

Pathophysiology of HIV-1 infection and development of antiviral therapy

HIV-1 感染症の病理病態解析と その治療法の開発

プロジェクトリーダー 満 屋 裕 明

熊本大学 医学部 教授



図 1

感染性のある HIV (AIDS の原因ウイルス) を使った実験は安全キャビネットの中で行ないます。安全キャビネットの中にはフィルターを通して無菌となった清浄な空気が流れており、実験で使う培養細胞などが細菌・カビなどによって汚染するのを防ぐとともに、実験中にキャビネット内で発生する可能性のある HIV を含んだエアロゾルを完全に捕捉して、実験者と外界を感染事故から守ります。

1. 研究の目的

この数年の間に、HIV-1 感染症 (AIDS) についての研究は大きく進みました。どのようにしてこのウイルス (HIV) が私たちの体にとって大切な免疫細胞に入り込むか、どれくらい活発にウイルスや細胞が増殖しているかなどいろいろなことが判ってきました。それと同時に、治療の分野でも目覚ましい進歩が見られました。これまであったウイルスの酵素である逆転写酵素の阻害剤に、新しく開発されたプロテアーゼ阻害剤を加えた多剤併用療法が用いられるようになって、AIDS の発症が抑えられるようになり、また発症した人でも進行を防ぎ、かつ病状が軽快するようになり、それとともに、AIDS による死亡も激減しました。かつて「死の病」と考えられていた AIDS は「治療可能な慢性感染性疾患」といわれる程になったのです。しかしまだまだ、この恐るべきウイルスにはいくつかの解かなければならない謎があります。治療についても、その効果は十分とはいえません。困った副作用があるうえに飲みにくいなど、多くの欠点があるのです。更に HIV が薬剤耐性を獲得して治療に抵抗し、その臨床効果が失われるという重大な問題も出てきました。

このような難しい問題に対して、基礎生物学と医学は現在と近未来の知識・技術を総動員してあたっています。AIDS のみならず、O157 感染症、エボラ熱の発生など地球レベルで新しい (そして古くからあった結核も含めた) 感染症、新興感染症の発生が大きな問題となっています。AIDS に対する緊急なそして集学的な基礎生物学と医学の対応はそのような他の感染症・難治性疾患への対応のための指針となっていくはずです。

2. 研究の内容

HIV がどのようなメカニズムで感染を起こすかについての基礎研究

私たちの大切な免疫の働きを担っている細胞で最も重要な細胞の一つがCD4陽性細胞なのですが、HIVはこのCD4陽性細胞に感染・破壊します。そのためにCD4陽性細胞の数が減っていった、免疫の力が損なわれ、免疫不全状態が引き起こされると、やがてAIDSが発症して、細菌・カビ・原虫など普段はかからないような感染を起こすようになり、癌が多く発生したりするようになります。HIVの感染には最近になって細胞表面上のCD4分子に加えてケモカインレセプターが関与していることが明らかになりました。ケモカイン分子はこのケモカインレセプターと結合して、ケモカインレセプターを隠してしまいますので、HIVの感染を阻止できます。私たちはこれまでにケモカインの一つであるLD78/MIP-1 α を同定してきましたが、実はこれが大きな遺伝子群からなっており、大きく分けるとA群とB群に分かれることがわかりました。さらに調べると、A群とB群のケモカインは抗ウイルス活性の強さが違っており、また症状の進行の早い人と遅い人でA群とB群の量に差があることも判明してきています。このようなケモカインの組み替え体を作って、どの部分がHIVの感染の阻止に重要であるかを解析しているところですが、そうしたなかからケモカインのHIV感染症での役割を明らかにして、新しい治療法が見出されてくるかもしれません。

薬剤耐性 HIV 変異株に対応できる新しい抗ウイルス剤の開発

既に述べたようにAIDSに対する多剤併用療法が日本でも頻用されるようになって、AIDSの発症が抑えられるようになり、また発症した人でも進行を止めて、かつ病状が軽快・社会復帰が可能となり、それとともに、AIDSによる死亡も激減してきています。しかし、まだまだこの多剤併用療法にはいくつかの難しい問題があります。やっかいな色々な副作用が起こりますし、また服用法が複雑で、しかも大量にのまないといけませんし、コンプライアンスが不良となりやすい（のんだりのまなかったりすること）などの欠点があるのです。そのうえに、実際の治療で、どの薬の組み合わせが最も適切か、多剤併用療法を感染のどの時期に開始したら最大の効果が得られるか、などはまだはっきりとわかっていないという現状なのです。さらに困ったことに、HIVは複製する際に不断に自分自身に突然変異を起こして自分のアミノ酸の置換を起こすという性格がありますから、結果的にHIVは抗ウイルス剤を巧みに排除するようになるのです。薬に抵抗するウイルス、つまり薬剤耐性HIV変異株が出現してくるのです。そのために、欧米では既に、報告によれば60-70%もの人たちが多剤併用療法が無効になってしまっていますし、日本でもそのような例が増加してきているようです。この研究領域ではまず国内で抗ウイルス治療、多剤併用療法を受けているわが国のHIV-1感染症例で耐性発現がどのような状態にあるかを地域・治療期間・病状ごとに分析して、問題があるとすればどこにあるかを明らかにして、最も有効な併用療法を確立するよう努めます。それと同時に、HIVが耐性を発現しにくい薬剤や、また発現しても他薬剤との交差耐性を有しないような新規の逆転写酵素阻害剤・プロテアーゼ阻害剤の開発をX線結晶解析などを用いたデザインを通じて進め、臨床応用への道を開きます。他のメカニズムでHIVの増殖を抑えるような薬剤についても研究を進めます。既に薬剤耐性HIV変異株にも強力な効果を発揮するような薬剤を数種類確認しています。このような薬剤耐性HIV変異株に対応する薬剤が開発されていけば、HIV感染症とAIDSのコントロールははもっともっと容易になって行くでしょう。

3. 研究の体制等

期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：感染のメカニズム解明担当が3名、耐性HIV変異株の解析担当が3名、新しい薬剤の開発担当が3名、合計9名がコアメンバーとなって、国内・国外の研究者との盛んな情報の交換・共同研究を通して研究を進めています。

実施場所：熊本大学医学部免疫病態学講座・内科学第二講座

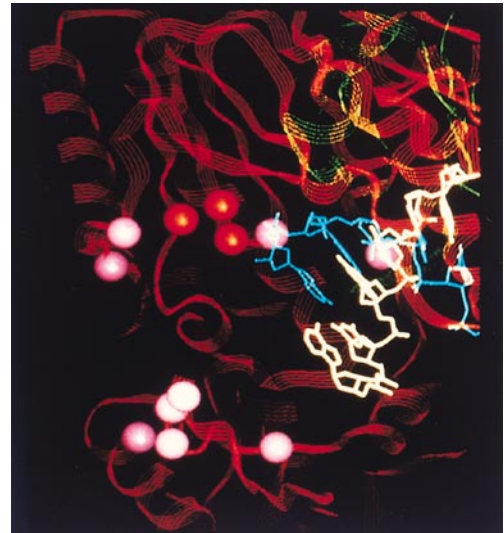


図2：逆転写酵素阻害剤に対する耐性を起こす突然変異（アミノ酸の置換）。逆転写酵素の活性中心部位周辺の構造を示します。このような立体構造は最近急速に進んだX線結晶解析法によって明らかになってきました。鋳型（白で示す）は伸長しつつあるウイルスDNA（青）とワトソン-クリックの2重らせん構造を形成しています。耐性に関連したアミノ酸置換（ピンク）が鋳型・ウイルスDNAの走行する両側に散在しているのがわかります。



図3：HIVのプロテアーゼ（蛋白分解酵素）はプロテアーゼ阻害剤と一旦結合するとそのままとなって、本来の酵素としての機能を失います。プロテアーゼはリボンと矢印でその構造が示されており、その中にプロテアーゼ阻害剤（複数の球体の集合で表わされている）が結合しています。プロテアーゼが機能を失うと、ウイルスは感染性を失って、結果的に増殖できなくなります。

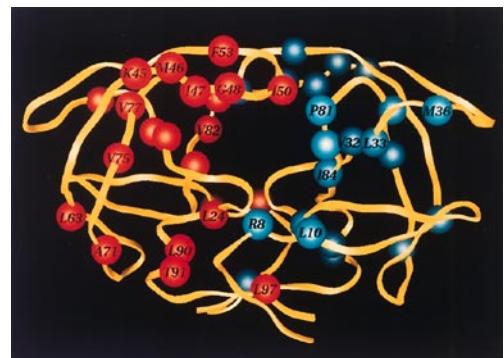


図4：プロテアーゼ阻害剤に対する耐性に関連して起きるアミノ酸置換部位。プロテアーゼはかなりフレキシブルで、99個の構成アミノ酸のうち50%以上のアミノ酸の場所に突然変異を起こして、プロテアーゼ阻害剤との結合から免れるようになります。番号は置換を起こし得るプロテアーゼを構成するアミノ酸の場所を示しています。