

第11回日本エイズ学会賞（シミック賞）受賞研究

新規抗 HIV-1 薬開発とその増殖抑制機序の解明

Development of Novel Anti-HIV-1 Agents and Studies on Their Mechanism of Inhibition

馬場 昌範

Masanori BABA

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター

Center for Chronic Viral Diseases, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University

The 11th Academy Honorarium Award of Japanese Society for AIDS Research (Cmic Award) was given to Dr. Masanori Baba, a professor of Kagoshima University, for his contribution to the discovery and development of novel anti-HIV-1 agents. These include 2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine (d4T), adefovir (currently used as an anti-hepatitis B virus agent), the nonnucleoside reverse (RT) transcriptase inhibitor emivirine, the small-molecule CCR5 antagonist cenicriviroc, and the nucleoside RT inhibitor 4'-ethynyl-d4T (Ed4T). Among them, d4T and adefovir have been clinically approved, and the other compounds have completed their phase IIb or III clinical trials. In addition, he has been investigating the mechanism of HIV-1 gene expression (transcription) from cDNA integrated in the host genome and found several compounds that selectively inhibit HIV-1 replication *in vitro*.

日本エイズ学会誌 17: 87-89, 2015

このたびは私に対し、栄誉ある第11回日本エイズ学会賞（シミック賞）を授与していただき、エイズ学会会員の皆様に心より感謝申し上げます。私が HIV-1 に関する研究を開始いたしましたのは、1986年にベルギーのルーバン・カトリック大学レガ医学研究所の Erik De Clercq 教授の研究室に留学したことがきっかけです。以来、今日に至るまで、約28年間にわたり HIV-1 に対する化学療法の基礎的研究を中心に仕事をいたしてまいりました。そこで、本稿ではそれらの内容をご紹介させていただきたいと思っております。

1. サニルブジン (d4T) と非核酸系逆転写酵素阻害薬 HEPT 誘導体の発見

私がベルギーに留学した時は、抗エイズ研究の分野では、米国 NIH の満屋裕明先生によってジドブジン (AZT) とジデオキシヌクレオシドの抗 HIV-1 活性が報告され、それを契機に世界中のウイルス研究者がこの分野に参入を始めていた頃であった。私もいろいろな新しい核酸誘導体について、抗 HIV-1 活性を調べていたところ、糖の部分に二重結合を有するチミジン誘導体 (図1, 後に d4T と名づけられる) に強い抗 HIV-1 効果を認めた。さっそく、特許を出願するとともに、論文として発表したが¹⁾、同じ頃に米

国のエール大学、わが国の山口大学のグループも同じ物質に抗 HIV-1 活性を見つけており、競争となった。結局、論文では一番乗りしたものの、特許ではエール大学のグループに先をこされてしまった。また、この頃にはテノホビル (TDF) のさきがけとなるアデホビル (図1, 後に抗 HBV 薬として開発) に、抗 HIV-1 効果を同定している²⁾。

時を同じくして、昭和大学薬学部の宮坂貞先生と田中博道先生によって合成された核酸誘導体の一部に選択的な抗 HIV-1 効果を認めた。私は化学名からこの物質を HEPT と名づけた。ちょうどその頃、HIV-2 に対する抗ウイルスアッセイ系を立ち上げたので、HEPT をテストしたところ、まったく効果がないので、たいへん驚いた記憶がある。結局、HEPT は後に非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) であることが分かった³⁾。その後、化学構造が最適化された HEPT 誘導体であるエミビリン (EMV, 図1) は第III相臨床試験まで進んだものの、開発に時間を要したため、より優れた活性を持つエファビレンツに先をこされてしまい、NNRTI としては世に出ることはなかった。

2. CCR5 阻害薬セニクリビロク (CVC) の開発

1989年に母校である福島県立医科大学へ戻り、細菌学講座の茂田士郎教授のもとで研究を続けた後、1994年に現在の鹿児島大学へ赴任した。1996年にケモカインレセプターである CCR5 と CXCR4 が HIV-1 感染のコレセプターであることが明らかになると、エイズ研究の分野は再

著者連絡先：馬場昌範 (〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター・抗ウイルス化学療法研究分野)

2015年3月6日受付

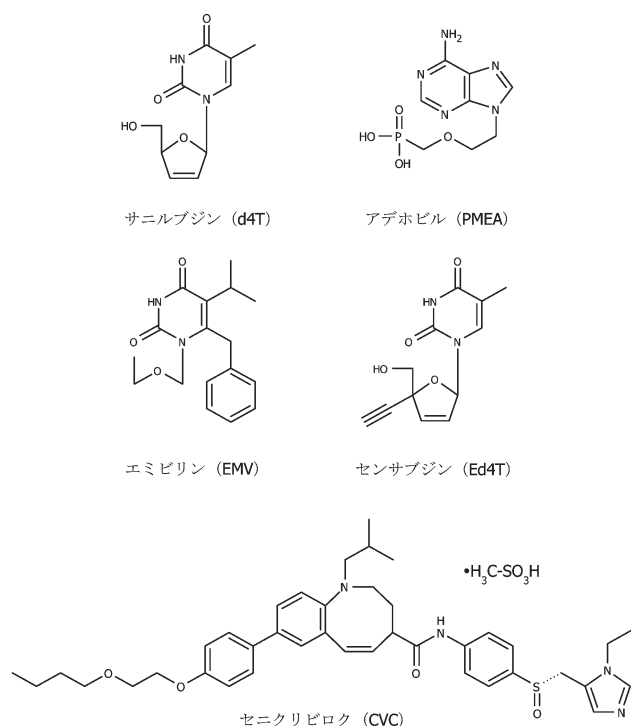


図 1 抗 HIV-1 活性を同定した主な化合物

サニルブジン (市販), アデホビル (抗 HBV 薬として市販), エミビリン (第 III 相臨床試験終了) は非核酸系逆転写酵素阻害薬, センサブジン (第 IIb 相臨床試験終了) は核酸系逆転写酵素阻害薬, セニクリビロク (第 IIb 相臨床試験終了) は CCR5 阻害薬である。

び活気づいた。当時の武田薬品工業は抗炎症薬および免疫作用薬の開発に注力しており, そのためにケモカイン阻害薬の研究を進めていた。そこで, 武田薬品工業と共同で CCR5 阻害薬の開発研究をスタートさせた。武田薬品工業が CCR5 のリガンドを用いて薬剤をスクリーニングし, 私のところまで丹念にそれらの抗 HIV-1 活性を調べていった。当然ながらウイルスは R5 HIV-1 を用いなければならず, また最初は細胞として末梢単核球 (PBMC) を用いていた。したがって, 後に CCR5 を人工的に発現させた T-cell line を用いるまでは, 非常にアッセイに苦労した覚えがある。それでも, 共同研究開始から約 2 年後の 1999 年には, 世界で最初の低分子 CCR5 阻害薬である TAK-779 を同定するに至った⁴⁾。

TAK-779 は経口吸収性がなかったので, 私たちは開発をあきらめ, さらに新たな薬剤の探索を続けた。その結果, TAK-779 の誘導体で経口吸収性のある CVC (TAK-652) (図 1) と, 化学構造がまったく異なる TBR-220 (TAK-220) の 2 薬剤の発見に成功した。CVC は CCR5 だけでなく, CCR2b に対しても強い阻害効果を持っているため抗炎症

効果もあり, 最近では non-alcoholic steatohepatitis (NASH) の治療薬として注目を浴びている。CVC は現在, 第 IIb 相臨床試験が終了し, 第 III 相臨床試験を計画中である。また, 筆者らは *in vitro* において CVC に対する薬剤耐性ウイルスの誘導に成功したが⁵⁾, 最近, このウイルスを用いて, 熊本大学の松下修三先生と桑田岳夫先生が, CVC 耐性 HIV-1 が gp120 の V3 を標的とする中和抗体に対し, 強い感受性を持つことを明らかにしている。

3. センサブジン (Ed4T) の開発

HEPT の発見によって生まれた昭和大学薬学部との共同研究は, 2002 年に田中博道先生らによって合成された新規核酸誘導体 Ed4T (図 1) に強い抗 HIV-1 活性を認めたことがきっかけとなり, 再び開始された。ほぼ同時期に Ed4T の活性がエール大学の Yung-Chi Cheng 教授らのグループによっても同定され, 鹿児島大学/昭和大学/エール大学の三者による国際共同研究がスタートした。皮肉なことに, d4T の発見時は競合関係にあったエール大学のグループだが, その誘導体である Ed4T ではパートナーとして一緒に研究を進めることになった。Ed4T はヒトの DNA ポリメラーゼに對しまったく影響を与えず, また既存の核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) に対する耐性ウイルスにも有効なことが分かったため⁶⁾, オンコリスバイオファーマが開発に着手し, その後 Bristol-Myers Squibb によって第 IIb 相臨床試験が行われた。その結果, 抗ウイルス効果や安全性には特に問題なかったが, 残念ながら現時点では第 III 相臨床試験へ進んでいない。

4. 転写阻害薬の研究

宿主 DNA にインテグレーションしたプロウイルス DNA からウイルスの RNA が複製される転写のステップは, HIV-1 の増殖に不可欠であり, Tat タンパクにより強く活性化される。そこで, 私はこのステップが抗エイズ薬の標的になると考え, 早くから転写阻害薬の同定と作用機序に関する研究を行ってきた。これまでに同定した HIV-1 の遺伝子発現と転写の過程を選択的に抑制する薬剤は 5 種類以上にのぼるが, いずれの薬剤も臨床試験を行うまでには至っていない。これは転写のステップには多くの宿主細胞由来の因子が関与しているため, 抗ウイルス活性と細胞毒性の完全な分離が難しいためと思われる。そこで最近では, Cyclin T1/CDK9 の Tat 結合部位を標的とした *in silico* スクリーニング系を確立し, それを用いて転写阻害薬の研究を進めている⁷⁾。

おわりに

本稿を終えるにあたり, 学生時代からウイルス学のご指

導をいただきました。福島県立医科大学の茂田士郎名誉教授とルーバン大学の Erik De Clercq 名誉教授、多くの共同研究者の皆様、そしてこれまで筆者とともに研究を進めてくれた岡本実佳准教授を初め、研究室のメンバー全員に心より感謝申し上げます。また、つねにこの分野で世界をリードし続けておられる、熊本大学の満屋裕明教授からは多くのことをお教えいただきました。ここに改めてお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Baba M, Pauwels R, Herdewijn P, De Clercq E, Desmyter J, Vandeputte M : Both 2',3'-dideoxythymidine and its 2',3'-unsaturated derivative (2',3'-dideoxythymidinene) are potent and selective inhibitors of human immunodeficiency virus replication in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 142 : 128-134, 1987.
- 2) Pauwels R, Balzarini J, Schols D, Baba M, Desmyter J, Rosenberg I, Holy A, De Clercq E : Phosphonylmethoxyethyl purine derivatives, a new class of anti-human immunodeficiency virus agents. *Antimicrob Agents Chemother* 32 : 1025-1030, 1988.
- 3) Baba M, De Clercq E, Tanaka H, Ubasawa M, Takashima H, Sekiya K, Nitta I, Umezu K, Nakashima H, Mori S, Shigeta S, Walker RT, Miyasaka T : Potent and selective inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) by 5-ethyl-6-phenylthiouracil derivatives through their interaction with the HIV-1 reverse transcriptase. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 2356-2360, 1991.
- 4) Baba M, Nishimura O, Kanzaki N, Okamoto M, Sawada H, Iizawa Y, Shiraishi M, Aramaki Y, Okonigi K, Ogawa Y, Meguro K, Fujino M : A small-molecule, nonpeptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 5698-5703, 1999.
- 5) Baba M, Miyake H, Wang X, Okamoto M, Takashima K : Isolation and characterization of human immunodeficiency virus type 1 resistant to the small-molecule CCR5 antagonist TAK-652. *Antimicrob Agents Chemother* 51 : 707-715, 2007.
- 6) Nitanda T, Wang X, Kumamoto H, Haraguchi K, Tanaka H, Cheng Y-C, Baba M : Anti-human immunodeficiency virus type 1 activity and resistance profile of 2',3'-dideoxy-3'-deoxy-4'-ethynylthymidine in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 3355-3360, 2005.
- 7) Hamasaki T, Okamoto M, Baba M : Identification of novel inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 replication by *in silico* screening targeting cyclin T1/Tat interaction. *Antimicrob Agents Chemother* 57 : 1323-1331, 2013.

著者寸描

馬場昌範 (ばば まさのり)



現職 :
鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科研究科長
同 附属難治ウイルス病態制御研究センター・抗ウイルス化学療法研究分野教授

略歴 :
昭和 59 年 福島県立医科大学大学院医学研究科博士課程修了
内科の研修医・勤務医を経て、昭和 61 年から平成元年までベルギー国ルーバン大学・レガ医学研究所留学
平成 4 年 福島県立医科大学細菌学講座助教授
平成 6 年 鹿兒島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター教授
その後、国立大学法人化およびセンター改組のため、施設名称変更
平成 18 年 鹿兒島大学学長補佐
平成 19 年 難治ウイルス病態制御研究センターセンター長
平成 22 年 鹿兒島大学副学長 (国際戦略担当)
平成 27 年 鹿兒島大学大学院医歯学総合研究科研究科長

受賞歴 :
平成 25 年 国際抗ウイルス学会 学会賞 (エリオン賞) 受賞