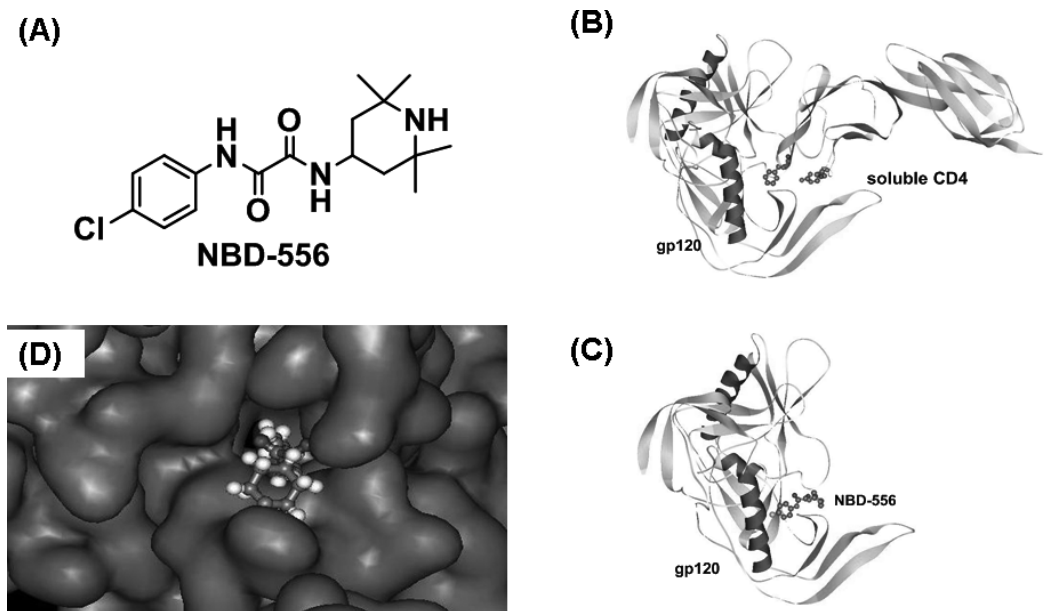


図9 高次構造を模倣した低分子型ペプチドミメティック

(A) NBD-556の構造式. (B) gp120と可溶性CD4の共結晶構造[PDB (entry 1RZI)]. (C) gp120とNBD-556のドッキングモデル (Flex-SIS module of SYBYL 7.1). (D) gp120とNBD-556の相互作用部位の拡大図.

いる.

著者らは Phe-43 cavity 周辺の構造的および静電的要求を明らかにする目的で, NBD-556 の芳香環パラ位に関する構造活性相関研究を行った²⁴⁾. これにより, 芳香環パラ

位にある程度嵩高くかつ電子求引性の官能基を有する誘導体が顕著な抗 HIV 活性および gp120 の構造変化能を有することを明らかにした. また, この構造変化により CCR5/CXCR4 などのコレセプター結合領域を認識する中和抗体

の結合能が上昇することも併せて明らかにしている。

4-2. C3 対称性テンプレートによる高次構造の再構築

タンパク質の機能を模倣する手法として、先に述べたようなタンパク質-タンパク質間の相互作用部位を切り出し、必要最小限の化学修飾を施した低分子化合物によるアプローチ以外に、タンパク質-タンパク質間の相互作用に関わる部分ペプチドを適当なテンプレート上に配置することで、タンパク質の高次構造そのものを再構築する手法がある。これは規則的な二次構造の組み合わせで構成されるタンパク質を模倣する場合に有効な手法である。一例として、HIV 外被タンパク質 gp41 ミメティックについて紹介する。

HIV の外被タンパク質 gp41 は N 末端側ヘリックス領域にアミノ酸 36 残基からなる HR1 (NHR, N-region) 領域、C 末端側ヘリックス領域にアミノ酸 34 残基からなる HR2 (CHR, C-region) 領域を有し、それぞれがホモ三量体という特徴的な立体構造を形成している (図 8)^{25,26)}。HIV は先に述べた gp120-CD4-第二受容体の形成後、gp41 が宿主細胞膜にアンカリングし、HR1 領域と HR2 領域の会合により 6 ヘリックスバンドルを形成して宿主細胞膜と膜融合する (図 8 参照)。これまでにこの膜融合過程を標的とした創薬研究が広く行われ、Enfurvirtide (Roche) が膜融合阻害剤として開発されている。Enfurvirtide は HR2 (CHR, C-region) 領域の部分ペプチドであり、HR2 ミメティックとして HR1 領域に相互作用することで、6 ヘリックスバンドル形成を阻害する^{27,28)}。また、HR1 および HR2 ヘリックス領域は HIV 株間で高く保存されていることから、これらを標的とした HIV ワクチン研究も行われ、gp41 のアミノ酸配列を認識する中和抗体 (2F5 および 4E10) が見出されている²⁹⁾。さらに、近年では gp41 に対する特異性向上を目的として、gp41 のアミノ酸配列だけでなく、その立体構造を模倣した gp41 ミメティックを人工抗原分子としたワクチン研究が行われている。これまでに HR1 または HR2 ヘリックス領域を 3 価型テンプレートで束ねた gp41 ミメティックが複数合成され、阻害剤や人工抗原分子として応用されている^{30~33)}。しかし、これら gp41 ミメティックは非等価なテンプレートの構造上、ヘリックス領域の位相にずれが生じ、天然の三量体構造を再構築しているとは言いがたい。著者らは天然の gp41 が有する等価な三量体構造を模倣するために、ヘリックス領域を等価に配置可能な C3 対称性テンプレートを新たにデザインし、3 本の HR1 (NHR, N-region) 領域由来ペプチド (N36) を集積させた gp41 ミメティック (N36 三量体) を創製した (図 10)³⁴⁾。

合成した N36 三量体の CD スペクトル測定による二次構造解析を行った結果、三量体は単量体に比べ高い α ヘリックス性を有していることが明らかになり、C3 対称性

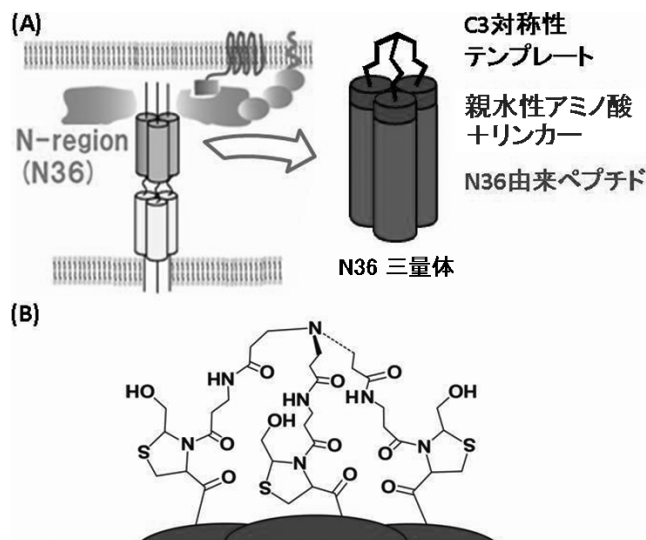


図 10 テンプレートによる高次構造の再構築
(A) 3 本の HR1 (NHR, N-region) 領域由来ペプチド N36 を集積した N36 三量体。(B) ヘリックス領域を等価に配置可能な C3 対称性テンプレートの構造。

テンプレート上での N36 三量体構造の形成が示唆された。また、HR2 (CHR, C-region) 領域由来ペプチド (C34) と混合させると α ヘリックス性が増加したことから、合成した gp41 ミメティックは天然の構造を高く反映していると考えられる。

合成した N36 三量体を人工抗原分子としてマウスに免疫して、ELISA 法により抗体価の評価を行った結果、N36 三量体を免疫したマウスから得られた血清は、N36 単量体よりも N36 三量体に対する抗体価が約 30 倍高く、三量体構造を特異的に認識する抗体が誘導されていることが示唆された。さらに、N36 三量体由来の血清に顕著な中和活性が見られ、単量体の免疫によって得られた血清では中和活性が弱かったことから、三量体構造を特異的に認識する抗体の有用性が示唆された。すなわち、この N36 三量体ミミックは C3 対称性テンプレートを用いることにより、天然の三量体構造を再構築することができ、これを抗原分子として使用することにより天然の高次構造を特異的に認識する抗体が誘導されることが考えられる。

5. おわりに

以上、タンパク質を構成するアミノ酸の側鎖や主鎖骨格を酵素耐性型ミメティックに置換したペプチドミメティックから、タンパク質の高次構造を模倣したミメティックを用いた創薬研究について、著者らの研究を中心に紹介してきた。本稿では紙面の関係上紹介できなかったが、ペプチドの活性発現に関わる重要な官能基を、構造固定化テンプレート (創薬テンプレート) に集積させたファルマコフォア提示型ペプチドミメティックも創薬研究において非常に

重要と考えられる。このようにペプチドと医薬品の橋渡しをするペプチドミメティックは今後の創薬研究においてより大きな役割を果たすことが期待され、それらを基盤として新たな医薬品が開発されることを期待する。

謝辞

本稿に紹介した研究成果は、東京医科歯科大学生体材料工学研究所メディスナルケミストリー分野および京都大学大学院薬学研究科・薬品有機製造学分野（藤井信孝教授グループ）において行われたものであり、多くの共同研究者の皆様に感謝します。また、生物活性評価実験は、熊本大学エイズ学研究センター・病態制御分野（松下修三教授グループ）および熊本大学医学部付属病院・血液内科学分野（満屋裕明教授グループ）、国立感染症研究所・エイズ研究センター（山本直樹博士グループ）の共同研究者の諸氏のご協力により、行われたものであり、厚く御礼申し上げます。なお、本稿の執筆に関しては野村渉博士、大矢重紀修士、落合千裕修士にご協力いただきました。

文 献

- 1) 大石真也, 鳴海哲夫, 大野浩章, 大高 章, 藤井信孝 (2008) 有機合成化学協会誌, **68**, 846-857.
- 2) Hann, M.M. & Sammes, P.G. (1982) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 307-314.
- 3) Oishi, S., Kamano, T., Niida, A., Odagaki, Y., Hamanaka, N., Yamamoto, M., Ajito, K., Tamamura, H., Otaka, A., & Fujii, N. (2002) *J. Org. Chem.*, **67**, 6162-6173.
- 4) Abraham, R.J., Ellison, S.L.R., Schonholzer, P., & Thomas, W. A. (1986) *Tetrahedron*, **42**, 2101-2110.
- 5) Wipf, P., Henninger, T.C., & Geib, S.J. (1998) *J. Org. Chem.*, **63**, 6088-6089.
- 6) Bondi, A. (1964) *J. Phys. Chem.*, **68**, 441-451.
- 7) Ibuka, T., Habashita, H., Funakoshi, S., Fujii, N., Oguchi, Y., Uyehara, T., & Yamamoto, Y. (1990) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 801-803.
- 8) Narumi, T., Niida, A., Tomita, K., Oishi, S., Otaka, A., Ohno, H., & Fujii, N. (2006) *Chem. Commun.*, 4720-4722.
- 9) Tamamura, H. & Fujii, N. (2005) *Expert Opin. Ther. Targets*, **9**, 1267-1282.
- 10) Fujii, N., Oishi, S., Hiramatsu, K., Araki, T., Ueda, S., Tamamura, H., Otaka, A., Kusano, S., Terakubo, S., Nakashima, H., Broach, J.A., Trent, J.O., Wang, Z., & Peiper, S.C. (2003) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **42**, 3251-3253.
- 11) Tamamura, H., Hiramatsu, K., Ueda, S., Wang, Z., Kusano, S., Terakubo, S., Trent, J.O., Peiper, S.C., Yamamoto, N., Nakashima, H., Otaka, A., & Fujii, N. (2005) *J. Med. Chem.*, **48**, 380-391.
- 12) Narumi, T., Hayashi, R., Tomita, K., Kobayashi, K., Tanahara, N., Ohno, H., Naito, T., Kodama, E., Matsuoka, M., Oishi, S., & Fujii, N. (2010) *Org. Biomol. Chem.*, **8**, 616-621.
- 13) Tamamura, H., Araki, T., Ueda, S., Wang, Z., Oishi, S., Esaka, A., Trent, J.O., Nakashima, H., Yamamoto, N., Peiper, S.C., Otaka, A., & Fujii, N. (2005) *J. Med. Chem.*, **48**, 3280-3289.
- 14) Bursavich, M.G. & Rich, D.H. (2002) *J. Med. Chem.*, **45**, 541-558.
- 15) Tamamura, H., Hori, T., Otaka, A., & Fujii, N. (2002) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **5**, 577-580.
- 16) Tamamura, H., Koh, Y., Ueda, S., Sasaki, Y., Yamasaki, T., Aoki, M., Maeda, K., Watai, Y., Arikuni, H., Otaka, A., Mitsuya, H., & Fujii, N. (2003) *J. Med. Chem.*, **46**, 1764-1768.
- 17) Tamamura, H., Kato, T., Otaka, A., & Fujii, N. (2003) *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 2468-2473.
- 18) 木曾良明, 濱田芳男 (2007) ペプチドと創薬 (寒川, 南野編), pp. 193-199, 株式会社メディカル ドゥ, 大阪.
- 19) Burke, T.R., Yao, Z.J., Smyth, M.S., & Ye, B. (1997) *Curr. Pharm. Design*, **3**, 291-304.
- 20) Otaka, A., Miyoshi, K., Kaneko, M., Tamamura, H., Fujii, N., Nomizu, M., Burke, T.R., & Roller, P.P. (1995) *J. Org. Chem.*, **60**, 3967-3974.
- 21) Chan, D.C. & Kim, P.S. (1998) *Cell*, **93**, 681-684.
- 22) Zhao, Q., Ma, L., Jang, S., Lu, H., Liu, S., He, Y., Strick, N., Neamati, N., & Debnath, A.K. (2005) *Virology*, **339**, 213-225.
- 23) Mandai, N., Schön, A., Princiotta, A.M., LaLonde, J.M., Courter, J.R., Soeta, T., Ng, D., Wang, L., Brower, E.T., Xiang, S.-H., Kwon, Y.D., Huang, C.-C., Wyatt, R., Kwong, P. D., Freire, E., Smith III, A.B., & Sodroski, J. (2008) *Structure*, **16**, 1689-1701.
- 24) Yamada, Y., Ochiai, C., Yoshimura, K., Tanaka, T., Ohashi, N., Narumi, T., Nomura, W., Harada, S., Matsushita, S., & Tamamura, H. (2010) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 354-358.
- 25) Lu, M., Blacklow, S.C., & Kim, P.S. (1995) *Nat. Struct. Biol.*, **2**, 1075-1082.
- 26) Lu, M. & Kim, P.S. (1997) *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **15**, 465-471.
- 27) Wild, C., Greenwell, T., & Matthews, T. (1993) *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **9**, 1051-1053.
- 28) Weiss, C.D. (2003) *AIDS Rev.*, **5**, 214-221.
- 29) Alam, S.M., McAdams, M., Boren, D., Rak, M., Scearce, R. M., Gao, F., Camacho, Z.T., Gewirth, D., Kelsoe, G., Chen, P. J., & Haynes, B.F. (2007) *J. Immunol.*, **178**, 4424-4435.
- 30) Otaka, A., Nakamura, M., Nameki, D., Kodama, E., Uchiyama, S., Nakamura, S., Nakano, H., Tamamura, H., Kobayashi, Y., Matsuoka, M., & Fujii, N. (2002) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **41**, 2937-3940.
- 31) Tam, J.P. & Yu, Q. (2002) *Org. Lett.*, **4**, 4167-4170.
- 32) Louis, J.M., Nesheiwat, I., Chang, L., Clore, G.M., & Bewlet, C.A. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 20278-20285.
- 33) Xu, W. & Taylor, J.W. (2007) *Chem. Biol. Drug. Des.*, **70**, 319-328.
- 34) Nakahara, T., Nomura, W., Ohba, K., Ohya, A., Tanaka, T., Hashimoto, C., Narumi, T., Murakami, T., Yamamoto, N., & Tamamura, H. (2010) *Bioconjugate Chem.*, **21** (4), 709-714.