

学会印象記

CROI 2017 in Seattle 学会印象記

吉村 和久

Kazuhisa YOSHIMURA

国立感染症研究所

初日 (2/13/2017)

今回は、不参加だったので2年ぶりとなったCROIは、2年前と同じシアトルのコンベンションセンターで行われた。そのときと同じANAのNH178直行便で約9時間のフライトを終え、会場でレジストレーションを終えるとコンベンションセンターのすぐ近くのグランドハイアットシアトルホテルに少し早めのチェックインをすませた。その後、いつものようにシャワーを浴びて、ベッドに倒れ込むと一瞬で意識が遠のいた。2時間後に携帯のアラームで強引に眠りから引き戻され、まだ頭が半分霧の中のままオープニングセッションへと向かった。ここで、前回本誌に書いたCROI 2015学会印象記(Vol.17, No.2, 113-116, 2015)を読み返してみても驚いた。デジャブかと思うくらい2年前と同じ行動をトレースしていた。違うのはホテルが、シェラトンからハイアットに変わったことくらいだ。

今年はJeffrey D. Lifsonのサルモデルの話で幕を開けた。現時点でのサルモデルの問題点を示しつつ(モデルはあくまでモデルであって、サルは人ではないし、SIVやSHIVはHIV-1ではないことはきちんと認識しつつ)、それを踏まえた上で、きちんと実験を行えば、結果はけっして嘘をつかないものだと言説した。何度も、Bernard N. Fields博士がNatureに1994年に書いたCOMMENTARYの“AIDS: time to turn to basic science”というタイトルページのスライドを出して、今こそ基礎研究が必要なときだと繰り返し返していた(まあ、Bernard Fields Lectureというクレジットだったので、気を使ったのでしょうか)。たとえば病原性や新規薬剤の開発などいきなり人で試すのはさすがに限界がある。また、Integration hotspotsもmac239感染サルとHIVに感染した人との比較を行うことで、共通する部分とそうでない部分を知ることができるのである(最近の研究でサルにおけるclonal expansionは人の場合と酷似していることが報告されている)。このように、近年人での知見とサルでの実験でどこが使えてどこが使えないかがはっきりしてきたのである。最後に、サルモデルを用いることで今後種々の予防方法や新たな治療法を開発するための実験が可能となるであろうという言葉で締めくくられた。

2年前は近くのNordstromへゾロゾロ移動してデパートの売り場でレセプションという企画倒れの、とんでもパーティーだったが、今回はそのままコンベンションの中で、飲み物2本限定のしょぼいものだった。年々、しみつたれていく気がするが、サイエンスには関係ないことだと割り切って、あつという間にビールを2本飲み干すと早々に会場を後にした。

二日目 (2/14/2017)

会議2日目のプレナリーセッションの一人目のJintanat Ananworanich博士から、ウイルスリザーバーを減少させるにはどうしたらいいのかについて、これまで試みられてきた早期治療、キック&キル、中和抗体療法(VRC01など)についての概説があった。広範囲中和抗体として知られるVRC01は単独投与ではウイルスのリバウンドの遅延は来さなかった。だから中和抗体はダメということではなく、1種類ではダメだけど2種類以上だったら大丈夫ではという



写真 1 学会場のコンベンションセンター

ことで、現在2もしくは3種類の抗体を組み合わせたマルチ中和抗体療法が試みられている。サルを用いた実験で、VRC07+PGT121 (CD4bs 抗体 +V3 N332 glycan 抗体) の組み合わせだとマカクの新生児サルでの垂直感染を完全に阻止できた。垂直感染をブロックするには ART+bNABs+Vaccine をするのがいいのではとのこと。ずいぶん前から個人的にはそうやってきたので、ようやく時代が追いついてきたようである (偉そうですみません、独言とってください)。前日のジェフの話と同様に、動物モデルとヒューマントライアルとの関連を密にしていくことが重要という結論だった。今回、基礎研究での成果をいかにして臨床に生かすかという問題で、キーとなるのはやはり動物モデル、特にサルモデルであろうということは一貫していた。これまでサルから人へ一方通行だった矢印が、今回初めてサルモデルと人との間で双方向に同じ太さで描かれているのを見て、皆の認識が大きく変わってきたことを強く感じた。

現在がんの治療は免疫療法を抜きには語れなくなっている。その中で腫瘍免疫回避機構に打ち勝つための遺伝子操作を加えた人工 T 細胞受容体を患者 T 細胞に遺伝子導入し、その T 細胞を体外で増幅培養した後に患者に輸注するという遺伝子・細胞治療法が考案され、この人工 T 細胞受容体はキメラ抗原受容体 (CAR) と言われている。CAR-T cell と呼ばれるこれらの細胞は、HIV などのレトロウイルスやレンチウイルスベクターにより CAR 遺伝子を T 細胞に導入して作製される。Carl H. June 博士によると、難治性の急性リンパ性白血病に CAR-T 細胞を用いて治療すると 93% が完全寛解に入ったとのこと。遺伝子組み換えの T 細胞の安全性はすでに確立されており、しかも半減期は 17 年もあり非常に長く存在することができる。HIV 感染者ではまだ試されていないが、今後、考えられる改変 T 細胞としては、CCR5 を削ったものや、gp41 阻害剤の C34 を発現させたものなどがあげられている。がん領域での目覚ましい進展から考えると、これから大きく発展する可能性がある分野かもしれない。

新規薬剤のセッションでは、カプシドのアッセンブリー

をサブ nM で阻害する、CA 阻害剤 (GS-CA1) や、SDN (solid drug nanoparticle) という技術で既存の薬剤でも、ブースト剤なしで同じように血中濃度が保てるようになる技術などが紹介された。また、Bictegravir (BIC) と呼ばれる新規インテグラーゼ阻害剤に関していくつかの報告がなされた。BIC はこれまでのインテグラーゼ阻害剤以上に強力、安全で、半減期も 18 時間と長い。BIC+FTC/TAF と DTG+FTC/TAF のトライアルによる比較では、48 週後で BIC 群は 97%、DTG 群では 91% で RNA が 50 コピー未満となっていた。ただし、DTG と比較して副作用として頭痛の訴えが多く、クレアチニンの軽度上昇が認められた。一方 48 週目で 1 例も耐性出現は認められなかった。今後の情報が待たれるところである。新しい NNRTI で Doravirine (DOR) の報告もあった。これまで報告されている NNRTI 耐性ウイルスにも効果があり、48 週後に RNA 量が 50 コピー未満の割合は 84% だった。副作用で下痢がやや多いが、脂質代謝には影響はみられない。食事に関係なく服用可能であることもプラスポイントであろう。また、通常の ART から DTG+RPV の 2 剤に変更するトライアル (SWORD-1, 2 試験) が行われ、変更後も同様にウイルスを抑制でき、その他のバイオマーカーに大きな違いは認められなかったとの報告があった。2 剤のレジメンも今後選択肢に入る可能性を示唆していた。これまでに比べると、それほど多くの新規薬剤の報告はみられなかったが、今まで以上に飲みやすく、副作用が少ないものが選ばれていくことがますます顕著になってきている。

Cure に関するセッションでは、やはりリザーバの研究発表が多かった。どの細胞にウイルスが残っているのか (Treg⁺CTLA4⁺PD-1⁺ のメモリー CD4 T 細胞が有力ではという報告あり)、expanded clone は増殖可能ウイルスを含んでいるのか (AMBI-1 は増殖可能ウイルスを含むクローンの一つ。ただし、expanded clone の中で RNA⁺ のものはせいぜい 7% 程度との報告あり)、などなど、長きにわたり解決をみていない問題がまだまだ多く積み残されていることがみとれる。ただし、早くきちんと治療を行うことが



写真 2 会場内の看板の前で



写真 3 会場近くの公設市場 Pike Place Market

ザーバを減らすために必須であるということは確かなようである。何せ、リザーバはできあがる前になんとかしないと、広がった後で叩くのはかなり難しそうだからである。早期治療とリザーバの関係は、最も動物モデルによる検証が必要な分野であり、今回の学会のポイントとも合致している。まさに、臨床と動物モデルの双方向性が必須な研究分野といえる。

三日目 (2/15/2017)

この日のプレナリーでは、アフリカの若者における HIV の問題が取り上げられた。これまで繰り返して行われてきた、若年男性への割礼、若い女性への PrEP, Vaginal ring, Vaginal microbesides, 家族や学校の問題の解決のための介入、リーダーの育成(若者, 地域, 政府), などなど、やれることはやり尽くしたけど…。いつものように、「こんなにやっているのにまだまだ足りない」という結論で終わる。HIV 以外の問題が根深いことを毎回痛感させられる。

プレナリーの2つ目は Barney S. Graham 博士の発表で「Antiviral vaccine development from A (AIDS) to Z (Zika)」というお題でいろいろなウイルスのワクチンの話があった。個人的にはこの発表は最も印象に残った。現在は今までのやり方では対処できないウイルス感染が増加しており、人獣共通感染症の勃興期とも言われている。HIV ではよく知られているが pre fusion と post fusion で抗体感受性が違うことが、他のエンベロープウイルスでもわかってきた。つまり、エンベロープの構造解析によりワクチン抗原が予測可能になってきたのである。コロナウイルスや、インフルエンザでも同じようにして抗原の設計が行われてきている。つまり HIV でのアプローチが他のウイルスで応用されているのである。皮肉なことに本家の HIV はあまりにエンベロープが変わりすぎるため、いまだ抗原の設計ができていない。エボラは2003年から研究が始まり、2014年の9月から VRC207 ワクチンの接種が開始されている。2003年のサーズのときは20カ月かかったワクチンの開発が、2009年のインフルエンザ H1N1 カリフォルニア株では4カ月で達成された。2013年にアウトブレイクしたジカ熱は、2016年にはファーストワクチン接種に至っている。抗原の確定、デリバリーの開発、動物モデルの開発利用が急速に進展し、ワクチンの開発は年々スピードアップしてきていることがわかる。エイズワクチン開発に取り組んできた HIV 研究者の努力はけっして無駄ではなかったのだと、少し嬉しかった。

最終日 (2/16/2017)

最終日のプレナリーでは、最近のニューヨークにおける取り組みについての報告があった。ニューヨークでは、市

内のいたるところで「EndAIDS NY 2020」のロゴを見かけられるようになってきている。ニューヨークでも感染者の約80%がMSMである。一方で、2015年はニューヨークで新生児感染ゼロを達成している。そのため、現在はMSMでの感染の広がりをどのようにして抑えるかが主な課題となっている(世界中で同じ問題を抱えている国は多いはずだ)。特に力を入れているのがPrEPの配布対象の選定である。STDの人は高い確率でHIVに感染するため、STDクリニックなどで普及活動が展開されている。つまりSexual Health CenterがHIV拡大阻止の最前線基地となっており、PEPやPrEPの配布のキーセンターとして機能している。行政も、それらの広報を積極的に行っており、コンドームとPrEP用の薬(ツルバダ)がおしゃれなコンパクトのような入れ物に入った「Play sure kit」を配布している。日本では考えられないが、バスや地下鉄に「Play sure kit」の大きな宣伝ポスターがべたべた貼られている。ニューヨークはかなり本気で2020年までにHIV/AIDSの拡大を終息させようとしているようだ。

潜伏しているウイルスをなんとか叩き出して、リザーバを減らそうと試みるキック&キルの基礎研究の報告も最終日にあった。HDAC阻害剤をワクチンと一緒に投与したら、15例中5例はART中断後ウイルスのリバウンドがみられなかったという報告や、LRA(潜伏ウイルス活性化剤)とCTLの併用では、defective provirusを持つ細胞しか殺せず、感染性ウイルスを出す細胞は減らせなかったとする発表などがあった。潜伏感染細胞には何かCTLを攪乱する仕組みがあるようだ。また、インゲノール誘導体のGSK445Aが、新規PKCアゴニストとして報告され、これまでのものより安定かつ低濃度でウイルスを活性化し、しかも動物実験にも十分使えることが示された。

おわりに

今回のCROIのいちばんのトピックはなんだっただろうかと考えるが、例年のような目玉が見当たらなかった気がする。一昨年の学会記の最後に、リザーバを減らす方法を探ることが今後の課題だと書いた。それは今でも変わっていないし、残念ながら2年前からそれほど進んでいない。早期治療+中和抗体+ワクチン+新規LRA+その他の薬剤等々、HIVを抑え込む迷宮の扉を開く鍵の数はいくつで、どの順番で、どの組み合わせで行えばいいのであろうか…。答えはまだまだ闇の中と言わざるを得ない。同じ場所をいつまでもぐるぐると回っているような不安感が拭えないまま学会場を後にした。シアトルから日本への機内で、吐き気を伴う気持ち悪さで機内食をまったく食べられなかったのは、2日前に食べた一見新鮮そうに見えた回転寿司に当たったことだけが原因ではなかったのかもしれない。