

## 気がついたら感染していた、では遅すぎる 忍び寄るエイズとどう戦うか

満屋 裕明

熊本大学医学薬学研究部・血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部

### 要旨

1990年代後半になって臨床に導入された複数の抗ウイルス剤を用いた多剤併用療法(HAART)によって、AIDSの治療は文字どおり瞠目する程の進歩を遂げ、HAARTは治療の実際に大きなインパクトを与えた。そのようなAIDS治療薬の最初の3剤 azidothymidine, didanosine, zalcitabine は何れもHIVが有する逆転写酵素を分子標的として開発された。HAARTの基本骨格となっているプロテアーゼ阻害剤もHIVに特有のプロテアーゼを分子標的として開発された。開発のパイプラインにある新規のAIDS治療薬は何れも主として標的蛋白の構造に基づいてデザインされたものである。HAARTに、未だ種々の副作用、耐性発現などの問題があるとはいえ、HIV感染症に対する治療薬が今後も一層の進化を遂げる事に疑念はない。

### Abstract

The development of antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) has traced one of the most dramatic progressions in the history of medicine. By late 1980s, it had become apparent that combination chemotherapy with two reverse transcriptase inhibitors (RTIs) was more effective than NRTI monotherapy, which led to the current highly active antiretroviral therapy or HAART. From the beginning, the development of anti-AIDS drugs was based on molecular targeting. The first drug azidothymidine literally targeted the viral reverse transcriptase. As of today, well over 300 crystal structures have been solved for various human immunodeficiency virus reverse transcriptase and protease - a testimony to the importance placed on structural information in the process of inhibitor design. Combined with medicinal chemistry and target-based screening efforts, structural investigations have led to a structurally diverse compendium of anti-AIDS drugs.

### 満屋 裕明 略歴

1975年3月	熊本大学医学部卒業
1980年2月	熊本大学医学部第二内科助手
1982年10月	米国国立癌研究所客員研究員
1988年12月	米国国立癌研究所主任研究員
1991年7月	米国国立癌研究所レトロウイルス感染症部部长
1997年4月	熊本大学医学部内科学第二講座(現血液内科・膠原病内科)教授
2000年4月	熊本大学医学部附属病院感染免疫診療部長
2001年7月～2005年3月	熊本大学医学部附属病院副病院長
2003年4月～2005年3月	京都大学ウイルス研究所客員教授
2007年4月	紫綬褒章

## 1. はじめに

後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) に対する治療薬は 今や5クラス (本邦では4クラス)、20種類を越え、これらを種々に組み合わせた多剤併用療法 (highly antiretroviral therapy: HAART) が行われるようになって、かつて「死の病」であったAIDSは「治療可能な慢性感染症」と定義されるようになった。1987年に初めて臨床に導入された azidothymidine (AZT: zidovudine) に次ぐ第二、第三の治療薬 didanosine (ddI) と zalcitabine (ddC) の3剤は何れも AIDS の病原体である ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus type 1: HIV) の逆転写酵素を標的として考案、同定、開発された薬剤である。そうした意味で、これらの薬剤はその端緒から特定の分子を標的として開発されて臨床的に成功した最初の「分子標的治療」と言って良い。1990年代に入って開発されたプロテアーゼ阻害剤もHIVのプロテアーゼの結晶解析データをもとにデザインされ、そのような結晶解析からのアプローチが臨床的な成功を収めた最初の薬剤となった。3つ目のクラスの抗HIV薬、融合阻害剤 (enfuvirtide) も HIVの細胞膜との融合に必須のウイルス糖蛋白 (gp41) の機能と構造からデザインされた。AIDSに対する治療薬開発で矢継ぎ早の成功をもたらした「分子標的」アプローチはインフルエンザや白血病に対する分子標的治療薬開発のモデルケースとなり、更に幾つもの難治性疾患の治療薬のデザイン・開発に援用されてきている。図1に現在迄に認可された抗HIV剤の種類と認可のタイムラインを示す。最初の3剤の逆転写酵素阻害剤の臨床的成功がHIV感染症に対する治療薬の開発に“megapharma (巨大製薬企業)”が参入する契機となった事が分かる。

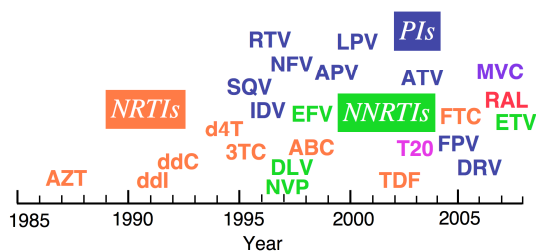


図1. 現在迄に認可された抗HIV剤の種類と認可のタイムライン  
NRTIs (ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤): AZT (azidothymidine or zidovudine), ddI (didanosine), ddC (zalcitabine), d4T (stavudine), 3TC (lamivudine), ABC (abacavir), TFV (tenofovir); NNRTIs (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤): NVP (nevirapine), DLV (delavirdine), EFV (efavirenz); PI (プロテアーゼ阻害剤): SQV (saquinavir), RTV (ritonavir), IDV (indinavir), NFV (nelfinavir), APV (amprenavir), LPV (lopinavir), ATV (atazanavir), FPV (fosamrenavir), DRV (darunavir). MVC (maraviroc) はCCR5阻害剤、T20 (enfuvirtide) は侵入 (融合) 阻害剤

## 2. 抗HIV剤による治療がもたらしたインパクト

1990年代後期から用いられ始めた逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の併用療法 (HAART) はウイルスの体内での増殖 (ウイルス血症) を検出限界以下にまで抑制し、AIDS の発症を阻止し、かつ著明な臨床症状の改善・延命効果をもたらし、少なくとも先進工業国においては AIDS による死亡者数を激減させた。しかし、AIDS の化学療法は幾つかの基本的な問題を本来的に有している。(i) 薬剤耐性 HIV-1 変異株の出現、(ii) 薬物の投与に基づく急性、亜急性、慢性毒性の出現、(iii) 現存する化学療法のみでは宿主の免疫応答能を十分に回復し得ないこと、そして (iv) 化学療法によって延命した患者での悪性腫瘍の好発などである。

## 3. HIV の感染と AIDS の発生病理

HIV はその遺伝情報を RNA 分子のダイマーとして有するレトロウイルスの一員で、HIV-1、HIV-2 共に 9 個の遺伝子を有し (図 2)、既知のレトロウイルスのなかでは最も複雑な構造と機能を持っており、他のレトロウイルスと同様、標的細胞に侵入して脱殻したのち、自己の有する逆転写酵素を用いて、その遺伝情報を RNA 型から DNA 型 (プロウイルス DNA と呼ばれる) へと逆転写すると、次いで、このプロウイルス DNA

はウイルス特有のインテグラーゼによって標的細胞の DNA 内に at random に組み込まれる。こうして感染を受けた細胞が免疫学的刺激その他によって活性化されると、細胞内に組み込まれたプロウイルス DNA は 細胞の RNA ポリメラーゼによって RNA トランスクリプトとして表現され、*tat*、*rev* といったウイルスの制御性遺伝子産物によって効率良くウイルス蛋白を産生し、別に形成されたウイルス RNA と組み合わせられて (assembly) 宿主細胞の膜表面から発芽 (budding) というかたちで細胞外に遊出して、やがて成熟ウイルスとなると、骨髄などからリクルートされてくる未感染の免疫応答細胞に感染・増殖を繰り返して、やがて宿主の免疫応答能を荒廃させる。

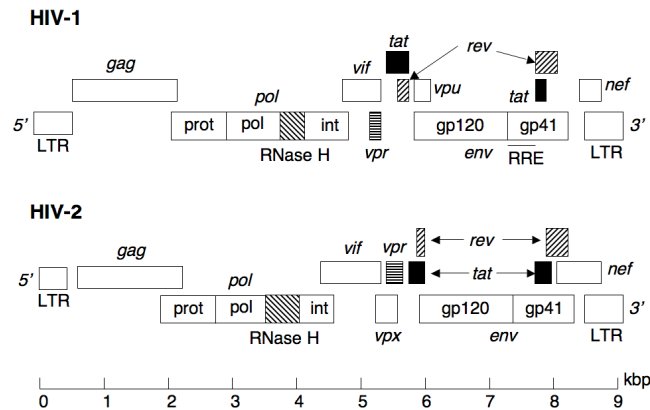


図 2. HIV-1とHIV-2の遺伝子構築

#### 4. 逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs)の最初のもはAZTであるが、このクラスの治療薬は現在ヌクレオチド系の逆転写阻害剤を含めると8種類に及ぶ。確かに *didanosine*、*stavudine*等の初期に開発されたNRTIsを用いた治療では乳酸アシドーシスを含めた副作用が発現しやすいことや耐性変異株の出現などからそれらの使用頻度は比較的減少している。しかし、今後ともNRTIsがHAARTを構築する際の重要なクラスであり続けることに違いはない。

開発初期の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTIs)は臨床効果が低く、殊に薬剤耐性変異株が早期に出現するなどの難点があったが、同じ NNRTI である *efavirenz* は高い抗ウイルス活性を発揮し、HAARTの重要なコンポーネントとなっている。2008年1月米国で認可された *etravirine* (ETV; TMC125) は他のNNRTIsに対するHIV耐性のパターンと異なっており、高い臨床効果をもたらしている。

他のレトロウイルスと同様、HIVもGag 蛋白や逆転写酵素といった構成蛋白を複合蛋白 (ポリプロテイン) として産生する。この複合蛋白はウイルスのプロテアーゼによって特定のサイズに切断されて初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。HIV プロテアーゼ阻害剤はこの複合蛋白の切断を阻害し、ウイルス粒子の成熟をブロックすることによって抗ウイルス活性を発揮する。1990 年になって複数の種類のHIV プロテアーゼ阻害剤が相次いで報告された。一般に、ペプチド系の薬物は (i) 難溶性、(ii) 体内での不安定性、(iii) 極めて低い経口吸収率、(iv) 高い血清蛋白との結合能、といった問題を持っており、HIVプロテアーゼ阻害剤においてもこれらの問題がその開発を阻んでいた。しかし、最近になって複数のHIVプロテアーゼ阻害剤がこれらのハードルを超えて、著明な抗ウイルス効果を示すことが明らかにされている。

Darunavir (DRV)(図3)はbis-tetrahydrofuranylurethane (bis-THF) 基を有する非ペプチド系のプロテアーゼ阻害剤で、多剤耐性変異株を含めた広いスペクトラムのHIV株に対して強力な活性を發揮する。DRVはプロテアーゼの活性中心部位のアミノ酸の主鎖 (back bone) に強固に結合して (図 4)、活性中心部位またはその近傍にアミノ酸置換を来したプロテアーゼを有する多剤耐性ウイルスに対しても強力な活性を發揮する。既存のプロテアーゼ阻害剤はプロテアーゼの活性部位のアミノ酸の側鎖に結合する為、HIVは同部位でのアミノ酸置換 (変異) を起こし、容易にプロテアーゼ阻害剤の結合を回避して耐性を獲得するが、活性部位のアミノ酸の主鎖と結合するDRVではHIVが側鎖の変異を起こしてもDRVのプロテアーゼへの結合態様に大きな変化が起こらないと考えられる。この事がDRVの複数のプロテアーゼ阻害剤への耐性を示す変異株に対する強力な抗HIV活性發揮と関連していると思われる。低用量 ritonavir 併用でのDRVの血中動態の検討では、1日2回投与で全日にわたって十分な有効血中濃度が維持されることが明らかとなっている。また、米国とヨーロッパで展開されている第III相臨床試験では、複数のプロテアーゼ阻害剤に対する耐性HIV変異株を有する症例でウイルス量が著明に減少している。DRVは米国とヨーロッパで初回治療AIDS患者を対象とした第3相臨床試験が進められているが、2006年米国食品医薬品局 (FDA) はDRVをスピード審査で認可、本邦でも臨床に供されている。最近FDAはDRVを初回治療薬として追認可しており、本邦でも first line drug として本年認可される見込みである。

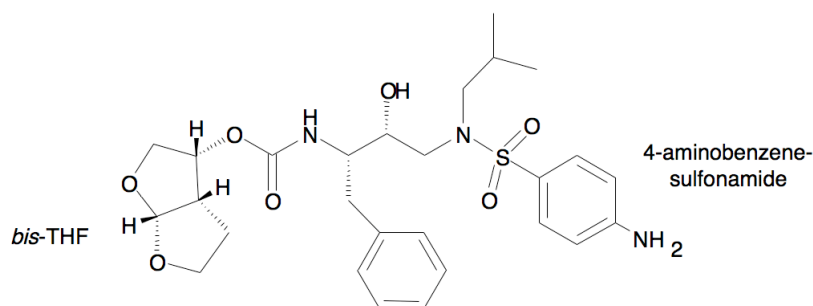


図 3. Darunavir の構造式

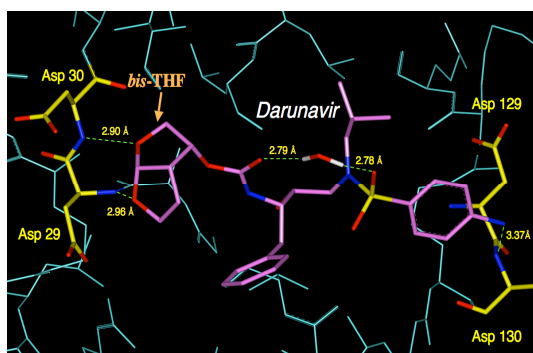


図 4. Darunavir とプロテアーゼの結合

プロテアーゼにDRVを結合させた状態を結晶解析で調べると、DRVの bis-THF という部分の2個の酸素原子 (赤で示す) がプロテアーゼの活性部位で重要な29番と30番のアミノ酸 (両方ともアスパラギン酸) の主鎖と極めて強固に水素結合をしているのが分かる。この強い水素結合が高い抗HIV活性發揮につながる。他のプロテアーゼ阻害剤 (PI) がアミノ酸の側鎖と結合するのと異なり、DRVはプロテアーゼ活性發揮に重要なアミノ酸の主鎖と結合するのでHIVが突然変異を起してアミノ酸を置換しても主鎖には変化が起りにくいでDRVのプロテアーゼへの結合が失われにくい。この特性は既存のPIに耐性を獲得した変異株に対する強い活性發揮につながり、またHIVの耐性獲得を著明に遅延させると考えられている。最近になってDRVは従来のプロテアーゼ阻害剤としての性格に加えてプロテアーゼの二量体化阻害能をも有している事が分かっている。

## 5. 侵入阻害剤

侵入阻害剤の殆どは細胞側の受容体・コンポーネントに結合して、ウイルスの侵入を阻害する。従ってこれらはRTIsやPIsと異なり、宿主 (細胞) 側の因子を標的としている点で耐性を獲得しにくく、既存の抗ウイルス剤が無効となった患者に対しても効果が期待できる。Maraviroc (MVC) は米国で最初に認可されたCCR5阻害剤で、広いスペク

トラムのHIVに対して活性を発揮する。MVCは日本でも既存の薬剤で治療効果が得られない患者を対象に昨年12月認可されたばかりである。最近ウシロドプシンの結晶解析データを基礎にしたCCR阻害剤とCCR5の相互作用の解明が進んでおり、新規のCCR5阻害剤のデザインが進められている。

#### 6. インテグラーゼ阻害剤

HIVは、遺伝情報をRNAからDNAへ逆転写、やがてプロウイルスDNAが生成されると次いでウイルス由来のインテグラーゼに媒介されたプロウイルスDNAの細胞DNAへの組み込みが起こる。インテグラーゼ阻害剤はこのプロウイルスDNAの宿主細胞への組み込みを阻害する。昨年本邦でも認可されたraltegravir (RAL)はそうしたインテグラーゼ阻害剤のfirst-in-class-drugである。RALは野生型および多剤耐性HIV変異株に対して強力な抗ウイルス活性を発揮、耐性株出現のために他の治療薬で効果が得られない患者に投与されている。

#### 7. 今後の抗HIV薬開発の展望

導入されるやHAARTは治療の実際に大きなインパクトを与えた。HAARTがHIV感染にもとづく病状の進行を抑え免疫能を保持・部分回復することでHIV感染者と発症者のquality of life (QOL)とHIV感染に関連した症状は著しく改善、余命は飛躍的に延長した。最近になって、米国のWalenskyらは米国においてHAARTがもたらしたHIV感染者の余命の延長年数を算出、化学療法によって周産期HIV感染が防止された新生児の余命を加えると、その数は300万年に及んだとしている。2007年に報告されたデンマークのコホート調査では、25歳で感染した場合、HAART開始前(1995-1996年)は7.6年であった平均余命が、最近(2000-2005年)では32.5年にまで延びている。HCV陰性患者に限ってみれば平均余命は38.9年となっている。

HIV感染症に対する治療は今後も一層の進化を遂げる。開発のパイプラインにある新しい抗HIV薬は、まだこれから登場すると思われる更に強力に更に高い臨床効果をもたらす薬物群からするとほんの一部に過ぎない。しかし、将来に亘っていかなる抗HIV剤でも、一旦感染したHIVを感染者の体内から全て取り除くことはできない。HIV感染細胞は体内の全ての臓器に散在しており、仮に体内でのHIVの再感染と増殖を完全に抑制したとしても(まず不可能であろう)HIV感染細胞は60年あるいはそれ以上の長きに亘って存続すると報告されてから既に久しい。ある種の識者がHIV感染者の体内からのウイルス「根絶」のプランについて饒舌を弄しようとも、一旦細胞の遺伝子に組み込まれたウイルスの遺伝子を取り除く事は我々が考え得るサイエンスの限界を超えている。HIVが発見された翌年の1984年、米国のDepartment of Health and Human Sciencesの長官がHIVに対するワクチンの開発は10年以内と豪語したが、今もAIDSワクチン開発の長いトンネルには確かな光明は一筋も見えない。新規の感染者を出さないという予防と啓発こそが我々の社会にこれまでもまして肝要であることが強調され過ぎることはない。