治療薬シリーズ(17) 抗ウイルス薬①

抗ウイルス薬の基礎ー抗HIV薬(エイズ治療薬)ー

田中 英夫, 長尾 香織, 池田 了

要約:ここ 20 年の抗 HIV 薬の開発は目覚しく、現在 20 種を超える薬剤が上市されている。治療に使用されている逆転写酵素阻害薬、プロテアーゼ阻害薬に加え、新規作用機序を持つ薬剤も開発段階にあり、今後さらに治療の選択肢が増えることが期待される。しかし、薬剤耐性ウイルスの出現、長期服用に伴う副作用、HIV 感染症の根本治療の困難さなど課題は残されている。

1. はじめに

HIV (Human immunodeficiency virus) はエイズ (AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome) の原因ウイルスであり、2006 年時点において全世界で約 4,000 万人の感染者がいると報告されている(1)。抗 HIV 薬として逆転写酵素阻害薬とプロテアーゼ阻害薬が開発され、これらの薬剤を用いた多剤併用療法 (HAART: Highly active antiretroviral therapy) の導入により、今日ではエイズは必ずしも死の病ではなくなっている。しかし、薬剤耐性ウイルスの出現により既存の薬剤が効かない患者も存在する。このような患者の治療のために、既存の薬剤と異なる作用機序を持つ薬剤が必要である。本稿では、現在使用されている抗 HIV 薬、開発中の新規作用機序を持つ抗 HIV 薬、お

よび HIV 治療薬の課題について概説する。

2. HIV の生活環と抗 HIV 薬の作用点

HIV は一本鎖 RNA をゲノムとして持つレトロウイルスである。そのゲノムには構造タンパク質である Env (gp120, gp41) および Gag (マトリックス: MA, キャプシド: CA, ヌクレオキャプシド: NC, p6, p2, p1), 酵素タンパク質である Pol (プロテアーゼ: PR, 逆転写酵素: RT, インテグラーゼ), それぞれ独自の機能を持つ Tat, Rev, Vpr, Vpu, Vif, Nef などのタンパク質がコードされている (図 1)。Env, Gag, および Pol 領域のタンパク質はポリプロテインとして発現されるが、Env は宿主由来のプロテアーゼにより、Gag, Pol は HIV 自身の持つプロテアーゼにより、それぞれプロセッシングを受けて機能タンパク質となる。

HIV は CD4 陽性 T リンパ球、単球 / マクロファージ等に感染し、これらを破壊することで免疫不全を進行させエイズの発症を起こす。エイズは HIV 感染症の末期にみられる種々の日和見感染症を起こした状態であり、HIV の増殖を抑制することがエイズ発症の抑制につながる。HIV の生活環は、1) HIV が宿主細胞に侵入する過程、2) 逆転写反応により生成されたウイルス DNA が宿主染色体へ組み込まれる過程、3)

図1 HIVの遺伝子構造

キーワード: 抗 HIV 薬, HAART, 薬剤耐性

日本たばこ産業(株) 医薬総合研究所 (〒569-1125 高槻市紫町 1-1)

e-mail: satoru.ikeda@ims.jti.co.jp 原稿受領日: 2007 年 5 月 8 日, 依頼原稿

Title: Basis of antiviral agents: anti-HIV agents (anti-AIDS agents) Author: Hideo Tanaka, Kaori Nagao, Satoru Ikeda

子孫ウイルスが増殖する過程に大きく分けることができる(図2)。これらの各過程が抗 HIV 薬の作用点となりうる。

1) HIV が宿主細胞に侵入する過程

HIV は, ウイルス膜上に存在する gp120 と gp41 を介して細胞内へ侵入する(図3)。gp120 は宿主細胞上の受容体である CD4 に結合した後に, コレセプターであるケモカインレセプター (CCR5, CXCR4 等) と結合する。その後, gp41 の N 末端が宿主細胞膜に入り, gp41 の構造変化によりウイルス膜と宿主細胞膜が融合 (fusion) する。これらの侵入過程の各ステップ (gp120 と CD4 の結合, gp120 と CCR5 もしくは CXCR4 との結合, gp41 の構造変化) は, それぞれ抗 HIV 薬の作用点となりうる。

2) 逆転写反応により生成されたウイルス DNA が宿主染色体へ組み込まれる過程

HIV の細胞内への侵入後, 逆転写酵素により一本鎖 RNA ゲノムを鋳型として 2 本鎖 DNA が合成される。2 本鎖 DNA は核内に移行した後, インテグラーゼにより細胞の染色体に組み込まれる。この 2 つの酵素は, 宿主には存在しない HIV 自身が持つ酵素であるため,

抗 HIV 薬の重要な標的分子となっている。宿主細胞の染色体に組み込まれたウイルス DNA (プロウイルス) は, 細胞が生存する限り存在し続ける。

3) 子孫ウイルスが増殖する過程

宿主細胞の染色体に組み込まれたプロウイルスから mRNA および HIV ゲノム RNA の転写が起こる。翻訳された HIV タンパク質はゲノム RNA とともに集合して宿主細胞膜上からウイルス粒子として出芽する。ここで HIV のプロテアーゼによる Gag, Pol のプロセッシングが起こるが, この過程は感染性を持つウイルスの生成に必須であるため抗 HIV 薬の重要な作用点である。

3. 治療に用いられている抗 HIV 薬

国内で治療に用いられている抗 HIV 薬は標的分子とその作用機序により, 1) 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitor), 2) 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI: Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor), 3) プロテアーゼ阻害薬 (PI: Protease inhibitor) の 3 つのクラスに分類される(表1)。これらの薬剤は単独で使用する

図2 HIV の生活環と抗 HIV 薬の作用点

図3 HIV の宿主細胞への侵入過程

表1 現在利用可能な抗 HIV 薬

作用機序	一般名 (略号)	商品名	日本での販売開始年月
核酸系 逆転写酵素阻害薬 (NRTI)	ジドブジン (AZT or ZDV)	レトロビル	1987 年 11 月
	ジダノシン (ddI)	ヴァイデックス ヴァイデックス EC	1992 年 7 月 2001 年 3 月
	ザルシタビン (ddC)	ハイビット	1996 年 4 月
	ラミブジン (3TC)	エビビル	1997 年 2 月
	サニルブジン (d4T)	ゼリット	1997 年 7 月
	アバカビル (ABC)	ザイアジェン	1999 年 9 月
	テノホビル (TDF)	ビリアード	2004 年 4 月
	エムトリシタビン (FTC)	エムトリバ	2005 年 4 月
	AZT/3TC 合剤	コンビビル	1999 年 6 月
	ABC/3TC 合剤	エブジコム	2005 年 1 月
	TDF/FTC 合剤	ツルバダ	2005 年 4 月
	ABC/AZT/3TC 合剤	Trizivir	日本では未承認
非核酸系 逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)	ネビラピン (NVP)	ピラミューン	1998 年 12 月
	エファビレンツ (EFV)	ストックリン	1999 年 9 月
	デラビルジン (DLV)	レスクリプター	2000 年 5 月
NRTI + NNRTI	EFV/FTC/TDF 合剤	Atripla	日本では未承認
プロテアーゼ阻害薬 (PI)	インジナビル (IDV)	クリキシバン	1997 年 4 月
	サキナビル (SQV)	インビラーゼ (hardgel) フォートベイス (softgel)	1997 年 9 月 2000 年 5 月
	ネルフィナビル (NFV)	ビラセプト	1998 年 3 月
	リトナビル (RTV)	ノービア	1998 年 12 月
	アンブレナビル (APV)	ブローゼ	1999 年 10 月
	ロビナビル・リトナビル 配合剤 (LPV/RTV)	カレトラ	2000 年 12 月
	アタザナビル (ATV)	レイアタツ	2004 年 1 月
	ホスアンブレナビル (FPV)	レクシヴァ	2005 年 1 月
	Tipranavir (TPV)	Aptivus	日本では未承認
	Darunavir (DRV)	Prezista	日本では未承認
融合阻害薬	Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon	日本では未承認

耐性ウイルスが出現しやすいため、併用療法で用いられている。NRTI 2 剤 + NNRTI あるいは PI 1 剤の 3 剤併用療法が初回治療における基本推奨処方となっている。また、国内では認可されていないが、欧米ですでに使用されている薬剤として、4) 融合阻害薬 (Fusion inhibitor) がある。

1) 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

抗 HIV 薬の歴史は 1987 年に承認された AZT に始まったが、今日においても NRTI は HAART で中心的な役割を果たす薬剤である。国内でジドブジン (AZT)、ジダノシン (ddI)、ザルシタビン (ddC)、ラミブジン (3TC)、サニルブジン (d4T)、アバカビル (ABC)、テノホビル (TDF)、エムトリシタビン (FTC) の 8 種類が認可されている。核酸アナログである NRTI は細胞内でリン酸化された後、逆転写酵素の基質である dNTP と競合して新生ウイルス DNA 鎖に取り込まれる。NRTI は 3'-OH を欠いているため chain-terminator

として働き、ウイルス DNA の伸長反応を停止させる。

2) 非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI)

NNRTI は NRTI と異なり、逆転写酵素の活性部位近傍の疎水性ポケットに結合して酵素活性を阻害する。国内でもネビラピン (NVP)、エファビレンツ (EFV)、デラビルジン (DLV) の 3 種類が認可されている。逆転写酵素中のアミノ酸 1 カ所のみの変異によって HIV は NNRTI 耐性となるが、HAART においては NRTI と併用することによって優れた治療効果を発揮する。既存の NNRTI は共通の薬剤耐性プロファイル (交差耐性) を示すが、現在開発中の Etravirine/TMC125 (Tibotec: Phase III) は EFV 耐性ウイルスにも有効なことが報告されており (2)、第二世代の NNRTI として期待されている。

3) プロテアーゼ阻害薬 (PI)

PI は HIV プロテアーゼの活性部位に結合し、プロテアーゼ活性を阻害する。これまでに国内ではインジ

ナビル (IDV), サキナビル (SQV), ネルフィナビル (NFV), リトナビル (RTV), アンプレナビル (APV), ロピナビル (LPV), アタザナビル (ATV), ホスアンプレナビル (FPV) の 8 種類が認可されている。Tipranavir (TPV) と Darunavir/TMC114 (DRV) は欧米では認可されているが, 国内では未承認である。PI は血中半減期が短いものが多いが, CYP3A 阻害効果の強い RTV を少量併用することで血中濃度を維持することができる。これを RTV ブーストと呼び, PI の標準的処方となっている。PI においても薬剤間での交差耐性がみられるが, DRV は既存 PI 耐性ウイルスに対しても効果を有する可能性があることが報告されている (3)。

4) 融合阻害薬

ウイルス膜と細胞膜の融合を阻害する薬剤であり, Enfuvirtide (T-20) が欧米で認可されている。ウイルス膜上で gp41 は 3 量体として存在するが, 膜外ドメインの HR1, HR2 領域が α -ヘリックス構造をとりながら会合して 6 ヘリックスバンドルを形成して膜融合を引き起こす (図 3)。T-20 は gp41 の HR2 部分の配列からなるペプチド (36 アミノ酸) であり, HR1 部分に結合することによって 6 ヘリックスバンドルの形成を阻害する (4)。T-20 はペプチド製剤であるため, 皮下注射製剤 (1 日 2 回投与) として用いられている。

4. 新規作用機序を持つ開発中の抗 HIV 薬

薬剤耐性ウイルスが出現した場合, 異なる耐性プロファイルを持つ薬剤への切替えが必要となる。現在使用されている薬剤では同一クラスの薬剤間で交差耐性を示すことが多いため, 既存薬と異なる新規作用機序を持つ薬剤が求められている。現在開発中の次世代抗 HIV 薬として, インテグラーゼ阻害薬, CCR5 阻害薬, ウイルス粒子成熟阻害薬がある。これらは臨床試験での有効性も証明されており, 早期の実用化が期待されている。

1) インテグラーゼ阻害薬

HIV は複製に必須な酵素として, 逆転写酵素, プロテアーゼ, およびインテグラーゼを持つが, 前 2 者に対する阻害薬の開発に比較してインテグラーゼ阻害薬の開発は遅れていた。しかし, 現在臨床試験が行われている 2 つのインテグラーゼ阻害薬は優れた治療効果を示しており, 将来的に NRTI, NNRTI, PI に次ぐ HAART の重要な構成要素になることが期待されている。これらのインテグラーゼ阻害薬は, ウイルス DNA の宿主細胞染色体への組み込みに必要なインテグラーゼの strand transfer 活性を阻害する。開発が先

行している Raltegravir/MK-0518 (Merck : phase III) は, Phase I 試験における単剤 1 日 2 回 10 日間の服用で血中 HIV RNA 量を約 2 log copies/ml 減少させたことが報告されている (5)。また, NRTI, NNRTI,あるいは PI に対する耐性ウイルスを持つ患者にも効果があることが示されている (6)。Elvitegravir/GS-9137/JTK-303 (Gilead/JT : phase II) は RTV ブーストで血中濃度を維持させることにより, 1 日 1 回での服用が可能である。Phase I 試験では, 1 日 1 回 10 日間の服用で血中 HIV RNA 量を約 2 log copies/ml 減少させたことが報告されている (7)。

2) CCR5 阻害薬

HIV は, 結合するコレセプターの種類によって, CCR5 指向性ウイルスと CXCR4 指向性ウイルスとに分類される (両方使用するタイプも存在する)。HIV 感染初期段階では CCR5 指向性ウイルスが主に存在しているが, 感染の進行とともに CXCR4 指向性ウイルスの割合が増加する。CCR5 遺伝子中に欠失変異を持つ人は HIV に感染しにくいことが報告されており, CCR5 阻害薬の開発は CXCR4 阻害薬に先立って進められてきた。Maraviroc (Pfizer : phase III 終了) は最も開発が先行している CCR5 阻害薬であり (8), 現在米国での承認申請段階にある。CCR5 阻害薬は他の抗 HIV 薬と異なり, ウイルスのタンパク質ではなく宿主のタンパク質である CCR5 に作用して, gp120 の結合を阻害するアンタゴニストとして働く。

3) ウイルス粒子成熟阻害薬

HIV 複製の最後期段階であるウイルス粒子成熟過程を阻害する薬剤であり, 現在開発中の Bevirimat/PA-457 (Panacos : Phase II) は臨床試験で有効性が確認されている (9)。その作用機序はプロテアーゼによる Gag プロセッシングの最終過程 (p25 から CA + p2 への切断) の阻害であるが, PI とは異なり, 基質である Gag に結合することによって切断阻害活性を示すことが報告されている (10)。

5. 抗 HIV 薬の課題

HAART の導入によりエイズの発症は抑制可能となったが, 現状の抗 HIV 薬による治療のみでは HIV の完全な除去は不可能であることがわかってきている。HIV はプロウイルスとして細胞に存在し続けるため, ウイルスの供給源となる感染細胞が全て消滅しない限り HIV 感染症の完治には至らない。血中ウイルス量が検出限界以下に抑えられている患者でも服薬を中止すればウイルス増殖が再燃してしまうため, 抗 HIV 薬を飲み続けなければならない。長期間にわたり薬剤

を服用するため、耐性変異が蓄積して多剤耐性となる可能性がある。さらに、今日では薬剤耐性変異を持つウイルスに初感染する患者も増えている。したがって、既存薬に対する耐性ウイルスに効果を持つ新規薬剤の開発は今後必要とされるであろう。また、本稿では触れなかったが、耐性の克服と同様に、長期服用に伴う副作用を軽減することも抗 HIV 薬の重要な課題である。

一方、治療の有効性を高めるためにはアドヒアランス (adherence) の維持も重要であり、患者の負担を減らすためにも服薬のしやすさが求められる。アドヒアランスが不十分であると耐性の出現を招きやすく、治療効果を制限してしまう可能性がある。初期の HAART では大量で複雑かつ多数回の服用が必要であったが、今日では 1 日 1 回の服用が可能な薬剤が増え、欧米では 1 日 1 回 1 錠の合剤 Atripla (EFV+TDF+FTC) がすでに使用されている。

6. おわりに

すでに使用されている薬剤および開発の後期段階にある薬剤を紹介したが、これ以外にも新規作用機序を持つ薬剤の開発が活発に行われており、近い将来にはさらに治療薬の選択肢が増えることが期待される。

文 献

- 1) UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update. 2006
- 2) Gazzard BG, et al. AIDS. 2003;17:49-54.
- 3) Katlama C, et al. AIDS. 2007;21:395-402.
- 4) Matthews T, et al. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(3):215-225.
- 5) Markowitz M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43(5):509-515.
- 6) Grinsztejn B, et al. 13th Conf Retroviruses Opportunistic Infect, Denver, Feb 2006, Abst 159LB.
- 7) DeJesus E, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2006;43(1):1-5.
- 8) Fatkenheuer G, et al. Nat Med. 2005;11(11):1170-1172.
- 9) Beatty G, et al. 45th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Washington DC, Dec 2005, Abst H-416d.
- 10) Li F, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(23):13555-13560.