

学会印象記

CROI 2015 in Seattle 学会印象記

吉村 和久

Kazuhisa YOSHIMURA

国立感染症研究所エイズ研究センター

会議初日；2/23/2015（月曜日）

久しぶりに西海岸で開催される今年の CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) 2015 に参加するために乗り込んだ ANA の成田発シアトル直行便がタコマ国際空港に静かに降り立ったのは、たった 2 本映画を観終わって、ぼそぼそ朝食をかき込んだ後、「あー、ほとんど寝る暇なかったなあ。」とぼんやりした頭で考えているときだった。午前 11 時にもかかわらずホテルがチェックインさせてくれたので、荷物を置いて、すぐ横の会場で Registration をすませ、ホテルで 1 時間だけ仮眠を取り、ポーとしたままコンベンションセンターへ向かう。ホテルは学会会場に近いのが何よりだと年をとるとつくづく思う。とにかく、いつでもすぐ戻って休めるというのは、私にとって今や学会のホテル選びの必須条件となりつつある。

オープニングセッションでは、まず、Charles M. Rice 博士による「Hepatitis C: Light at the End of the Tunnel」の話があり、肝炎の歴史からひも解いて丁寧な説明があった。少し前まで C 型肝炎のリサーチを困難にさせていたのが、*in vitro* でウイルスがさっぱり増殖しないことと、動物モデルがないことであったが、2005 年に脇田先生が *in vitro* でバリバリ増えるウイルスを樹立されたことが、いかに画期的な出来事だったかを改めて知らされた（10 年近く前の CROI のオープニングのプレナリーで、現在感染研におられる脇田先生が発表されているシーンを思い出しました）。今は Humanized mice も作製されているようで、*in vivo* の実験も急速に進んできた。その結果、多くの薬剤が開発され、IFN free の薬剤のみのコンビネーションで 90% 以上の効果を示すまでになった。1980 年代にはミステリアスウイルスと言われ 5% しか救えなかったものが、いまでは 100% Cure が現実的な状況と言われるまでになった。経済的な問題で薬が行き渡らないことや、耐性の問題など解決しないといけない問題はまだまだ山積しているが、ワクチンはもう必要ないのではと思えるほど、薬が充実していることを感じさせられた発表だった。

この後、昨年飛行機事故で亡くなられたユップ・ランゲ博士とジャクリーンのメモリアルビデオが流された。映像

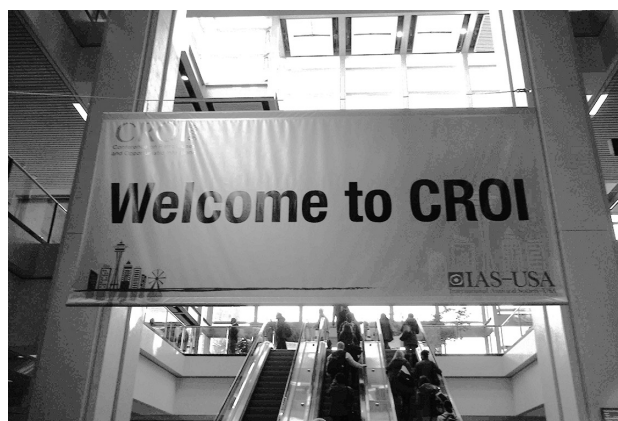


写真 1 学会会場の中央エレベータに掲げられた CROI 2015 の横断幕

に見入って静まり返る会場で、ビデオはランゲ博士の次の言葉で締めくくられた。

“Continue to do the good science.”

重い言葉である。今、生きて研究が続けられていることに感謝しつつ、自分の研究が good science かどうかを胸に手をおいて考えておかないといけないと改めて思った。

つづいて、David A. Cooper 博士による「Antiretroviral Therapy: Past, Present, and Future」の発表があった。あのビデオの後では、やりにくいだらうなあと思いつつ聞いた。初めに HIV 治療の負の歴史（いわゆる副作用の歴史、特にリポアトロフィー等による見た目の変化）の話があり、中でも d4T に関する恨みつらみが多かった気がする（いろいろ思い当たる節があるだけに苦笑い）。EFV が成功した理由は？など、マニアックな話もあり楽しめた。時代が下がるにつれて、量の調整（たとえば EFV の dose を 600 mg から 400 mg へ減量する等）も考慮可能となってきたことなど、薬が良くなってかつ種類も増えたことによる余裕が、どことなく感じられるようになってくるから面白い。インテグラーゼ阻害剤の Cabotegravir (CAB, GSK1265744) 等の新しい薬剤の話もあった。しかし、なんと言っても SMART study により、病態に免疫活性化が関与している

ことがはっきりしたという事実は、最近の治療の考え方を変えたという意味では大きな転換点であったといえる。これを踏まえて、現在進行中の START study（早期治療が患者にどのくらい benefit があるのかを調べる大規模トライアル）の結果によっては、治療の開始が大幅に早まる可能性が高く、結果が目ざされる場所である。

終わるとゾロゾロと数千人の参加者が会場手前にある Nordstrom へと移動、なんと有名大型デパート貸し切りで、レセプションがスタートしたから驚いた。これは参加者全員が戸惑ったのではないだろうか。まだ、お客さんが残っているにもかかわらず、デパートの中でお酒を配り始めたのだから。商品が陳列されているため通路は思ったより狭いし、人は多いし、店員はなんだか変な目で見ているし…。中にはお酒をこぼして展示している洋服に思いっきりシミを作った人もいた。何が楽しいのかさっぱり分らないまま会は続き、そのうちお酒も食べ物も出てこなくなって、なんとなく三々五々解散となった（スタートもよくわかりませんでしたけれど）。次回はあんまり凝ったことはしないでほしいと願う。

第二日目；2/24/2015（火曜日）

この日のプレナリーの一人目は、PrEP（曝露前予防投薬）の話だった。ツルバダ（TDF/FTC）が2012年6月12日にFDAで認可されてからすでに2年以上が経過し、徐々にアメリカ国内では予防的な薬剤投与に対するハードルが下がってきているのかもしれない。一方でいくつかのトライアルの結果、PrEPの問題点も浮き彫りになってきた。予防投与しているからもう大丈夫と勘違いして、コンドームの使用が減ったり、性交渉の回数が増えたりしているという報告や、間欠的投与による副作用のリスクの増大の問題などがそれである。きちんと服薬するためには、カウンセリングやガイダンス、お知らせをこまめに行うことも必要ではとの提言もあった。また、マラビロク（MVC）、リルピビリン（RPV）、カボテグラビル（CAB）、抗HIV-1抗体のVRC01などの比較的ロングアクティングのものも、候補として上がっていた。ただし、かつて梅毒で治療薬があるからという安心感が逆に、感染を広げたという歴史を引いて、同じ轍を踏まないように警告して話を締めた。つづけて Stephen Hughes 博士による integration site（IS）の話があった。一般的に血中のRNA量ほどには治療でpDNAは減らないことを示し、clonal expansionがその理由のひとつではないかとの仮説を述べる。複数の感染者でプロウイルスが同じような領域（MKL2, BACH2）に挿入されていることや、11年以上そのような細胞が存在し続けていることなどをその論拠としてあげた。ただしほとんどのexpanded cloneはdefectiveであることから、本当にclonal expansion

から治療後にウイルスが出るのかどうかは不明であった。そこで、長期フォローアップの感染者を調べたところ、1人の感染者で治療後にリバウンドして出てきたウイルスとclonal expansionで残っているシークエンスが非常に近かったことが確認された。つまり、少なくともこの症例に関してはclonal expansionがblipのもとになっていたのである。今回のCROI 2015では、リザーバとしてこのexpanded cloneが関与しているのかどうか、焦点のひとつであった。

午後から、『Harnessing Antibodies for Prevention and Therapeutics』のセッションで抗体の話しを聞く。抗体のFc部分の重要性が強調され、またsubclassや糖鎖の違いも影響が大きいという報告や、ADCC、ADCP、ADCVIなど抗体が関与する抗ウイルスメカニズムはいろいろ分ってきたが、効果的な中和抗体を誘導するのはなかなか難しそうだなあという感想を抱く。また、RV144のフォローアップスタディーとして、RV144の6~7年後再度ワクチントライアル（RV305）が行われた結果が報告された。Subclassの中の、特にIgG3の重要性がこれまでいわれていたのでIgG3の動きが目ざされたが、V1-2に対するIgG4は増えたがIgG3は前より減っていた。また、一般的にbroadの中和抗体はmutation frequencyが高くCDR3が長いものが多いので、RV305後に調べたところ、少ないながらもIgG3のなかにV_H chain mutationが蓄積し、CDR3が長いもの（22以上）が認められた。これはRV144でつくられたCDR3の長いプリカーサーをRV305でexpandしたのではないかと考察されていた。その他、antibody geneをサルに筋注し抗体をつくらせ、SIV感染をプロテクトしたという報告があった。しかも注射したサルの抗体産生は6年間持続していた。現在ヒューマントライアルで安全性テストを実施中で、2種類の抗体vectorを打つことも考えられている（PGV04+PGT121）。

つづく Dan Barouch 博士の話はなかなか含蓄が深かった。サルの実験でearly ART（感染3日後に治療開始）を行うとウイルスの増殖をおさえ、サルのPBMCにProviral DNA（pDNA）がまったくみつからなくなる。ただし、リンパ節にはしっかり残っている。感染すぐでもなかなか完全に感染を阻止するのは困難なことがわかる。しかし、Day 3に治療を開始すると中断後のリバウンドまでの期間が明らかに延びる。Early ARTがreservoirを確実に減らすことも確かなようである。さらに中和抗体のPGT121を加えることでreservoirを減らすことができた。一方で、慢性感染サルへのART投与中にPGT121を加えると、ARTのみではほとんど減らなかったpDNAがPGT121を入れたほうだけ激減した。慢性感染期のリザーバも減らせるようなのだが、やはり治療を中断すると、結局はリバウンドを許してしま



写真 2 学会発表を行う Dan Barouch 博士

う。Activators を一緒に使うなど、もうひと工夫もふた工夫も必要なのであろう。また、Post exposure prophylaxis (PEP) に使えるかどうか検討していた。感染 3 日後に薬剤投与のみ、PGT121 のみ (1 ショット)、薬剤+PGT121 (1 ショット) で比較したところ、薬剤+PGT121 が一番リバウンドまでの時間が長いという結果だった。意外にも薬剤のみより PGT121 (1 ショット) のみのほうがリバウンドまでの時間が長かった。リザーバの減少効果の持続という点では中和抗体は面白いと感じさせてくれる結果であった。PGT121 とのコンビネーションの抗体はなにが良いかの検討も現在行われており、今のところ PGDM1400 (V2) が最有力とみなされている。

夜は、米国 NIH や名古屋、熊本の先生と、海辺のシーフードレストランへ。小振りの牡蠣を一人 6 個ずつ平らげ、白ワインで舌鼓を打つ。なんだか、デジャブな夜をいつものように過ごした。まぶたが重くなったころホテルに戻り、着替えもそこそこにベッドにもぐり込み、深い眠りへ落ちた。

第三日目；2/25/2015 (水曜日)

この日のプレナリーは、まず Diana M. Gibb 博士によるアフリカの母児感染の話だった。現在アフリカでは、母親への 3 剤治療で子供への感染はほとんど予防可能となっている。しかし、問題は薬をちゃんと飲む人ばかりではないということである。そのため出産後の子供の感染の有無の判定を確実にすることが重要で、特に初期にきちんと診断・治療されないと、2 年以内に半分の子供が亡くなるというのだ。北部では新規感染の新生児は 1% 以下におさえられているが、一方南部は 90% 以上ともいわれている。使える薬もまったく違うし、貧困による低栄養等の問題も大きい。経済格差はいまだ深刻な問題として感染予防およ

び治療の障害となっている。

この後、『New Insights into HIV Persistence, Latency Reversal, and Viremia Rebound』のセッションへと移動。今回のトピックのひとつは、前日のプレナリーでもあったように、この「潜伏と再活性化」という古くて新しいお題の研究が盛んに行われていることであろう。ここで話された、新しい活性化の薬剤候補や、リザーバを推定するバイオマーカーは何が良いのか、本当に expanded clone はリバウンドウイルスの素になっているのか。まだまだはっきりしないことが多すぎて、これからだなーと思うことしきりだった。

午後の『New Antiretroviral Agents, Strategies, and HIV Drug Resistance』のセッションは、今回初めてちゃんと聞く新規薬剤の話だった。TDF と近々に登場する TAF との 48 週投与後の比較によると、効果も耐性の入り方もほとんど同じだった。TAF 投与群の 92% の患者で 48 週後も測定感度以下に抑えられていた (Study 104, 111)。つづいて第 2 世代の MI (maturation inhibitors) の BMS-9555176 の話があり、第 1 世代の MI の耐性を持つ症例にも WT と同様に効き (40, 120 mg 投与時)、副作用もほとんど見られなかった (120 mg 投与群で 1 人のみ)。Phase IIb clinical trial がすではじまっており、本年夏にも結果が出るとのこと。最後に、インテグラーゼ阻害剤の dolutegravir (DTG) の耐性の話があった。148+155 の pathway での耐性出現がメインとなるらしい。

第四日目；2/26/2015 (木曜日)

最終日のプレナリーを朝から聞く (なぜわざわざ「朝から」と書いているかというと、プレナリー皆勤賞だということをそれとなくアピールするためです)。初めに、Steven Grinspoon 博士による「Cardiovascular Disease (CVD) in HIV Patients: An Emerging Paradigm and Call to Action」の話があった。HIV 感染症例では、顕著に血管内のプラーク (非石灰化プラーク) が多いことが分っている。CVD 予防には LDL を下げることと炎症を抑えることの両方が必要であることが最近の研究で分かってきており、スタチンはそのどちらも下げるし (Pitabastatin がもっとも効果高い)、副作用も少ない。しかも、冠動脈のプラークを減少させる効果も大きいと、いいことづくめである。これらのことから、現在スタチンの CVD 予防効果を見るための大規模なトライアルが予定されているようである。引き続き『Cardiovascular, Bone, and Kidney Health』のセッションがあり、治療の長期化によるこれらの問題がやはりいまだに大きい問題であることを示していた。

次のセッションでは、母親からの抗体に ADCC activity があると子供への感染を予防できる、もしくは進行が遅い

との報告があった。Subclass では IgG1 と ADCC が相関あり、IgG3 との相関はみられなかった。ADCC-related IgG1 の誘導が母児感染予防に重要との提言だった。CD4-Ig の Fc 部の端っこに CCR5 mimetic peptide 付けるだけで、tier 2, 3 の強烈に中和抵抗性のウイルスをおさえることができるという発表は興味深かった。実際 SHIV-AD8 の感染を AAV-eCD4-Ig を打ったサルは完全にプロテクトした (4 頭中 4 頭)。つなげた CD4 分子と CCR5 の N 端ペプチドの距離が絶妙なのであろうか。続報が待たれるところである。次の「HIV Neutralizing Antibodies Induced by Native-Like Envelope Trimers」の発表が、今回数少ない純粋に Env を抗体誘導抗原として用いた実験の一つだった (一時期からすると随分減ったという印象を受ける)。BG505 SOSIP.664 gp140 をウサギとサルに免疫した結果、ヘテロは tier 1 までしか中和しなかった。そろそろ BG505 SOSIP を使ったストラテジーに限界を感じているのか、他の subtype B の SOSIP.664 を 5 つほどアムステルダム コホートから選んで作製していた。この後どのように進んでいくのか、気になるところである。Cell-cell 感染の阻止に中和抗体が 10 倍濃度必要という結果も報告された。Cell-cell では耐性も出やすいとのことだったが cell-cell の広がりガリザーバの拡大と何らかの関連がありそうな気がする。また、RV144 のトライアルでワクチン接種者と非接種者で、感染後の抗体の反応を調べた報告があった。1 年後、3 年後どちらも大きな違いが見られなかったし、出ている抗体の種類も大差なかった。また、臨床経過も変わりなかった。唯一違ったのは、プラセボで感染した方がブロードな中和抗体を誘導していたということだった。理由は 2 つ考えられており、一つはワクチンのプレッシャーでウイルスの広がりが制限されたためではというもの。もう一つは、ワクチンを打ったことにより特定の反応に偏り、結果的に抗体産生を制限したためではということだった。いずれにせよ、抗体誘導ワクチンの難しさを垣間みる結果だと感じた。

シアトル最後の夜は、ほとんど毎日食事を一緒にした先生方と、(書類仕事如山積なのでという理由で)、ホテルの 1 階のレストランで済ませることになった。エビの乗ったトマトソースのパスタ (「天使の髪」という名前がついていた。予想どおりそうめんのような細麺でした) と、これぞアメリカというステーキを注文し、ワインで乾杯。無事大きなトラブルもなく学会が終了したことを喜びあった。ただし、その後も先生方はほぼ徹夜で申請書書きをされていたようだった。お疲れさま。

おわりに

前回の CROI 2014 学会記の最後に、『早期治療の有用性』『Brain damage の問題』『抗体誘導のジレンマ』『治療方法の変化』等いくつかのキーワードが 1 年後にどのような進展を見せているか楽しみだと自分のホームページのブログに記した (<http://www0.nih.go.jp/niid/arc-11/Reports/Report5.html>)。今回は、大胆に言うと『リザーバを減らす方法』の模索がかなり本気で始まった年ではないかと感じている。昨年度のキーワードはすべからく、このリザーバを減らすということで解決の糸口が見つかるかもしれないというのが、多くの関係者の一致した意見ではないかという気がする。中和抗体に関しては、今回の発表を聞いていると、スーパーな中和抗体を見つけ、誘導するという戦略だけではなく、今ある手持ちの抗体をどうにか工夫すること (複数の抗体の組合せや、薬剤との組合せ、抗体産生遺伝子を注射する等々) で、感染阻止に使える新たな方法を探ることが今後の研究の一つの方向性となるのかもしれないと感じた。

1 年後、はたして、リザーバをより小さくする方法は見つかっているのか、中和抗体に明日はあるのかなどなど、興味は尽きない。次回 CROI 2016 は、また 2 月に極寒の地ボストンで開催される。風邪引かないように、厚手のコートを着込んで参加したいと思う。