

HIV-1の薬剤耐性獲得メカニズムの解明と 治療薬開発への応用

教授 青木 学
Manabu Aoki

現在の研究テーマと内容

ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）は、後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因となる病原体であり、20世紀初頭のアフリカで、チンパンジーに免疫不全を起こすSIVcpzがヒトに感染したのがその起源とされる。1981年に米国で最初のAIDS症例が報告されて以来、約40年間で4,230万人がAIDSにより死亡し、2023年末時点で、世界に3,990万人がHIV-1と共に生きてしていると推定されている。かつて「死の病」と恐れられたHIV-1感染症も、効果が高い治療薬が次々に開発され、また治療法の進歩（多剤併用療法）も相まり、今や制御可能な慢性感染症へと位置付けられるようになりました。しかし一方で、HIV-1は容易に変異を繰り返し、治療薬に対して耐性を獲得することが治療の大きな障壁となっている。驚くべきことに、HIV-1はこれまでに開発された29種の薬剤（合剤を除く）全てに耐性を獲得しうるが、その耐性獲得のメカニズムには未解明な部分が多く残されている。私の研究では、HIV-1の薬剤耐性発現メカニズムの解明に焦点を当てると共に、耐性が発現し難い薬剤の開発や、新規薬剤の開発に繋がる新たなターゲットの探索に取り組んでいます。

これまでの研究成果と今後の展開

HIV-1プロテアーゼ（PR）は99個のアミノ酸から成り、ホモダイマーを形成し（図1）、酵素活性を発揮する。PRはウイルスの成熟に重要であり、PRの酵素活性を阻害することでウイルスは細胞への感染性を喪失することから、抗HIV-1薬開発の主要な標的であり、これまでに9剤のプロテアーゼ阻害剤（PI）が米国FDAに認可されている。重要なことは、最も新しいPIであるdarunavir（DRV）に対して薬剤耐性を獲得したHIV-1の存在が知られており、そのような高度耐性HIV-1変異体にも有効なPIの開発は喫緊の課題である。開発中のPIであるGRL-142は、Crown-THF, bis-Fluoro-benzyl, Cyclopropyl-amino- benzothiazoleを持つユニークな構造であり（図2）、HIV-1野生株に対する試験管内での抗HIV-1活性がDRVと比較し100倍高い（IC₅₀: DRV=2.8 nM, GRL-142=0.017 nM）。更にGRL-142は、DRVが1,000倍以上活性を低下させるDRV耐性HIV-1変異体のHIVDRVPRP51に対するIC₅₀値が1.2 nMであり、DRVの野生株に対する抗HIV-1活性（IC₅₀=2.8 nM）よりも高い活性を維持する（Aoki M, et al., eLife, 2017, e28020）。

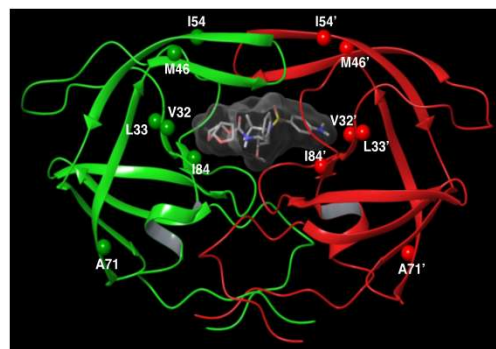


図1. HIV-1プロテアーゼの構造
HIV-1プロテアーゼは、ホモダイマーを形成し（それぞれのモノマーを緑と赤のribbonで示した）、一つの酵素活性部を形成する[中央の酵素活性部にDRV（stick）が結合している]。V32, L33, M46, I54, A71, I84（それぞれの位置を球で示した）にはDRV耐性関連変異が出現しやすい。

これまでの研究成果と今後の展開（つづき）

	IC ₅₀ *, nM (fold-change**)	
	DRV	GRL-142
HIV _{NL4-3}	2.8	0.017
HIV _{DRV^RP20}	36 (13)	0.00041
HIV _{DRV^RP30}	222 (80)	0.0018
HIV _{DRV^RP51}	2,800 (1,022)	1.2
HIV _{KGD}	410 (146)	0.00013

*IC₅₀ is the concentration of an inhibitor required to inhibit HIV-1 replication by 50%.

**Numbers in parentheses represent fold changes in IC₅₀s for each HIV-1 variant compared to the IC₅₀ for wild-type HIV_{NL4-3}.

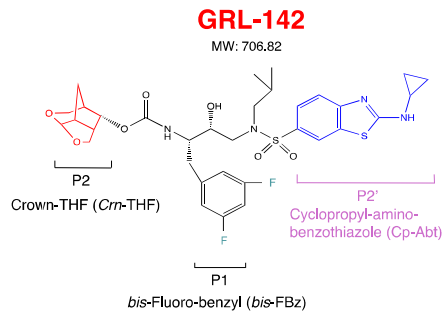


図2. GRL-142の構造と抗HIV-1活性

GRL-142 は P2 に Crown-THF, P1 に bis-Fluoro-benzyl, P2' に Cyclopropyl-amino-benzothiazole を有し、野生株HIV-1だけではなく種々のDRV耐性HIV-1変異体にも高い活性を示す。

臨床での治療は、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、インテグラーゼ阻害剤（INSTI）、PIの4種の薬剤を種々に組み合わせた多剤併用療法が行われている。GRL-142は、これら4種類の薬剤に対して耐性を獲得した多剤耐性HIV-1変異体HIVKGDにも高い活性を発揮する（図2）。このHIVKGDに対する抗HIV-1活性は、GRL-142がPRだけではなく、INSTI耐性を獲得したインテグラーゼ（IN）にも結合し（図3）、ウイルスcDNAの核移行を阻害することであることが分かった（Aoki M, et al., Science Advances, 2023, eadg2955）。

これまでの研究により、(1)GRL-142がHIV-1の2つのウイルスタンパク質、PRとINの機能を阻害することを見出した。これらの標的タンパク質により特異的に結合するよう化合物をデザイン・最適化することで、抗HIV-1活性のさらなる強化が期待される。これにより、現在の標準治療である複数薬剤による併用療法に代わり、単剤による治療が可能になる可能性がある。(2)ウイルスcDNAの核移行を阻害するという、新たなHIV感染・増殖の阻止メカニズムを明らかにした。これにより、HIV-1が細胞内に侵入した後、どのようにして核内へ移行するかという未解決の問題 - ウイルスカプシド（CA）を介したプロセスvs細胞質内で逆転写により生じたウイルスcDNAがINなどとpre-integration complexを形成して核移行する - その解明に取り組みたい。(3)近年、治療に広く用いられているINSTIsや、First-in-classとして2023年本邦でも承認されているCA阻害剤に対するHIV-1の耐性獲得メカニズムの解明に取り組みたいと考えている。

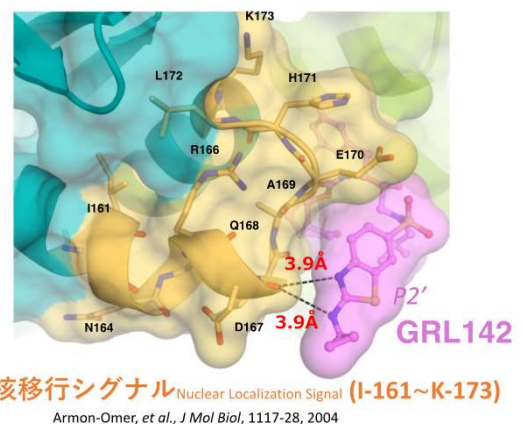


図3. GRL-142はIN catalytic core domainの dimer interfaceに結合する
GRL-142のP1とP2はdimer interfaceの内部に、P2' の cyclopropyl-amino-benzothiazole は、D167の主鎖と結合する。I161からK173（黄色で示す）は、INの核移行シグナルとして報告されていると結合する。

大学院を目指すみなさんへメッセージ

世界中の誰もまだ知らない事実を、自らの実験で発見し、最初に知ることができる —それが研究の醍醐味であり、研究者だけが手にできる特権です。その発見を、ぜひ世界に向けて発信しましょう。好奇心とやる気があれば、大丈夫！研究を通して育まれる“研究マインド”は、AIにも負けません、きっと将来役に立つはずです。