

特集：現在と将来の治療

開発中の新規抗 HIV 薬

Novel Anti-HIV Drugs under Development

前 田 賢 次

Kenji MAEDA

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所

National Center for Global Health and Medicine (NCGM) Research Institute

日本エイズ学会誌 22 : 7-12, 2020

1. はじめに

30 年以上にわたるヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症に対する治療薬の開発の歴史は 1 つの疾患の治療法の確立に成功した医学の歴史における大きな成功例の 1 つであるといつてよい¹⁻³⁾。特に作用機序の異なる複数の抗 HIV 薬を組み合わせた多剤併用療法 (combined antiretroviral therapy : cART) の普及により HIV 感染症・AIDS (後天性免疫不全症候群) はコントロール可能な慢性感染症となった。最初の抗 HIV 薬である AZT の出現以来²⁾、各種の HIV 酵素 (逆転写酵素, プロテアーゼ, インテグラーゼ) や HIV 感染に重要な宿主細胞因子 (CCR5) など、異なる薬物標的に作用する多くの薬剤が臨床応用されている。本稿では現在臨床試験段階、あるいは基礎開発段階にある抗 HIV 薬について述べる。

2. 抗 HIV 薬の種類とその特徴

現在臨床応用されている薬剤には、1) 逆転写酵素阻害剤 (reverse transcriptase inhibitors : RTIs), 2) プロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitors : PIs), 3) インテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitors : INSTIs), 4) HIV 侵入阻害剤 (entry inhibitors EIs) などがある^{1,4,5)}。さらに基礎研究にて抗 HIV 活性が認められ、臨床応用に向けた開発が進められている薬剤にはこれらとは異なる作用機序を有するものも含まれる。それらは HIV の細胞への感染・増殖の過程 (生活環) の各ステップのいずれかに作用して HIV の増殖を阻害する (図 1)。このように複数の異なるステップを阻害する抗 HIV 薬が存在することが現在の AIDS に対する抗ウイルス療法の根幹となっている cART を構成する上で非常に重要なことである。これにより、それぞれの

薬剤の毒性の出ない範囲で、より効果的な抗ウイルス効果を得ることができ、しかも各薬剤に対する薬剤耐性 HIV の出現も防ぐことができるからである。

現在臨床ですでに用いられている各薬剤、特に RTIs/PIs/INSTIs の詳細については本稿では割愛するが、これらはいずれもウイルス由来の酵素を標的とした薬剤である。したがって、その酵素阻害作用自体による生体 (宿主細胞) への毒性は少ないことが期待される。一方でヒト細胞膜上に存在し、HIV のコレセプターとして知られる CCR5 (ヒトケモカイン受容体) に対する阻害剤 (CCR5 阻害剤) など、細胞側のタンパク (宿主因子) に作用して抗 HIV 活性を示す薬剤に関しては、標的因子を介した細胞への生理活性にも影響を与える可能性が考えられる。表 1 に現在臨床で使用可能な抗 HIV 薬を示す。これを見れば明らかのように大部分の薬剤が RTIs, PIs, INIs, もしくはそれらの合剤である⁵⁾。

しかし HIV 侵入阻害剤に属する融合阻害剤 (enfuvirtide : T-20) や CCR5 阻害剤 (maraviroc : MVC), さらに最近になり CD4 阻害剤作用を有するモノクローナル抗体 (ibalizumab-uiyk : IBA) などが新たに市場にでることとなり、より多様性に富んだ作用機序の薬剤の使用が可能となりつつある。

3. 最近認可された新規抗 HIV 薬

2018 年には (既存薬の合剤を除く) 3 つの新しい薬剤が抗 HIV 薬として海外で新たに認可された。すなわち、doravirine (DOR), bicitgravir (BIC), および ibalizumab-uiyk (IBA) であり (表 1), その一部についてはすでに本邦でも使用され始めている。

3-1. Doravirine (DOR)

DOR は RTI の一種である非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) であり、臨床試験では 100 mg (1 日 1 回投与) で強力なプロテアーゼ阻害剤である darunavir (DRV) 投与群と同等の効果を示した。また DOR は多くの NNRTI 耐性 HIV 株に対しても活性を維持することが分かっている⁶⁾。

著者連絡先：前田賢次 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所難治性ウイルス感染症研究部)

2019 年 12 月 2 日受付

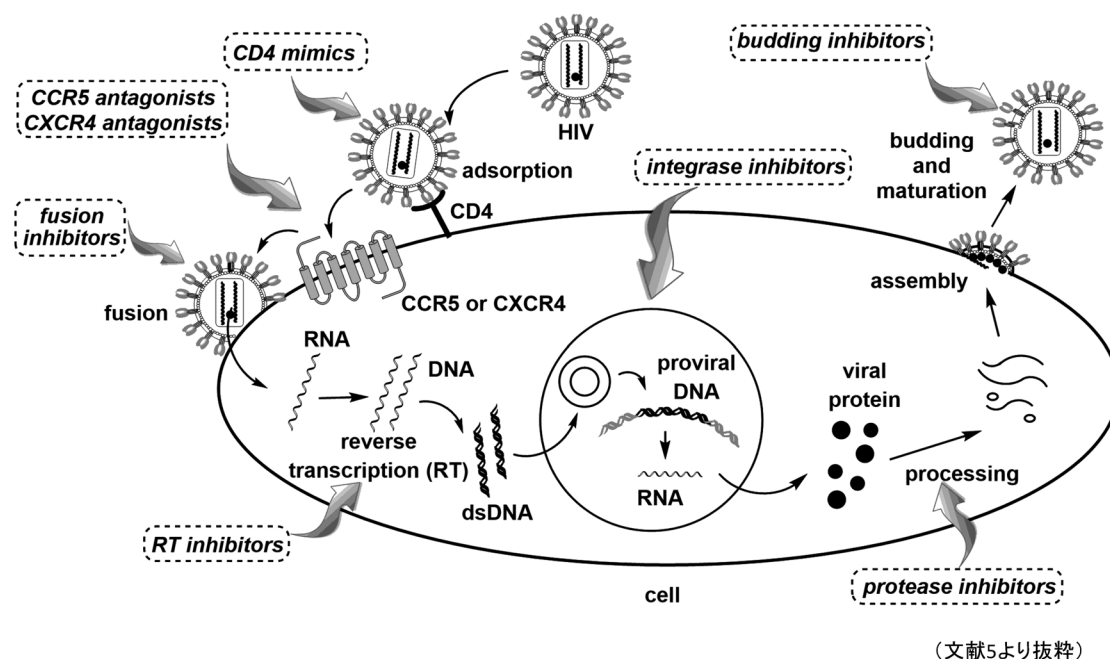


図 1 HIV のライフサイクル

3-2. Bictegravir (BIC)

BIC は薬剤耐性出現に対する高い genetic barrier を有する (耐性変異が出にくい) INSTI である (図 2)。臨床試験では核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTIs) である tenofovir alafenamide (TAF) および emtricitabine (FTC) と組み合わせた 1 日 1 回 1 錠のレジメン (single tablet regimen : STR) として BIC の有効性が確認され、これらの合剤 (BIC/FTC/TAF : Biktarvy[®]) として承認された。

3-3. Ibalizumab-uiyk (IBA)

IBA は CD4 に対するモノクローナル抗体であり、HIV の外套タンパクである gp120 とヒト細胞膜上の HIV レセプターである CD4 との結合を阻害することで HIV の細胞への侵入を阻害する。海外では最新の PIs や INSTIs に対して薬剤耐性を獲得したウイルスを有する難治性 AIDS 患者が存在するが、IBA はこのような多剤耐性 HIV 感染症患者の治療で効果を認め、既存の cART 治療不応例に対する適応が認められている。2,000 mg を初回投与量として静脈内投与され、その後 2 週間ごとに 800 mg の維持量による治療が行われる。

これまでの新規抗 HIV 薬開発で求められてきたものは主に、1) 強い抗 HIV 活性、2) 耐性 HIV に対する有効性、3) 低毒性などであった。しかし昨今はそれに加えて投与方法においてよりユニークな特性が求められている。具体的には BIC/TAF/FTC のように複数の薬剤の合剤による 1 日 1 回 1 錠のレジメン (STR) がスタンダードとなっていて、もう 1 つは IBA のような経口投与以外の

方法による、より長い投与間隔での治療法の導入である。表 1 に示すとおり 2014 年以降に新たに認可された抗 HIV 薬 15 種類のうち、実に 13 種類が合剤であり、その多くが STR による投与を前提としたものであることからみても、近年の新薬開発の流れが、より簡便な服用 (投与) 法を目指す方向に重きを置いていることが分かるであろう⁵⁾。

4. 現在臨床開発段階にある新規抗 HIV 薬

前項で述べたとおり、最近開発されている既存の作用機序の抗 HIV 薬についてはその活性・毒性プロファイルのみならず、服用しやすさなどが重要となっており、現在臨床試験段階にある候補薬についても、その点で大きく改善されているものが多い。一方、今まで基礎研究で抗 HIV 活性が認められながら臨床応用されていなかった新しい作用機序の薬剤についても臨床応用に向けた研究開発が進められている⁵⁾。

4-1. EFdA/MK-8591/islatravir/ISL

EFdA (図 3) は、国内の研究者と企業との共同研究により開発された強力な NRTI であり^{7,8)}、現在は導出先の海外の製薬企業により臨床試験段階にある。これまでに結果が得られている第 I 相および第 II 相臨床試験において、EFdA は 10 mg の単回投与で少なくとも 7 日間、予測された有効血中濃度を維持できることが示された⁹⁾。別の研究では未治療 HIV 感染者に対する単回投与 (10 mg) のみでウイルス量の急激な減少がみられ、その効果は治療後 10 日目まで持続、最終的には平均 1.78 log の減少を認めた¹⁰⁾。約 90

表 1 現在使用されている抗 HIV 薬

Class・一般名	商品名	認可された年
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) [核酸系逆転写酵素阻害剤]		
Zidovudine (AZT, ZDV)	Retrovir	1987
Lamivudine (3TC)	Epivir	1995
Abacavir (ABC)	Ziagen	1998
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Viread	2001
Emtricitabine (FTC)	Emtriva	2003
Tenofovir alafenamide (TAF)	(combined drug)	2016
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) [非核酸系逆転写酵素阻害剤]		
Nevirapine (NVP)	Viramune	1996
Efavirenz (EFV)	Sustiva	1998
Etravirine (ETR)	Intelence	2008
Rilpivirine (RPV)	Edurant	2011
Doravirine (DOR)	Pifeltro	2018
Protease inhibitors (PIs) [プロテアーゼ阻害剤]		
Saquinavir (SQV)	Invirase	1995
Ritonavir (RTV)	Norvir	1996
Lopinavir (LPV)	(combination drug)	2000
Atazanavir (ATV)	Reyataz	2003
Fosmaprenavir (FOS-APV)	Lexiva	2003
Tipranavir (TPV)	Aptivus	2005
Darunavir (DRV)	Prezista	2006
Integrase inhibitors (INSTIs) [インテグラーゼ阻害剤]		
Raltegravir (RAL)	Isentress	2007
Elvitegravir (EVG)	(combination drug)	2012
Dolutegravir (DTG)	Tivicay	2013
Bictegravir (BIC)	(combination drug)	2018
Fusion inhibitor [融合阻害剤]		
Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon	2003
CCR5 inhibitor [CCR5 阻害剤]		
maraviroc (MVC)	Selzentry	2007
Attachment inhibitor [接着阻害剤]		
Ibalizumab-uiyk (IBA)	Trogarzo	2018
Combination drugs [合剤]		
3TC/AZT	Combivir	1997
LPV/RTV (LPVr)	Kaletra	2000
ABC/3TC/AZT	Trizivir	2000
FTC/TDF	Truvada	2004
ABC/3TC	Epzicom	2004
EFV/FTC/TDF	Atripla	2006
FTC/RPV/TDF	Complera	2011
EVG/cobisistat (COBI)/FTC/TDF	Stribild	2012
ABC/DTG/3TC	Trimeq	2014
ATV/COBI	Evotaz	2015
DRV/COBI	Prezcobix	2015
EVG/COBI/FTC/TAF	Genvoya	2015
FTC/RPV/TAF	Odefsey	2016
FTC/TAF	Descovy	2016
DTG/RPV	Juluca	2017
EFV/3TC/TDF	Symfi	2018
BIC/FTC/TAF	Biktarvy	2018
3TC/TDF	Cimduo	2018
DRV/COBI/FTC/TAF	Symtuza	2018
DOR/3TC/TDF	Delstrigo	2018
DTG/3TG	Dovato	2019

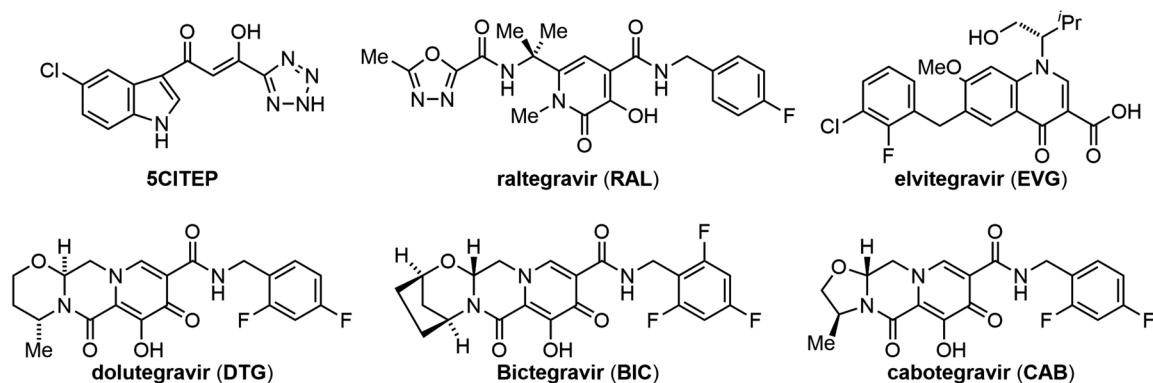


図 2 インテグラーゼ阻害剤の構造

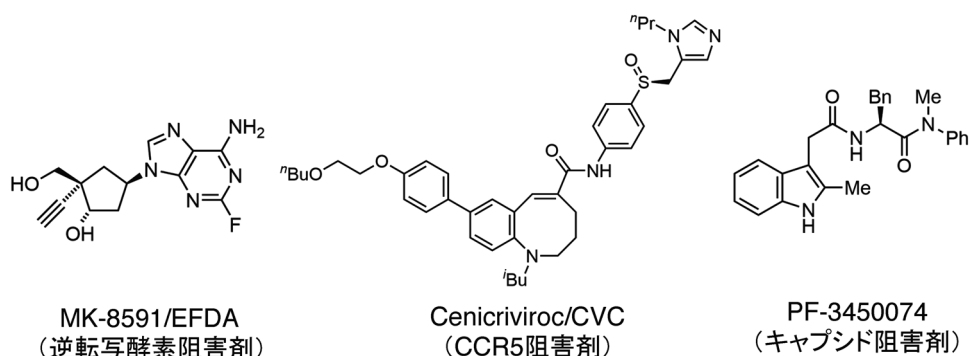


図 3 臨床試験段階・基礎開発中の新規抗 HIV 薬

人の HIV 感染者を対象とした第 II 相臨床試験では 24 週の投与期間での安全性と先行薬との比較において高い抗ウイルス効果が確認された¹¹⁾。一方、新しく設計された薬剤の徐放効果のある溶出性埋め込みデバイスを用いた薬物濃度の検討も行われた。それによると EFdA 埋め込みデバイスの動物モデルへの投与（埋め込み）後、デバイスからは持続的な薬物放出による血中濃度の維持が確認された。その血中濃度データを HIV 感染者に対する第 I 相臨床試験で得られたデータと比較・検討したところ、1.6 log のウイルス抑制に有効な EFdA の血中濃度が 6 カ月以上持続することが明らかとなった¹²⁾。これらの結果は EFdA が少なくとも週に 1 回（QW）経口投与による治療が可能であること、さらに長時間作用性の非経口製剤を用いれば数カ月といった長い間隔での治療が可能となることを示唆している。一方で、EFdA は曝露前予防投与（PrEP）への応用に関してもきわめて有効であることが期待されている。

4-2. Cabotegravir (CAB)

CAB は、海外の製薬企業により臨床試験が行われている新しい INSTI である。構造的には既知の INSTI である dolutegravir (DTG) や bictegravir (BIC) ときわめて類似した構造を有するが（図 2）、薬物動態においてユニークな特性

を有し、臨床試験（Phase IIb, LATTE-2 試験）では錠剤（経口 CAB）と長時間作用型（long acting : LA）注射薬（CAB LA）の 2 つの異なる投与方法による効果が検討された。その結果、CAB LA による治療が CAB 経口投与と比較して非劣性であるという結果が得られた¹³⁾。CAB は現在臨床第 III 相試験が行われているが、長時間作用薬（CAB LA）は注射維持療法として NNRTI である rilpivirine (RPV) の長時間作用型（RPV LA）と組み合わせて使用することが検討されている。

4-3. Cenicriviroc (CVC/TBR-652)

ヒトの CD4 陽性 T リンパ球への HIV の感染には CD4 に加えて、ケモカイン受容体（CCR5 もしくは CXCR4）がコレセプターとして必要であることが分かっている^{14~16)}。CCR5 に結合して HIV 感染を阻害する CCR5 阻害剤として、現在 1 つの薬剤（maraviroc : MVC）が臨床応用されている¹⁷⁾。現在臨床開発中の CCR5 阻害剤として cenicriviroc (CVC)（図 3）がある¹⁸⁾。CVC は強力な抗 HIV 活性を有する CCR5 阻害剤であるが、一方で CCR2 と相互作用することも報告されている。実際に CVC の CCR2 を介した作用により、肝のクッパー細胞と単球由来細胞の作用が阻害することにより、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）モデ

ルで単球浸潤を阻害する治療効果を報告されている¹⁹⁾。一方で最近の研究では抗 HIV 作用以外の CCR5 阻害剤の有用性の可能性が考えられている。ある研究では CCR5 は脳卒中後の皮質ニューロンで発現し、CCR5 阻害剤の投与は脳卒中および外傷性脳損傷後の早期回復につながったことが報告されている²⁰⁾。さらに MVC の投与により血液中の CD4 陽性 T 細胞数が増加するという報告もあり、これは治療中の HIV 感染患者の免疫機能の改善に潜在的に有用である可能性が考えられる。

4-4. Capsid inhibitors

HIV の標的細胞への侵入後、HIV コアの主要成分である HIV キャプシド (CA) はコアからの解離を始めるが、この過程 (uncoating) は逆転写の効率にも影響するとされており、これには複数の宿主因子が関与していることも知られている^{21,22)}。HIV-CA に作用する化合物の一部には抗 HIV 活性があることが分かっており、PF-3450074 (PF74) もその 1 つである (図 3)。PF74 は HIV コアに形成された CA ヘキサマー内の N 末端と C 末端の間の分子間界面で結合、この結合部位は CA と相互作用する宿主タンパク (CPSF6 および NUP153191) のそれと同一であることが分かっている²³⁾。一方で最近報告されている新規の CA 阻害剤 GS-CA1 および GS-CA2 (GS-CA1 の類似体) は、これまでに報告されている CA 阻害剤に比し、非常に低濃度 (IC₅₀ : 50-100 pM) で抗 HIV 活性を発揮、さらに動物を用いた薬物動態の解析ではこれらの薬剤は比較的長時間にわたり高い血中濃度を維持、長時間作用型薬物としての可能性を有していることも考えられている²⁴⁾。

5. おわりに

HIV のライフサイクルのさまざまなステップを標的とする数多くの抗 HIV 薬が臨床の場で用いられている。しかも、それらを凌駕する、あるいは既存薬とはまったく作用機序の異なる新規の候補薬もぞくぞくと基礎開発から臨床試験への階段を登っている。そのようなたゆまない努力から得られる新しい治療薬と、それを用いた治療法の改善は高い効果と少ない副作用のみならず、STR や長時間作用薬など、より飲みやすい・受けやすい治療、すなわち患者の QOL 向上にも大きく貢献するものと期待される。その一方で、これからの抗 HIV 薬には PrEP など、今までとは異なる用途での役割も期待されている。また HIV 感染症/AIDS 撲滅に向けて残された大きな研究課題とも言える、HIV の治療 (Cure) に向けた取り組みの中でも強力・安全な抗 HIV 薬は、今後検討されるであろう新しい治療法^{25,26)} と組み合わせる形でさらに重要な役割を果たすものと思われる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Mehellou Y, De Clercq E : Twenty-six years of anti-HIV drug discovery : Where do we stand and where do we go ? . J Med Chem 53 : 521-538, 2010.
- 2) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S : 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA 82 : 7096-7100, 1985.
- 3) Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, Espeseth A, Gabryelski L, Schleif W, Blau C, Miller MD : Inhibitors of strand transfer that prevent integration and inhibit HIV-1 replication in cells. Science 287 : 646-650, 2000.
- 4) Maeda K, Das D, Mitsuya H : Development of antiviral therapeutics for HIV-1 infection and AIDS. Treatment & Epidemiology (Hall JC, Hall BJ, Cockerell CJ eds.), HIV/AIDS in the Post-HAART Era : Manifestations, Shelton, CT, People's Medical Publishing House, USA, Chapter 40, pp 900-937, 2011.
- 5) Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H : Discovery and development of anti-HIV therapeutic agents : progress towards improved HIV medication. Curr Top Med Chem 19 : 1621-1649, 2019.
- 6) Ankrom W : Effect of severe renal impairment on doravirine pharmacokinetics. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, p Abstr. #430, 2016.
- 7) Nakata H, Amano M, Koh Y, Kodama E, Yang G, Bailey CM, Kohgo S, Hayakawa H, Matsuoka M, Anderson KS, Cheng YC, Mitsuya H : Activity against human immunodeficiency virus type 1, intracellular metabolism, and effects on human DNA polymerases of 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine. Antimicrob Agents Chemother 51 : 2701-2708, 2007.
- 8) Hattori S : Potent activity of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor, 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine, against HIV-1 infection in Hu-PBMC-NOD/SCID/JAK3null (NOJ) mouse model. Antimicrob Agents Chemother 53 : 3887-3893, 2009.
- 9) Grobler J : Long-acting oral and parenteral dosing of MK-8591 for HIV treatment or prophylaxis. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI),

- Boston, MA, p Abstr. #98, 2016.
- 10) Friedman E : A single monotherapy dose of MK-8591, a novel NRTI, suppresses HIV for 10 days. The Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, Vol. Abstr. #437LB, 2016.
- 11) Molina JM : Tolerability, safety, and efficacy of islatravir (MK-8591) at doses of 0.25 to 2.25 mg QD, in combination with doravirine and lamivudine through 24 weeks in treatment-naïve adults with HIV-1 infection. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), Mexico City, Mexico, 2019.
- 12) Barrett SE, Teller RS, Forster SP, Li L, Mackey MA, Skomski D, Yang Z, Fillgrove KL, Doto GJ, Wood SL, Lebron J, Grobler JA, Sanchez RI, Liu Z, Lu B, Niu T, Sun L, Gindy ME : Extended-duration MK-8591-eluting implant as a candidate for HIV treatment and prevention. *Antimicrob Agents Chemother* 62 : 2018.
- 13) Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczek D, Lutz T, Angel JB, Richmond GJ, Clotet B, Gutierrez F, Sloan L, Clair MS, Murray M, Ford SL, Mrus J, Patel P, Crauwels H, Griffith SK, Sutton KC, Dorey D, Smith KY, Williams PE, Spreen WR : Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2) : 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 390 (10101) : 1499–1510, 2017.
- 14) Wu L, Gerard NP, Wyatt R, Choe H, Parolin C, Ruffing N, Borsetti A, Cardoso AA, Desjardin E, Newman W, Gerard C, Sodroski J : CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. *Nature* 384 (6605) : 179–183, 1996.
- 15) Trkola A, Dragic T, Arthos J, Binley JM, Olson WC, Allaway GP, Cheng-Mayer C, Robinson J, Maddon PJ, Moore JP : CD4-dependent, antibody-sensitive interactions between HIV-1 and its co-receptor CCR-5. *Nature* 384 (6605) : 184–187, 1996.
- 16) Deng H, Liu R, Ellmeier W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR : Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 381 (6584) : 661–666, 1996.
- 17) Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, Konourina I, Hoepelman AI, Lampiris H, Hirschel B, Tebas P, Raffi F, Trottier B, Bellos N, Saag M, Cooper DA, Westby M, Tawadrous M, Sullivan JF, Ridgway C, Dunne MW, Felstead S, Mayer H, van der Ryst E ; Motivate 1 and Motivate 2 Study Teams : Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 359 : 1442–1455, 2008.
- 18) Seto M, Aikawa K, Miyamoto N, Aramaki Y, Kanzaki N, Takashima K, Kuze Y, Iizawa Y, Baba M, Shiraishi M : Highly potent and orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents : synthesis and biological activities of 1-benzazocine derivatives containing a sulfoxide moiety. *J Med Chem* 49 : 2037–2048, 2006.
- 19) Krenkel O, Puengel T, Govaere O, Abdallah AT, Mossanen JC, Kohlhepp M, Liepelt A, Lefebvre E, Luedde T, Hellerbrand C, Weiskirchen R, Longerich T, Costa IG, Anstee QM, Trautwein C, Tacke F : Therapeutic inhibition of inflammatory monocyte recruitment reduces steatohepatitis and liver fibrosis. *Hepatology* 67 : 1270–1283, 2018.
- 20) Joy MT, Ben Assayag E, Shabashov-Stone D, Liraz-Zaltsman S, Mazzitelli J, Arenas M, Abduljawad N, Kliper E, Korczyn AD, Thareja NS, Kesner EL, Zhou M, Huang S, Silva TK, Katz N, Bornstein NM, Silva AJ, Shohami E, Carmichael ST : CCR5 is a therapeutic target for recovery after stroke and traumatic brain injury. *Cell* 176 : 1143–1157 e13, 2019.
- 21) Campbell EM, Hope TJ : HIV-1 capsid : the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol* 13 : 471–483, 2015.
- 22) Rawle DJ, Harrich D : Toward the “unravelling” of HIV : host cell factors involved in HIV-1 core uncoating. *PLoS Pathog* 14 : e1007270, 2018.
- 23) Price AJ, Fletcher AJ, Schaller T, Elliott T, Lee K, KewalRamani VN, Chin JW, Towers GJ, James LC : CPSF6 defines a conserved capsid interface that modulates HIV-1 replication. *PLoS Pathog* 8, e1002896, 2012.
- 24) Carnes SK, Sheehan JH, Aiken C : Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity. *Curr Opin HIV AIDS* 13 : 359–365, 2018.
- 25) Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, Choudhary SK, Kuruc JD, Crooks AM, Parker DC, Anderson EM, Kearney MF, Strain MC, Richman DD, Hudgens MG, Bosch RJ, Coffin JM, Eron JJ, Hazuda DJ, Margolis DM : Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 487 (7408) : 482–485, 2012.
- 26) Katlama C, Deeks SG, Autran B, Martinez-Picado J, van Lunzen J, Rouzioux C, Miller M, Vella S, Schmitz JE, Ahlers J, Richman DD, Sekaly RP : Barriers to a cure for HIV : new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs. *Lancet* 381 (9883) : 2109–2117, 2013.