7. 宿主細胞因子を標的とする抗 HIV 化学療法

馬場 昌範

(鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター・ヒトレトロウイルス研究分野)

はじめに

最初の抗 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) 剤とも言うべき zidovudine (AZT) の発見以来²⁸⁾, 非常に多くの薬剤について, in vitro における抗 HIV-1 効果が報告されてきた⁹⁾。それらの薬剤のうち, 現在米国では zidovudine を含む 6 種類の逆転写酵素阻害剤と, 3 種類のプロテアーゼ阻害剤が抗 HIV-1 剤として認可されている。これらの薬剤はウイルス由来の酵素を標的としているため, 特異性が高く, 強い抗ウイルス効果を有する反面, それらが薬剤耐性ウイルスを比較的容易に誘導するという結果をもたらした。

一方, HIV-1 の増殖には各段階において, 種々の宿主細胞由来の因子が大きな役割を演じていることが, 次第に明らかとなってきた。特に最近, HIV-1 のエンベロープと細胞膜の融合に不可欠な, 宿主細胞由来の cofactor (fusin および CC CKR-5) が同定され, さらにこの 2 種類の cofactor の発現の有無により, これまで不明とされてきた HIV-1 の tropism の違いが説明できるようになった^{2,9,10,13)}。また, HIV-1 の転写は, ウイルス由来の Tat とともに, 宿主細胞由来の転写調節因子 nuclear factor κ B (NF- κ B) や Sp1 などによってコントロールされており^{18,30)}, これら宿主細胞由来の種々の因子も, 抗 HIV-1 剤の標的となり得る可能性が充分にあると思われる。

そこで本稿では, 抗 HIV-1 化学療法に対する新しいアプローチとして, 宿主細胞因子に焦点を当て, 現在までの研究の状況と今後の可能性について, 最近のわれわれの研究も含めて, 解説したい。

宿主細胞因子を標的とする抗 HIV-1 剤

ウイルス由来の因子を標的とする抗 HIV-1 剤と異なり, 宿主細胞因子に働き, in vitro において選択的な抗 HIV-1 効果を示すという薬剤は, それ程多く知られていない。表 1 に現在まで報告されている主な薬剤を示すとともに, 次にそれらについて説明する。

1) ウイルスの吸着と侵入を阻害するもの: 3 HP- β -LG は CD 4 分子に作用し, HIV-1 の CD 4 への結合を阻止することで, 抗 HIV-1 効果を示す³²⁾。一方, SLPI は抗 HIV-1 効果を示すとして報告された, 宿主プロテアーゼの阻害物質であるが²⁶⁾, われわれの追試や最近の報告においても, その抗 HIV-1 効果は認められていない⁴¹⁾。また, Fusin や CC CKR-5 などの cofactor を特異的にブロックする薬剤は, 今までのところ報告されていない。

2) 転写調節因子の働きを阻害するもの: HIV-1 の LTR (long terminal repeat) には, 転写調節因子 NF- κ B および Sp1 が認識し結合する塩基配列が, それぞれ 2 つおよび 3 つタンデムに存在し, HIV-1 遺伝子は Tat とともに, これらの転写調節因子によって強く活性化される^{1,20)}。従って, NF- κ B もしくは Sp1 の選択的阻害物質は HIV-1 の転写を抑制できる可能性があり, 抗 HIV-1 剤のターゲットとして注目されている³³⁾。図 1 に, tumor necrosis factor α (TNF- α) から NF- κ B の活性化に至る細胞内シグナル伝達経路を示す。消炎剤のサリチル酸ナトリウム (sodium salicylate) とアスピリンは I κ B α の分解を阻害し, NF- κ B の活性化を抑える物質として報告された²²⁾。しかしその濃度は数 mM と高く, in vivo における抗

Anti-HIV chemotherapy targeted at host-cellular factors

Masanori Baba

Division of Human Retroviruses, Center for Chronic Viral Diseases, Faculty of Medicine, Kagoshima University, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890

〒890 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

表 1 宿主細胞因子を標的とする主な薬剤

1. ウイルスの吸着と侵入を阻害するもの Modified bovine b-lactoglobulin (3 HP- β -LG), Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)
2. 転写調節因子の働きを阻害するもの Sodium salicylate, Pentoxifylline (PTX), Topotecan, β -Lapachone, Crucumin, 3'-O-methylnordihydroguaiaretic acid (Mal. 4)
3. 抗酸化剤 N-acetylcysteine (NAC), Glutathione (GSH), Oltipraz, Ebselen
4. サイトカイン産生を阻害するもの Pentoxifylline (PTX), RP 55778 (acopafant), Thalidomide, Vesnarinone
5. 細胞内シグナル伝達物質に働くもの CT-2576, Gö6976
6. ウイルスの成熟を阻害するもの 13-Oxatetradecanoic acid, Brefeldin A
7. その他の阻害剤 SDZ NIM 811 (cyclosporin A 誘導体)

HIV-1 効果の程は明らかでない。PTX は HIV-1 の増殖を、TNF- α 産生抑制または NF- κ B 活性化の抑制、あるいはその両方の機序で阻害するとされている^{4,12)}。HIV-1 感染者における臨床試験では、TNF- α のレベルを低下させることが証明されたが、抗ウイルス効果については結論が得られていない³¹⁾。一方、植物リグナンの Mal. 4 は、Sp1 を強く阻害することにより HIV-1 の増殖を抑制する¹⁵⁾。

3) 抗酸化剤：サイトカインなどの刺激に加えて、HIV-1 遺伝子発現は酸化ストレスにより惹起されることから、種々の抗酸化剤の抗 HIV-1 作用が検討されている。NAC は急性感染および慢性感染細胞において、サイトカイン刺激による HIV-1 増殖を選択的に抑制し³⁷⁾、TNF- α や phorbol myristate acetate (PMA) による NF- κ B の活性化を抑えることが証明されている³⁹⁾。NAC は細胞内の還元型グルタチオンのレベルを上昇させ、抗 HIV-1 効果を発揮するため、還元型グルタチオン (GSH) にも同様の作用が認められる¹⁹⁾。また最近われわれは、GSH peroxidase 様活性を有し、一過性脳虚血発作に有効なセレン含有化合物 ebselen に、in vitro における抗 HIV-1 効果を認めるとともに、PMA による NF- κ B の活性化を抑制することを明らかにしている³⁾。

表 2 各種薬剤による HIV-1 活性化の抑制

薬剤	HIV-1 抗原抑制率 (%)	
	熱ショック	TNF- α
なし	0	0
抗TNF- α 抗体	80.5	100
Staurosporine	92.0	48.3
Ro 5 -3335	62.6	34.9
PTX	71.4	11.2

OM-10.1細胞を42℃、2時間の熱ショック、もしくは50U/mlのTNF- α で処理後、種々の薬剤とともに37℃にて36時間培養した。薬剤のHIV-1発現に対する抑制効果は、患者血清を用いた間接蛍光抗体法とFACSscanにより定量した。薬剤の濃度は、抗TNF- α 抗体：1 μ g/ml, staurosporine：10 nM, Tat 阻害剤 Ro 5 -3335：15 μ M, PTX：1 mMであり、いずれもこれらの濃度では明らかな細胞毒性を示さなかった。データは文献17による。

4) サイトカイン産生を阻害するもの：TNF- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6などは、HIV-1 感染者のリンパ組織において過剰に産生されており、また強力に HIV-1 増殖を誘導することが知られているので¹¹⁾、これらの産生を抑えるような薬剤は、HIV-1 感染症の治療に有効であると考えられる。現在、TNF- α 産生阻害剤として、PTXに加えて、thalidomideが知られており、臨床試験が行われている²⁹⁾。さらに、血小板活性化因子の阻害剤 RP 55778も TNF- α の産生を抑制するといわれている⁴²⁾。本邦では丸山らが強心剤である vesnarinone に、TNF- α および IL-6 の産生を抑制する作用があり、抗 HIV-1 効果を発揮することを報告している²⁵⁾。

5) 細胞内シグナル伝達物質に働くもの：HIV-1 の活性化に関与する細胞内シグナル伝達物質を、細胞の正常な機能を損なうことなく阻害出来れば、これもまた有効な抗 HIV-1 剤となる可能性がある。CT-2576は細胞の活性化や分裂に重要な役割を果たしているホスファチジン酸の阻害物質であり、HIV-1 の急性感染および慢性感染細胞における増殖を選択的に阻害すると報告されている²³⁾。Protein kinase C (PKC) の阻害剤 staurosporineの誘導体である Gö 6976は、PKCの活性化による HIV-1 の転写を nM レベルの濃度で抑制するとされているが³⁶⁾、PKCのイソフォームに対する選択性や毒性などについては、今後の検討が必要であると思われる。

6) ウイルスの成熟を阻害するもの：一部のグリコ

図1 TNF- α から NF- κ B の活性化に至る細胞内シグナル伝達経路 (模式図)。NF- κ B は通常、異なる 2 つのサブユニット (p50 および p65) からなり、抑制性蛋白質 I κ B α と複合体を形成し、不活化型として細胞内に存在する。TNF- α からの活性化シグナルによって I κ B α が分解し、p50/p65 複合体は活性化型として核内に移行し、HIV-1 の転写を活性化させる。

図2 TNF- α および熱ショックによる HIV-1 の活性化。OM-10.1 細胞を未処理 (-), 50 U/ml の TNF- α , あるいは 42°C, 2 時間の熱ショック (HS) にて処理し, その後 37°C にて培養した。HS + Ab は熱ショック処理後, 抗 TNF- α 抗体存在下にて培養した。HIV-1 の活性化は, 培養 3 日後に上清中の逆転写酵素 (RT) 活性を測定することにより定量化した。データは文献 17 による。

シグナル阻害剤は別として, HIV-1 の成熟に与する宿主細胞由来の物質に特異的な阻害剤の報告はほとんどない。その中で, 13-oxatetradecanoic acid が Gag および Gag-Pol 前駆体蛋白のミリスチル化の

阻害剤として⁵⁾, brefeldin A がゴルジ複合体の中での gp160 からの gp120 と gp41 へのプロセッシングを阻害する薬剤として同定されているが³⁴⁾, 何れもそれ程高い選択性を有していない。

7) その他の阻害剤: その他の注目すべき薬剤としては, サイクロスポリン誘導体で免疫抑制効果を有しない SDZ NIM 811 がある³⁸⁾。その作用機序はユニークで, サイクロスポリン A のレセプター分子であるサイクロフィリン A と結合し, サイクロフィリン A の HIV-1 Gag 前駆体蛋白への結合を阻止するというものである。サイクロフィリン A は HIV-1 感染性粒子の形成に必要であることが証明されており, このことから SDZ NIM 811 は選択的な抗 HIV-1 活性を発揮すると考えられる^{14,40)}。

スクリーニングアッセイ系

宿主細胞因子, 特に HIV-1 の転写を阻害する薬剤を効率よく選び出す目的のために, いくつかのアッセイ系が考案されている。その一つが, Tat 阻害剤の検出のために作られた組み換え細胞で²¹⁾, 岡本らはこれに手を加えて, NF- κ B 依存性に生存する細胞を得た²⁷⁾。これは NF- κ B 依存性プロモーターの下流に薬剤耐性遺伝子 (ヒグロマイシン・ホストトランスフェラーゼ遺伝子) を組み込んだプラスミッドを種々の細

胞に導入したもので、通常はヒグロマイシン存在下でも生存可能であるが、NF- κ Bの活性化を阻害する薬剤により死滅する。

さらにわれわれは、HIV-1 潜伏感染細胞である OM-10.1 と熱ショックを組み合わせることににより、HIV-1 の転写に関与する宿主細胞因子に対する阻害剤を、比較的幅広く検出できることを見出した。OM-10.1 細胞は通常の培養条件では、HIV-1 の産生がほとんどみられず、TNF- α や熱ショックなどの刺激により、HIV-1 遺伝子が活性化され、大量のウイルスの産生を開始する^{6,17)}。面白いことに、この熱ショックによる HIV-1 の活性化は、抗 TNF- α 抗体の存在下で一部抑制される(図 2)。一方、ゲルシフト法を用いた実験では、TNF- α による刺激とは異なり、熱ショック刺激後 30 分では、NF- κ B の活性化が起こらない³⁾。種々の薬剤をこの系にてテストすると、表 2 に示すように、抗 TNF- α 抗体を除いて、いずれの薬剤も TNF- α 刺激による HIV-1 の活性化より、熱ショックによる HIV-1 の活性化の方をより強く抑制することがわかった。特に PTX の抗 HIV-1 活性は、TNF- α 刺激による系ではほとんど検出できないが、熱ショックによる系においては効率よく検出できることを示している。以上のことから、上述の組み替え細胞と熱ショック OM-10.1 細胞の両方を用いることにより、比較的効率よく HIV-1 転写阻害剤のスクリーニングが可能であると考え、現在仕事を進めている。

おわりに

複数の逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤による併用療法は、HIV-1 感染者の血中ウイルス量を検出限界以下にまで減少させることに成功し、AIDS の化学療法は新たな段階を迎えるに至った^{7,16,24)}。しかしながら、感染者の体内には組織マクロファージなど、寿命の長い潜伏感染細胞などが存在し³⁵⁾、現在の治療法が長期的な AIDS の発症防止に対しても有効であるという保証はない。一方、AIDS の発症には感染細胞からのプロウイルスの転写活性化が必要であり、この過程を選択的に阻害する薬剤を得ることが、抗 HIV-1 化学療法の基礎的研究において、今後さらに重要な位置を占めるであろう。

(本稿の一部は、1996 年 5 月に福島県裏磐梯で開催された、第 9 回国際抗ウイルス学会議のシンポジウムにおいて発表した。)

引用文献

- 1) Alcamí J., de Lera, T. L., Folgueira, L., Pedraza, M.-A., Jacqué J.-M., Bachelier, F., Noriega, A. R., Hay, R. T., Harrich, D., Gaynor, R. B., Virelizier, J.-L. and Arenzana-Seisdedos, F. (1995) Absolute dependence on κ B responsive elements for initiation and Tat-mediated amplification of HIV transcription in blood CD 4 lymphocytes. *EMBO J.* **14**, 1552-1560.
- 2) Alkhatib, G., Combadiere, C., Broder, C. C., Feng, Y., Kennedy, P. E., Murphy, P. M. and Berger, E. A. (1996) CC CKR 5 : a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* **272**, 1955-1958.
- 3) Baba, M. (1996) Cellular factors as alternative targets for inhibition of HIV-1. *Antiviral Res.* in press.
- 4) Biswas, D. K., Dezuke, B. J., Ahlers, C. M. and Pardee, A. B. (1993) Pentoxifylline inhibits HIV-1 LTR-driven gene expression by blocking NF- κ B action. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* **6**, 778-786.
- 5) Bryant, M. L., Ratner, L., Duronio, R. J., Kishore, N. S., Devadas, B., Adams, S. P. and Gordon, J. I. (1991) Incorporation of 12-methoxydodecanoate into the human immunodeficiency virus 1 gag polyprotein precursor inhibits its proteolytic processing and virus production in a chronically infected human lymphoid cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 2055-2059.
- 6) Butera, S. T., Perez, P. L., Wu, B.-Y., Nabel, G. J. and Folks, T. M. (1991) Oscillation of the human immunodeficiency virus surface receptor is regulated by the state of viral activation in a CD4⁺ cell model of chronic infection. *J. Virol.* **65**, 4645-4653.
- 7) Condra, J. H., Holder, D. J., Schleif, W. A., Chodakewitz, J. A., Massari, F. E., Blahy, O. M., Danovich, R. M., Gabryelski, L. J., Laird, D., Quintero, J. C., Rhodes, A., Robbins, H. L., Roth, E., Shivaprakash, M., Yang, T. and Emini, E. A. (1996) Bi-directional inhibition of HIV-1 drug resistance selection by combination therapy with indinavir and reverse transcriptase inhibitors. XI International Conference on AIDS, Abstract Th.B. 932.
- 8) De Clercq, E. (1995) Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections. *Clin. Microbiol. Rev.* **8**, 200-239.
- 9) Deng, H., Liu, R., Ellmeier, W., Choe, S., Unut-

- maz, D., Burkhart, M., Di Marzio, P., Marmon, S., Sutton, R. E., Hill, C. M., Davis, C. B., Peiper, S. C., Schall, T. J., Littman, D. R. and Landau, N. R. (1996) Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* **381**, 661-666.
- 10) Dragic, T., Litwin, V., Allaway, G. P., Martin, S. R., Huang, Y., Nagashima, K. A., Cayanan, C., Maddon, P. J., Koup, R. A., Morre, J. P. and Paxton, W. A. (1996) HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* **381**, 667-673.
- 11) Fauci, A. S. (1993) Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease : implication for therapy. *Science* **262**, 1011-1018.
- 12) Fazely, F., Dezube, B. J., Allen-Ryan, J., Perdee, A. B. and Ruprecht, R. M. (1991) Pentoxifylline (Trental) decreases the replication of the human immunodeficiency virus type 1 in human peripheral blood mononuclear cells and in cultured T cells. *Blood* **77**, 1653-1656.
- 13) Feng, Y., Broder, C. C., Kennedy, P. E., and Berger, E. A. (1996) HIV-1 entry cofactor : functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* **272**, 872-877.
- 14) Franke, E. K., Yuan, H. E. H. and Luban, J. (1994) Specific incorporation of cyclophilin A into HIV-1 virions. *Nature* **372**, 359-362.
- 15) Gnabre, J. N., Brady, J. N., Clanton, D. J., Ito, Y., Dittmer, J., Bates, R. B. and Huang, R. C. C. (1995) Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 transcription and replication by DNA sequence-selective plant lignans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 11239-11243.
- 16) Gulick, R. M., Mellors, J., Havlir, D., Eron, J., Gonzalez, C., McMahon, D., Richman, D., Valentine, F., Rooney, J., Jonas, L., Meibohm, A., Emini, E., Chodakewitz, J. (1996) Potent and sustained antiretroviral activity of indinavir (IDV), zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC). XI International Conference on AIDS, Abstract Th. B. 931.
- 17) Hashimoto, K., Baba, M., Gohnai, K., Sato, M. and Shigeta, S. (1996) Heat shock induces HIV-1 replication in chronically infected promyelocyte cell line OM10.1. *Arch. Virol.* **141**, 439-447.
- 18) Jones, K. A., Kadonaga, J. T., Luciw, P. A. and Tjian, R. (1986) Activation of the AIDS retrovirus promoter by the cellular transcription factor Sp1. *Science* **232**, 755-759.
- 19) Kalebic, T., Kinter, A., Poli, G., Anderson, M. E., Meister, A. and Fauci, A. S. (1991) Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 986-990.
- 20) Kamine, J., Subramanian, T. and Chinnadurai, G. (1991) Sp1-dependent activation of a synthetic promoter by human immunodeficiency virus type 1 Tat protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 8510-8514.
- 21) Kira, T., Merin, J. P., Baba, M., Shigeta, S. and Okamoto, T. (1995) Anti-Tat MTT assay : A novel anti-HIV drug screening system using the viral regulatory network of replication. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* **11**, 1359-1366.
- 22) Kopp, E. and Ghosh, S. (1994) Inhibition of NF- κ B by sodium salicylate and aspirin. *Science* **265**, 956-959.
- 23) Leung, D. W., Peterson, P. K., Weeks, P., Gekker, G., Chao, C. C., Kaplan, A. H., Balantac, N., Tompkins, C., Underiner, G.E., Bursten, S., Harris, W., Bianco, J.A. and Singer, J. W. (1995) CT-2576, an inhibitor of phospholipid signaling, suppresses constitutive and induced expression of human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 4813-4817.
- 24) Markowitz, M., Cao, Y., Hurley, A., O'Donovan, R., Heath-Chiozzi, M., Leonard, J., Smiley, L., Keller, A., Johnson, D., Johnson, P. and Ho, D. D. (1996) Triple therapy with AZT, 3 TC, and zidovudine in 12 subjects newly infected with HIV-1. XI International Conference on AIDS, Abstract Th. B. 933.
- 25) Maruyama, I., Maruyama, Y., Nakajima, T., Kitajima, I., Osame, M., Zhao, J.-Q., Chen, I. S. Y., Nakai, S., Ikeda, M., Yabuuchi, Y. and Adachi, M. (1993) Vesnarinone inhibits production of HIV-1 in cultured cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **195**, 1264-1271.
- 26) McNeely, T. B., Dealy, M., Dripps, D. J., Orenstein, J. M., Eisenberg, S. P. and Wahl, S. M. (1995) Secretory leukocyte protease inhibitor : a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. *J. Clin. Invest.* **96**, 456-464.
- 27) Merin, J. P., Matsuyama, M., Kira, T., Baba, M. and Okamoto, T. (1996) α -Lipoic acid blocks HIV-1 LTR-dependent expression of hygromycin resistance in THP-1 stable transformants. *FEBS Lett.* **394**, 9-13.
- 28) Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., St. Clair, M. H., Nushinoff Lehrman, S., Gallo, R. C., Bolognesi, D., Barry D. W. and Broder, S.

- (1985) 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **82**, 7096-7100.
- 29) Moreira, A. L., Sampaio, E. P., Zmuidzin, A., Frindt, P., Smith, K. A. and Kaplan, G. (1993) Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J. Exp. Med.* **177**, 1675-1680.
- 30) Nabel, G. and Baltimore, D. (1987) An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* **326**, 711-713.
- 31) Navarro, J., Punzón, M. C., Pizarro, A., Fernández-Cruz, E., Fresno, M. and Muñoz-Fernández, M. A. (1996) Pentoxifylline inhibits acute HIV-1 replication in human T cells by a mechanism not involving inhibition of tumor necrosis factor synthesis or nuclear factor- κ B activation. *AIDS* **10**, 469-475.
- 32) Neurath, A. R., Jiang, S., Strick, N., Lin, K., Li, Y. -Y. and Debnath, A. K. (1996) Bovine b-lactoglobulin modified by 3-hydroxyphthalic anhydride blocks the CD 4 cell receptor for HIV. *Nature Med.* **2**, 230-234.
- 33) Okamoto, T. (1995) Regulatory proteins of human immunodeficiency virus and therapy. In *Anti-AIDS Drug Development : Challenge, Strategies and Prospects*. Mohan, P. and Baba, M. (eds.) Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland, pp. 117-127.
- 34) Pal, R., Mumbauer, S., Hoke, G. M., Takatsuki, A. and Sarngadharan, M. G. (1991) Brefeldin A inhibits the processing and secretion of envelope glycoproteins of human immunodeficiency virus type 1. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **7**, 707-712.
- 35) Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M. and Ho, D. D. (1996) HIV-1 dynamics in vivo : virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* **271**, 1582-1586.
- 36) Qatsha, K. A., Rudolph, C., Marmé, D., Schächtele, C. and May, W. S. (1993) Gö6976, a selective inhibitor of protein kinase C, is a potent antagonist of human immunodeficiency virus 1 induction from latent/low-level-producing reservoir cells in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 4674-4678.
- 37) Roederer, M., Staal, F. J. T., Raju, P. A., Ela, S. W., Herzenberg, L. A. and Herzenberg, L. A. (1990) Cytokine-stimulated human immunodeficiency virus replication is inhibited by N-acetyl-L-cysteine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 4884-4888.
- 38) Rosenwirth, B., Billich, A., Datema, R., Donatsch, P., Hammerschmid, F., Harrison, R., Hiestand, P., Jaksche, H., Mayer, P., Peichl, P., Quesniaux, V., Schatz, F., Schuurman, H. -J., Traber, R., Wenger, R., Wolff, B., Zenke, G. and Zurini, M. (1994) Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by SDZ NIM 811, a nonimmunosuppressive cyclosporine analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 1763-1772.
- 39) Staal, F. J. T., Roederer, M., Herzenberg, L. A. and Herzenberg, L. A. (1990) Intracellular thiols regulate activation of nuclear factor κ B and transcription of human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 9943-9947.
- 40) Thali, M., Bukovsky, A., Kondo, E., Rosenwirth, B., Walsh, C. T., Sodroski, J. and Göttinger, H. G. (1994) Functional association of cyclophilin A with HIV-1 virions. *Nature* **372**, 363-365.
- 41) Turpin, J. A., Schaeffer, C. A., Bu, M., Graham, L., Buckheit Jr., R. W., Clanton, D. and Rice, W. G. (1996) Human immunodeficiency virus type -1 (HIV-1) replication is unaffected by human secretory leukocyte protease inhibitor. *Antiviral Res.* **29**, 269-277.
- 42) Weissman, D., Poli, G., Bousseau, A. and Fauci, A. S. (1993) A platelet-activating factor antagonist, RP 55778, inhibits cytokine-dependent induction of human immunodeficiency virus expression in chronically infected promonocyte cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 2537-2541.