

## 学会印象記

## 第 21 回日本エイズ学会印象記

増 田 貴 夫

Takao MASUDA

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科免疫治療学分野

日本エイズ学会学術集会・総会は臨床、基礎医学研究に加え、社会、教育学といった様々な分野からの演題を募り、エイズという病を多角的な視点からとらえることを特徴としている。私のような分子レベルの事象のみにとらわれがちな基礎研究に携わるものにも、自らの研究の社会的意義について考えさせられる契機を与えてくれる貴重な学会でもある。今回で 21 回目を迎える本学会は 2007 年 11 月 28~30 日にかけて、広島大学の高田昇先生を会長とし、広島国際会議場で開催された。この会議場は原爆ドームという過去の惨事を紅葉した木々がやさしくつつむ平和記念公園の中にあった。



私自身は基礎医学研究に携わる関係上、参加するセッションはどうしても基礎研究が中心となってしまふ。本学会の基礎医学研究領域におけるトピックスは、特別講演の一つにも取り上げられた“インテグラーゼ阻害剤の開発”に関する Hazuda 博士（メルクリサーチ研究所）の発表であったことには誰も異論はないものと思う。Hazuda 博士らは、2000 年にサイエンス誌に世界初のインテグラーゼ阻害剤であるジケト酸を報告したグループでもある。今回発表のあった Raltegravir (MK-0518) は、ジケト酸との共通点として  $Mg^{2+}$  結合モチーフをもちインテグラーゼのストランドトランスファー活性を特異的に阻害する新規インテグラーゼ阻害剤である。Phase I-III 臨床試験の結果が各々詳細に発表された。なかでも、治療経験のある患者を対象とした phase III の臨床試験から 1 日 400 mg, 2 回投与で HAART 多剤耐性 HIV を保有する群にも有意なウイルス負荷の減少 (50-400 コピー/ml 以下) と CD4 陽性 T 細胞数の回復が確認された。また、心配されていた副作用も特筆すべきものもないとのことであった。会場内は、期待された以上の効果への驚嘆に包まれていた。口演終了後の、座長を務められていた東大医科研の岩本先生の第一声が“Wow!”であったことが全てを象徴していた。

抗ウイルス剤開発における重要課題は、薬剤耐性変異とその制御である。治験のなかで確認された Raltegravir 耐性のインテグラーゼ変異については、いずれも酵素活性中心近傍 (Q148, N155, Y143) での点変異であった。質疑応答のなかで、Raltegravir 耐性獲得のための点変異のフィットネスコストは高いようで、ウイルス複製能を相補するための 2 次変異が必要であるとお答えを戴いた。Raltegravir 耐性変異株の出現に対抗すべく第二世代の新規インテグラーゼ阻害剤も開発しているとのことであった。ただ、この第二世代のインテグラーゼ阻害剤も  $Mg^{2+}$  結合モチーフをもち、ストランドトランスファー活性阻害剤である点は Raltegravir と同類であるため、どの程度耐性変異に交差性があるかは今後の研究および治験結果を待たねばならない。日本の製薬企業 (JT, 塩野義) からインテグラーゼ阻害剤が独自に開発されており、インテグラーゼを標的とした新規抗 HIV 戦略の今後の展開が期待される。まがりな

りにも、長年インテグラーゼの研究に携わってきたいち研究者としての私は、少なからず興奮状態にあった。我々が現在、日々格闘している小さな研究からも第2、第3世代のインテグラーゼ阻害剤開発へと貢献する日がいずれ訪れるのではという希望すらいだかせていただいた。

米食品医薬品局 (FDA) は 2007 年 10 月 16 日、HIV 感染症の治療薬として **Raltegravir** の錠剤を承認したと発表した。これにより、HIV-1 がコードする 3 つのウイルス酵素すなわち、逆転写酵素、プロテアーゼ、そしてインテグラーゼの全てを標的とした阻害剤が出そろったことになる。加えて、近い将来、吸着侵入過程阻害剤など他の新規作用機序をもつ薬剤も次々と臨床現場に参入することになるであろう。国立国際医療センターの岡先生は「HAART 治療の最新知見」と題された、HAART 薬剤の組み合わせや、中断、投与のタイミングを含む HAART 治療法における推奨ガイドラインに関するセミナーの最後に、**Raltegravir** などの新規薬剤の登場により、これまでの推奨プロトコルの全てが見直されることになるかもしれないと述べた。START 試験と称される早期 HAART 治療の効果を評価するための治験が NIH を中心に計画されているとのことである。「hit HIV early and hard」治療戦略の是非に関して、副作用の少ない効果的な新規 HAART 治療が明確な答えを出してくれるものと期待される。

HIV の制御法としてはウイルス複製を直接制御するウイルス学的アプローチとワクチン開発をはじめとする免疫学的アプローチがある。基礎研究領域の話題として 2 つのシンポジウムについてふれさせて戴く。東大医科研の俣野先生がオーガナイズされた「HIV に対する宿主防御免疫機構：自然免疫から適応免疫まで」と題されたシンポジウムでは、国内外を代表する免疫学研究 4 つの演題が発表された。近畿大学の宮澤先生は HIV-1 暴露非感染者の遺伝的解析から、HIV-1 抗原刺激による末梢血単核球からの **INF- $\gamma$**  の産生を促進する活性化因子 (遺伝子) を同定し、試験管内における **CCR5** 指向性 HIV-1 複製の阻害効果を確認したとの報告が印象深く残った。この因子は、B 細胞分化にも関与する因子で、粘液中の **IgA** 産生とも関連しそうなことでもあり、HIV-1 暴露非感染の機構の解明にむけて今後の研究が期待される。また、熊本大学の滝口先生からは長期未発症者の **HLA** ハプロタイプ (**B\*5101**) により提示されるエピトープとその逃避変異に対する CTL 活性に関する研究結果を紹介して頂いた。長期未発症者で認められた変異株はウイルス増殖能の低下をともなう。加えて変異エピトープに対しても効果的に作用する CTL があらかじめ体内で存在し、かつ維持されていることが重要である。はたして長期未発症者で認められる **HLA** ハプロタイプ以外でもこうしたエピトープが存在しうるのであるのか？ そ

のような CTL を惹起できるのか？ ワクチン開発においての大きな問題を考えさせられる発表だった。

2 つ目は、京大ウイルス研の小柳義夫先生がオーガナイズされた「HIV 増殖とその制御分子」とそれぞれ題したシンポジウムで、HIV-1 複製を制御する宿主因子に関する 4 つの演題が発表され、私もそのなかの一人として発表させていただいた。大阪大学の塩田先生は、HIV-2 にはヒト **TRIM5 $\alpha$**  に感受性である株と非感受性である株が存在し、これら株間の比較解析から **TRIM5 $\alpha$**  に感受性を決定するキャプシド蛋白内のアミノ酸残基を同定し、計算力学的手法による構造解析結果とあわせて考察して頂いた。続いて、京都大学の高折先生は、Vif のプロテアゾーム分解に関与する E3 ライゲースとしての **MDM2** の同定と **APOBEC3G** が **Protein Kinase A** のリン酸化により抗ウイルス効果が促進するとの興味深い結果を発表して頂いた。私は、インテグラーゼと相互作用する宿主因子 **Gemin2** は、HIV-1 の逆転写過程をサポートするという研究結果を、最後に Emory 大学の Spearman 先生には、**gag** 蛋白の細胞内多量体形成とトラフィッキングを規定するウイルスおよび宿主因子に関する研究結果を紹介して頂いた。なかでも、**gag** 蛋白が細胞内のマイクロチューブの繊維に沿って移動する様子をムービーで紹介して頂き、見積もられた移動速度 (6-19 microns/sec) から dynein もしくは kinesin といった分子モーター蛋白の関与を示して頂いた。いずれの演題もウイルス蛋白と宿主因子との相互作用における最新の知見であり、ウイルス複製の様々な過程における宿主因子の関与を明確にして頂いた。これらのウイルス蛋白と相互作用する宿主因子の機構解析は、今後の抗ウイルス戦略法開発における基盤となるものと期待される。

最後に、長崎大学の有吉先生の「発展途上国における医療現場と分子レベルの医科学研究との架け橋」と題された教育講演をとり挙げさせて頂く。有吉先生は、アフリカおよびアジアの発展途上国の医療現場においてのいち医師として、同時に最先端基礎医学研究者としてもご活躍されておられる。有吉先生ご自身が「発展途上国における医療現場と分子レベルの医科学研究との架け橋」そのものであった。また、現地との協力体制のなかで得た貴重な研究結果から、HIV-2 といえども、HIV-1 と同様にウイルス量が AIDS 病体を規定している第一要因であり、それらを制御する CTL の重要性を強調された。一方、医療現場での問題点として、HAART 療法は持続的な患者数の増大をまねき、現場の医師達から多くの時間と労力をさらに奪う結果となり、ときとして診療の質の低化をも助長してしまう側面も合わせ持っているのだというご指摘もいただいた。今後さらに増大する新規 HIV 薬剤治療法の開発を、ただ手放しでよるこんでばかりもいられないのだ。

本学会のメインテーマのひとつに“情報の共有”が掲げられていた。“科学者の財産はすべてのヒトの財産だ（有吉先生の口演のなかでかつての恩師の言葉として紹介されたもので、スライドでは英語でしたが）”このフレーズが心に突き刺さった。論文未発表の **data** をそして **idea** を共有す

ることって限られた関係者内でなければ難しいことだ。同一領域内の研究者間での“架け橋”すら満足に架けられないのが現状なのかもしれない。現在の学術集会のありかたの本質を問う重要課題を提示していただいたと思う。