

総 説

抗 HIV 薬および HIV 治癒研究の現状

Current Status of Anti-HIV Drugs and HIV Cure

原 田 恵 嘉

Shigeyoshi HARADA

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 エイズ研究センター

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases, Japan Institute for Health Security

日本エイズ学会誌 27: 111-118, 2025

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) をはじめ、感染症では免疫システムが病原体を認識して排除し、宿主を病気や感染から防御する。その中で、CD4 陽性 T リンパ球 (ヘルパー T 細胞) は病原体に対する抗原刺激に応答して、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の活性化や、B 細胞による抗体産生を促進するなど、免疫の司令塔としての役割を果たす。

他の感染症と異なり HIV 感染症においては、HIV の感染標的が CD4 陽性 T リンパ球そのものであり、感染後、数年で文字どおり免疫不全を引き起こすという 1 つ目の障壁が存在する¹⁾。しかし、AZT (ジドブジン) の登場から始まり、挑戦的かつ飛躍的に進歩してきた抗 HIV 薬が、免疫システムに代わりウイルス複製を制御し、かつ本家の免疫システムを維持させることにより、「不治の病」と言われた HIV 感染症を、制御可能な「慢性感染症」へと変貌させることに成功した²⁾。

一方で、この HIV 感染症には、HIV 遺伝子がヒト遺伝子に組み込まれ長期間潜伏する、という 2 つめの障壁がさらに存在する。これら潜伏感染細胞 (リザーバー) は HIV 遺伝子を有したまま分裂増殖を続け、細胞の寿命が尽きるまで HIV と共存し、HIV 治癒 (Cure) の最大障壁として立ちはだかる。しかし、その対抗策は依然見出せていない³⁾。

本稿では、1985 年に最初の抗 HIV 薬である AZT が報告されてから 40 年が経過した 2025 年における抗 HIV 薬の現状、および HIV 治癒研究の動向に関して概説したい。

2. 抗 HIV 薬 (抗レトロウイルス薬)

1981 年の AIDS 初症例の報告に続き、1983 年に原因ウイルスである HIV-1 が分離されて以降、精力的かつ継続的な基礎研究が進められ、HIV 複製に関するさまざまな機序および宿主因子が明らかにされ「HIV 複製サイクル」という白地図が埋められてきた (図 1)^{1,4)}。これら複製機序に関する基礎研究は、新たなる治療戦略のためにも、引き続き精力的に進められている。結果、HIV は自身のウイルスタンパクおよび宿主因子を使用しながら、①接着、②融合、③逆転写、④組み込み、⑤転写、⑥翻訳、⑦粒子形成、⑧出芽、そして、⑨成熟、の各ステップを経て子孫ウイルスを産生する (図 1)。

正式には抗レトロウイルス薬 (anti-retroviral drug ; ARV) と呼ばれる抗 HIV 薬は、この「HIV 複製サイクル」の各ステップおよび各因子を阻害することで、ウイルス複製を停止させて、AIDS すなわち免疫不全に至るのを制御する。これまでに実用化された 35 種類の抗 HIV 薬は、阻害する複製ステップにより、接着阻害剤、接着後阻害剤、CCR5 阻害剤、融合阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors ; NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; NNRTI)、カプシド阻害剤 (capsid inhibitor ; CAI)、インテグラーゼ阻害剤 (integrase strand transfer inhibitors ; INSTI) およびプロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor ; PI) に分類される (図 1 および 2)。これら抗 HIV 薬は潜伏感染細胞に組み込まれた HIV 遺伝子を取り除くことはできないが、(1) 感染者体内の HIV 量を減らし、(2) 免疫システムを保持し、(3) 合併症を減少し、そして、(4) HIV 感染リスクを低減する (undetectable = untransmittable ; U=U) など、現在の抗 HIV 治療および HIV 感染制御の柱として獅子奮迅の働きをする。

2025 年 3 月時点で、本邦で使用可能な抗 HIV 薬は、1

著者連絡先：原田恵嘉 (〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 エイズ研究センター)

2025 年 7 月 21 日受付

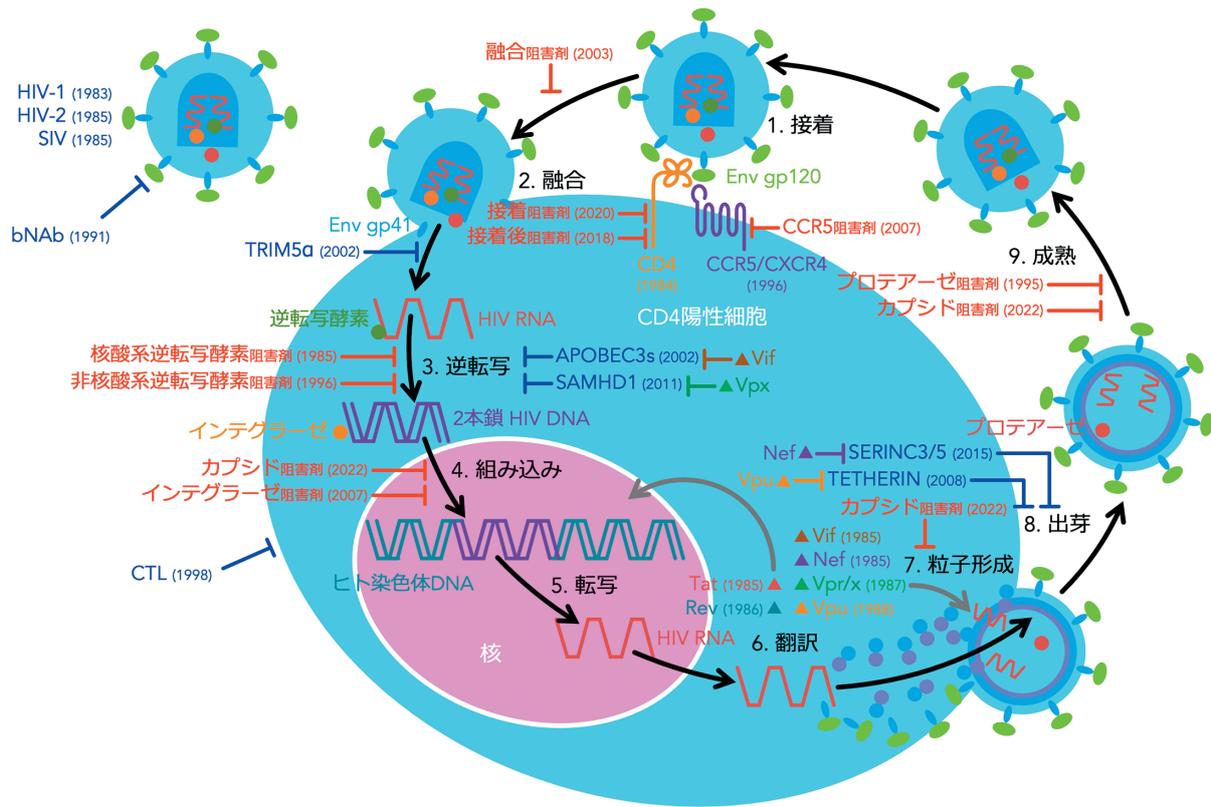


図 1 HIV 複製サイクルと抗 HIV 薬作用点

HIV は自身のウイルス表面糖タンパク Env を用いて、宿主 CD4 陽性細胞表面にある主要受容体 (CD4) および補助受容体 (ケモカイン受容体 CCR5 または CXCR4) に連続的に結合し、宿主細胞内に侵入する。その後、HIV 逆転写酵素により、ウイルス RNA 遺伝子を鋳型にして 2 本鎖ウイルス DNA を合成 (逆転写) する。逆転写で合成された 2 本鎖ウイルス DNA は HIV インテグラーゼにより宿主染色体のヒト 2 本鎖 DNA へ組み込まれる。その後はヒト細胞の転写・翻訳システムを利用して子孫ウイルスを産生 (粒子形成・出芽) していくが、その際、HIV 酵素タンパク Pol (プロテアーゼ・逆転写酵素・インテグラーゼ) と構造タンパク Gag (カプシド等) は、まず複合タンパクとして合成され、HIV 自身のプロテアーゼによって特定の部位で切断 (成熟) されてはじめてその機能を発揮する。抗 HIV 薬はこの「HIV 複製サイクル」の各ステップおよび各因子を阻害することで、ウイルス複製を停止させて、AIDS に至るのを制御する。括弧内の西暦は、抗 HIV 薬の米国 FDA 承認年または各宿主因子等の報告年を示す。

種類 1 剤形の CCR5 阻害剤, 6 種類 9 剤形の NRTI, 2 種類 4 剤形の NNRTI, 1 種類 2 剤形の CAI, 5 種類 9 剤形の INSTI, そして 3 種類 5 剤形の PI である (図 2)⁵⁾。これら抗 HIV 薬は、「抗 HIV 活性が強力」・「副作用が少なく」・「耐性になりにくい」という秀でた能力は無論のこと、「薬剤相互作用が少ない」・「1 日 1 回 1 錠合剤 (single tablet regimen; STR)」・「数カ月 1 回投与の長期間作用型 (long acting; LA)」などの利便性も追加して向上している。抗 HIV 薬は耐性ウイルスの出現を防ぐために 1 剤では使用せず、強力な HIV 抑制効果を有する「キードラッグ」である INSTI, NNRTI または PI のいずれか 1 剤と、キードラッグを補足し抑制効果を高める「バックボーン」である NRTI の 2 剤, の組み合わせを標準的治療とするが、現在では 2 剤療法も展開されている⁶⁾。

2-1. CCR5 阻害剤および侵入阻害剤

HIV は自身のウイルス表面糖タンパク Env を用いて、宿主 CD4 陽性細胞表面にある主要受容体 (CD4) および補助受容体 (ケモカイン受容体 CCR5 または CXCR4) に連続的に結合し、宿主細胞内に侵入する^{1,7,8)}。この侵入過程は、「接着」・「補助受容体結合」・「膜融合」の 3 段階から成る (図 1)。現在、これら 3 段階を標的とした抗 HIV 薬として、接着阻害剤 (ホステムサビル)⁹⁾、接着後阻害剤 (イバリズマブ)¹⁰⁾、CCR5 阻害剤 (マラビロク)¹¹⁾、融合阻害剤 (エンフビルチド)¹²⁾ が実用化されている (図 1 および 2)。

本邦で 2008 年 12 月に承認された MVC (マラビロク) は、補助受容体 CCR5 に選択的に結合してその立体構造を変化させて、接着ステップで形成された gp120-CD4 複合

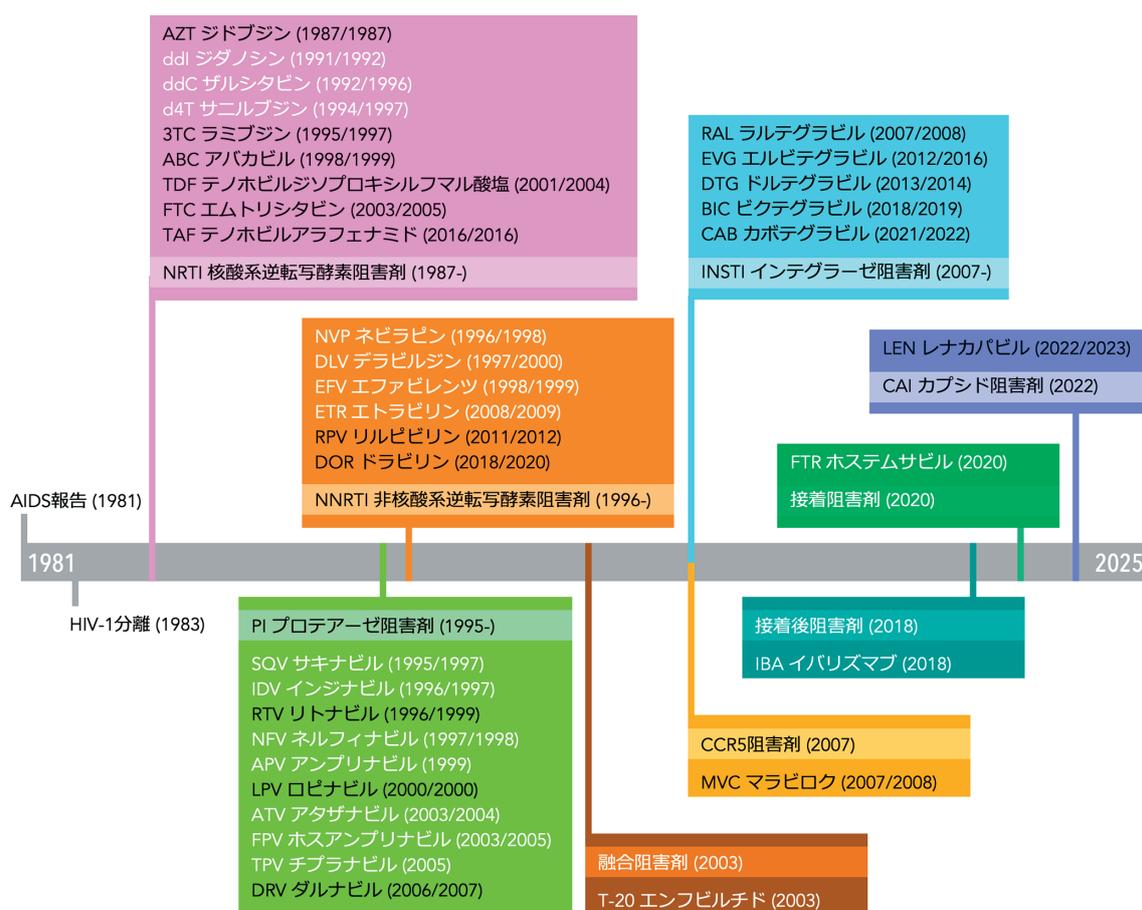


図 2 抗 HIV 薬の種類とその進歩

1981年のAIDS初症例の報告、1983年の原因ウイルスであるHIV-1の分離に引き続き、1987年、最初の抗HIV薬としてAZT（ジドブジン）が実用化されたことで、抗HIV薬研究開発の扉は開かれた。1995年には最初のプロテアーゼ阻害剤SQV（サキナビル）が実用化され、翌年1996年から異なるクラスの抗HIV薬を組み合わせた多剤併用療法が投入されたことで、HIV感染者の死亡率は劇的に減少した。2013年には「1日1回服用」・「抗HIV活性も強力」・「副作用も少なく」・「耐性にもなりにくい」・「薬剤相互作用も少ない」という五拍子揃った第二世代インテグラーゼ阻害剤DTG（ドルテグラビル）の登場により、HIV感染症治療は更なる新時代を迎えた。最新の令和生まれのカブシド阻害剤LEN（レナカパビル）を含めて、2025年7月時点までに9クラス35種類の薬を擁するのは、他感染症に比して規格外であるが、むしろここまでしないとHIV感染症には対峙できないという実情を表している。2025年3月時点、本邦で使用可能な抗HIV薬を黒字で示す。加えて、括弧内の西暦は（米国FDA承認年/本邦承認年）を示す。

体とCCR5の結合を阻害する^{7,11)}。しかし、MVCはCXCR4指向性およびCCR5/CXCR4二重指向性HIVを阻害することはできないので、使用するには補助受容体の指向性検査が必要となる^{5,13)}。

2-2. 核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）

1985年に最初のNRTIとして、かつ最初の抗HIV薬としてAZT（ジドブジン）の有効性が報告されたことで、抗HIV薬の研究開発の扉は開かれ、令和においても5種のNRTIは初回治療の「バックボーン」の柱として守護する^{2,5)}。

HIV逆転写酵素は、ウイルスRNA遺伝子を鋳型にして

2本鎖ウイルスDNAを合成（逆転写）する触媒を担う（図1）。NRTIはこの逆転写酵素の基質であるヌクレオシド/ヌクレオチド誘導体であるが、本来の基質と異なり五炭糖の3'部位OH基を欠くことによりチェーンターミネーターとして機能し、新規ウイルスDNAの伸長反応を阻害する⁷⁾。

本邦で初回治療の「バックボーン」に推奨されるNRTIは、TAF（テノホビルアラフェナミド）、TDF（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩）、FTC（エムトリシタピン）、3TC（ラミブジン）およびABC（アバカビル）の5種類である⁵⁾。FTC・3TCに対する代表的な耐性変異M184V/Iは、その耐性の代償としてHIV複製能が低下し、かつ相

棒である TAF・ABC の薬剤感受性を増進することが報告されている¹⁴⁾。結果「バックボーン」は「TAF/FTC」または「3TC/ABC」の各 2 剤が相棒となる⁵⁾。また、TAF と TDF はともにテノホビルのプロドラッグであるが、後発（本邦では 2016 年 12 月承認）の TAF は効率的な標的細胞内移行により低用量が実現し、TDF で見られる腎機能障害・骨密度低下等の副作用が軽減されており、現在では TAF の使用が推奨される⁵⁾。加えて、2024 年 8 月に、本邦でも TDF/FTC が HIV 曝露前予防（PrEP）として薬事承認を受けたことを追記する。

2-3. 非核酸系逆転写酵素阻害剤（NNRTI）

NNRTI の標的も逆転写酵素であるが作用機序は異なり、逆転写酵素の活性中心近傍の疎水ポケットに直接結合することで、その構造変化を変化させて酵素活性を阻害する（図 1）^{7,15)}。

本邦で初回治療の「キードラッグ」に推奨される NNRTI は、RPV（リルピビリン）と DOR（ドラビリン）の 2 種類である⁵⁾。RPV には 3 種の剤形があり、長時間作用型の RPV 筋注製剤（半減期 60 日）は、後述する INSTI の CAB 筋注製剤との併用で 1~2 カ月ごとの投与が可能となり、長期的にウイルス学的抑制が安定している場合の薬剤変更の選択肢となる¹⁶⁾。他方、2020 年 1 月に承認された後発の DOR は、それ以前の NNRTI の主要耐性変異である K103N や Y181C にも有効性を保つように設計・開発され、かつ薬物相互作用や中枢神経系への副作用も少ない、という特徴を有する¹⁷⁾。

一般的に NNRTI は、後述する INSTI や PI と比較して耐性変異が生じやすい（ジェネテックバリアが低い）。NVP（ネビラピン）および EFV（エファビレンツ）は本邦ではすでに使用されていないが、アジア・太平洋地域をはじめ世界的には依然「キードラッグ」の柱として頼られている。しかし、WHO の薬剤耐性サーベイランスの報告では、調査した 30 カ国中 21 カ国で NVP/EFV に対する治療前薬剤耐性（pretreatment drug resistance；PDR）が 10% を超えており、よりいっそうの耐性ウイルスの出現・蔓延への注意、または INSTI への「キードラッグ」変更が助言されている¹⁸⁾。

2-4. カプシド阻害剤（CAI）

HIV 構造タンパクであるカプシドは、6 量体もしくは 5 量体サブユニットから成る円錐型コアを形成し、その中にウイルス RNA 遺伝子を格納・保護する。LEN（レナカピビル）は、多量体を形成するカプシド単量体間の界面に結合することで、「ウイルス DNA の核内移行（組み込み前）」・「ウイルス粒子形成と出芽」・「カプシドコア形成（成熟）」の、カプシドが関わる HIV 複製サイクルの 3 つのステップを多段階に阻害する（図 1）¹⁹⁾。

すべての抗 HIV 薬の中で最新となる、令和生まれの LEN は、本邦では 2023 年 8 月に「多剤耐性 HIV 感染症」に対する長期作用型抗 HIV 薬（半減期は経口剤 10 日・皮下注剤 80 日）として承認された⁵⁾。また長期作用型という特性を活用して、年 2 回皮下投与による曝露前予防（PrEP）試験（PURPOSE 試験）も進行中である。PURPOSE 1 試験では 5,338 人中感染例は 0、PURPOSE 2 試験では 2,179 人中 2 例の感染が報告された（同試験内で行われた TDF/FTC 群では 9 例が感染）。本試験は PURPOSE 5 まで予定されている²⁰⁾。

2-5. インテグラーゼ阻害剤（INSTI）

2013 年に「1 日 1 回服用」・「抗 HIV 活性も強力」・「副作用も少なく」・「耐性にもなりにくい」・「薬剤相互作用も少ない」という五拍子揃った第二世代 INSTI の DTG（ドルテグラビル）が登場したことで、HIV 感染症治療は新時代を迎えた²¹⁾。

HIV インテグラーゼは「3'-プロセッシング反応（2 本鎖ウイルス DNA の 3' 末端 2 塩基を削除）」の後に「ストランドトランスファー反応（2 本鎖ウイルス DNA をヒト遺伝子 DNA へ組み込む）」を触媒する 2 つの酵素反応を有し、逆転写反応で合成された 2 本鎖ウイルス DNA を宿主染色体のヒト 2 本鎖 DNA へ組み込む。INSTI はインテグラーゼ酵素の活性中心に位置する 2 つの Mg²⁺ をキレートして、ストランドトランスファー反応を選択的に阻害する^{7,22)}。

本邦で初回治療の「キードラッグ」に推奨される INSTI は、RAL（ラルテグラビル）²³⁾、DTG（ドルテグラビル）²¹⁾ および BIC（ビクテグラビル）²⁴⁾ の 3 種類である。最初に開発された第一世代 INSTI である RAL は、代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）の影響を受けないため薬物相互作用が INSTI の中で最も少ないことが大きな利点であるが、ジェネテックバリアは比較的低い^{5,25)}。他方、本邦で 2014 年 3 月末に承認された DTG は、RAL および EVG（エルビテグラビル）の第一世代 INSTI に対する耐性ウイルスにも強い活性を維持し、かつ高いジェネテックバリアを有する。主に UGT1A1 の基質であるが CYP3A4 でもわずかに代謝される^{5,25)}。また長期服用に伴う副作用軽減・回避として、DTG と 3TC の 2 剤併用療法も開始されている¹⁶⁾。DTG と同じ第二世代 INSTI である BIC は BIC/TAF/FTC の 1 日 1 回 1 錠の STR 合剤が大きな利点である。DTG 同様ジェネテックバリアは高いが、CYP3A で代謝される割合が DTG よりも高いため薬物相互作用は DTG より多い^{5,25)}。同じく第二世代 INSTI である CAB（カボテグラビル）には 2 種の剤形があり、長時間作用型の CAB 筋注製剤（半減期 38 日）は、前述した RPV 筋注製剤と併用して 1~2 カ月ごとの投与が可能である¹⁶⁾。

また DTG は国連支援組織である医薬品特許プールとのライセンス契約により低コスト版も製造され、現在、アフリカ地域をはじめとする HIV 感染流行国にも安価で供給されて世界規模の「キードラッグ」の柱として縦横無尽に守護する²⁶⁾。

2-6. プロテアーゼ阻害剤 (PI)

1995 年に最初のプロテアーゼ阻害剤である SQV (サキナビル) が実用化されるまで、抗 HIV 薬は 5 種類の NRTI だけであり、その効果は限定的であった。しかし NRTI に次ぐ 2 番目の抗 HIV 薬クラスとして PI が合流したことで、翌年 1996 年から異種クラスの抗 HIV 薬を組み合わせた多剤併用療法 (antiretroviral therapy ; ART) が始動し、HIV 感染者の死亡率は劇的に減少した。現在においても PI は、強力な抗 HIV 活性および規格外のジェネテックバリアの高さから「キードラッグ」および「サルベージ療法」の柱として睨みを利かす⁵⁾。

HIV の酵素タンパク Pol (プロテアーゼ・逆転写酵素・インテグラーゼ) と構造タンパク Gag (カプシド等) は、まず複合タンパクとして合成され、HIV 自身のプロテアーゼによって特定の部位で切断されてはじめてその機能を発揮する。PI は HIV プロテアーゼの酵素活性部位に擬似基質として結合し、その酵素活性を阻害する⁷⁾。

現在、本邦で初回治療の「キードラッグ」に推奨される PI は、DRV (ダルナビル) のみである。後発で第二世代 PI である DRV は、すべての抗 HIV 薬の中でジェネテックバリアが最も高く、薬剤耐性症例に対するサルベージ療法の要でもある²⁷⁾。一方で、DRV だけでなく一般的に PI は、CYP3A4 により代謝されることから、薬物動態学的増強因子 (ブースター) の Cobi (コビスタット) や RTV (リトナビル) の併用が必要であるため薬物相互作用に注意を要する^{5, 25)}。

3. HIV 治癒 (Cure)

以上、超絶した抗 HIV 薬軍団を擁する多剤併用療法 (ART) は、HIV の複製を抑え免疫不全を防ぐという防御戦では円熟の域に到達したと言える。しかし、生涯継続しなければならない治療であるがゆえに、慢性疾患および治療の長期継続による「長期毒性」・「長期アドヒアランス」・「慢性合併症」・「費用」など、多くの課題を抱えている。結果、抗 HIV 薬の服薬を中断しても HIV の増殖抑制が継続する「治癒 (長期寛解)」に関する治療、すなわち反転攻勢の攻撃戦略が注目される。

2024 年 7 月、独国ミュンヘンで開催された第 25 回国際エイズ会議 (AIDS2024) においてシャリテ・ベルリン医科大学の Gaebler 博士から「次のベルリン症例：幹細胞移植を受けて HIV から実質的に治癒した 7 人目の例」が報



図 3 幹細胞移植により治癒した 8 症例

最初の幹細胞移植による治癒例である「ベルリン症例」は 2007 年に急性骨髄性白血病の治療の一環として CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体ドナーから骨髄移植を受けた。それ以降、「ロンドン症例」・「デュッセルドルフ症例」・「希望の街症例」・「フランス症例」の 4 例も同様の CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体ドナーからの幹細胞移植を受けて治癒された。他方、2022 年には CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体臍帯血幹細胞に CCR5 野生型 (WT) の幹細胞を組み合わせ投与された「ニューヨーク症例」が報告された。その翌年の「ジュネーブ症例」では CCR5 野生型 (WT) ドナーからの移植による治癒が報告された。また、治癒 7 例目となる「次のベルリン症例」で、CCR5 Δ32 対立遺伝子を 1 コピーのみ有するヘテロ接合体 CCR5 Δ32/WT ドナーによる初めての治癒例が報告された。さらに 2025 年 3 月には、CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体ドナーからの幹細胞移植を受けて寛解を維持している「シカゴ症例」と「オスロ症例」も新たに報告されている。症例順を示す番号の横の西暦は幹細胞移植の年を示す。

告された (図 3)。7 人目の治癒例は 2015 年 10 月に急性骨髄性白血病の治療のため幹細胞移植を受けた後、2018 年 9 月に抗 HIV 薬の服用を停止したが、それ以降、約 6 年間にわたり HIV が検出されていない、とのことであった²⁸⁾。

欧米人特異的に、補助受容体 CCR5 遺伝子の 32 塩基対を欠損した「CCR5 Δ32 対立遺伝子」を有する集団が存在する。Δ32 変異株は細胞表面に CCR5 受容体を発現することができず、HIV 補助受容体としては機能しない。結果、この Δ32 対立遺伝子をホモ接合で有する者 (CCR5 Δ32/Δ32) は HIV 感染に対して抵抗性を示す²⁸⁻³⁶⁾。最初の幹細胞移植による治癒例である「ベルリン症例」は 2007 年に急性骨髄性白血病の治療の一環として、CCR5 Δ32/Δ32 ホ

モ接合体ドナーから骨髄移植を受けた。その後、抗 HIV 薬の服用を停止したが、HIV 量は検出限界以下の状態が続き、治癒されたと報告された (図 3)²⁹⁾。それ以降、「ロンドン症例」³⁰⁾・「デュッセルドルフ症例」³¹⁾・「希望の街症例」³²⁾・「フランス症例」³³⁾ の 4 例も同様の CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体ドナーからの幹細胞移植を受けて治癒されたと報告された。他方、上述の 5 例とは異なり、2022 年の「ニューヨーク症例」では、量に限りがある CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体臍帯血幹細胞に CCR5 野生型 (WT) の親族由来成人幹細胞を組み合わせて移植後、治癒された³⁴⁾。その翌年の治癒 6 例目にあたる「ジュネーブ症例」は、CCR5 野生型 (WT) ドナーからの移植での初めての治癒例となる³⁵⁾。1993 年に同じく CCR5 野生型ドナーからの移植として「ボストン症例 (2 例)」が報告されたが、抗 HIV 薬服用中断中止から 3 カ月後および 8 カ月後にウイルスが再増殖し、治癒には至らなかった³⁶⁾。「ジュネーブ症例」は報告時点では 20 カ月という「ボストン症例」より遥かに長い HIV 寛解を達成しているが、現在も注意深く医師が対応している。そして、今回の治癒 7 例目である「次のベルリン症例」は、CCR5 Δ32 対立遺伝子を 1 コピーのみ有するヘテロ接合体の CCR5 Δ32/WT ドナーから移植され、治癒に至った初めての例となる²⁸⁾。7 例目の報告以降も、上述の「フランス症例」³³⁾ に加え、2025 年 3 月、第 35 回レトロウイルスと日和見感染学会議 (CROI2025) において CCR5 Δ32/Δ32 ホモ接合体ドナーからの幹細胞移植を受けて寛解を維持している「シカゴ症例」³⁷⁾ と「オスロ症例」³⁸⁾ の 2 症例が発表された。このまま寛解が継続されれば、今後、機能的に治癒した 9 例目と 10 例目の症例となる。以上、令和に入り、治癒 2 例目の「ロンドン症例」から 10 例目 (仮) の「オスロ症例」まで幹細胞移植による長期寛解例が 9 例、毎年のように立て続けに報告されている。しかし、2024 年末時点で 4,080 万人の感染者が推定されている HIV 感染症においては、10 例 (仮) の治癒成功例が示されても、幹細胞移植は「治療費」・「化学療法」・「免疫抑制による副作用の可能性」等から、一般的に実行可能な選択肢ではないのが現状である³⁹⁾。一方で、「ジュネーブ症例」以降は CCR5 Δ32 変異だけでなく、潜伏感染細胞 (リザーバー) を減少させることにも焦点が当てられ、移植片対宿主のメカニズムや免疫抑制剤等、移植成功例における HIV 排除に関与する他の制御機序の探索研究に注目が集まる。同時に、CRISPR 遺伝子編集技術を用いて補助受容体 CCR5 を無効化または削除するなど、幹細胞移植に代わる HIV 感染抵抗性に関する「遺伝子治療研究」も行われている⁴⁰⁾。

加えて、HIV 寛解に対しては、抗 HIV 薬の早期治療による試みが継続的に行われている。「ミシシッピー症例

(28 カ月抑制)」⁴¹⁾ および「ヴィスコンティ・コホート研究 (48~115 カ月抑制)」⁴²⁾ の双方で、感染早期に抗 HIV 治療を開始し、その後に投薬中断しても HIV の増殖抑制が継続する症例が報告された。幹細胞移植以外の臨床例で長期寛解が示されたことにより、「高精度のリザーバー評価系確立」・「残存ウイルス排除研究」・「免疫システム・ワクチン研究」等、「HIV 寛解」に関する研究が精力的に行われている⁴³⁾。第 25 回国際エイズ会議 (AIDS2024) においても、抗 HIV 薬非存在下での長期間の寛解状態を解析する「分析的治療中断 (analytical treatment interruption : ATI)」をはじめとして多様な HIV 寛解に関する研究が報告・協議された。

4. おわりに

HIV 感染症は「標的が免疫司令塔」かつ「ヒト遺伝子へ埋伏」という克服するにはあまりにも強靱な双壁を有する。1 つ目の障壁である「標的が免疫司令塔」に対しては、40 年間で多様な抗 HIV 薬を実用化させることで HIV の複製を抑え込むことに成功した。1 疾患に対し 9 クラス 35 種類を揃える布陣はさすがに規格外の対応と感ずるかもしれないが、裏を返すと、ここまで増援しないとこの感染症を抑え込むことが難しい、ということの証左でもある。実際、今回概説した新世代の抗 HIV 薬に対しても、すでに薬剤耐性症例が報告されている。それゆえに現在も挑戦的かつ継続的に進められている次世代抗 HIV 薬開発および基礎研究から、将来の規格外の最強薬が現れることに期待したい。他方、「ヒト遺伝子へ埋伏」という第二の障壁に対しては、幹細胞移植による治癒の成功例に学びながら、こちらにも残存ウイルス排除研究および遺伝子治療研究など HIV 寛解へ導く研究が多角的に進められており、治癒 (長期寛解) へ導く新たな研究成果もおおいに期待したい。おそらく 2025 年 7 月、ルワンダ・キガリで開催されている第 13 回 HIV 科学会議 (IAS2025) において、これら双壁に対する新たな研究成果が報告されていると思うが、その詳細は別稿に譲りたい。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Bekker LG, Beyrer C, Mgodini N, *et al* : HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 9 : 42, 2023.
- 2) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, *et al* : 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) Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, *et al* : Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 9 : 727-728, 2003.
 - 4) Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, *et al* : HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 1 : 15035, 2015.
 - 5) 令和6年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策政策研究事業, HIV感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究(研究代表者 渡邊大): 抗HIV治療ガイドライン, 2025年3月.
 - 6) Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, *et al* : An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *AIDS* 20 : 2051-2064, 2006.
 - 7) De Clercq E. Anti-HIV drugs : 25 compounds approved within 25 years after the discovery of HIV. *Int J Antimicrob Agents* 33 : 307-320, 2009.
 - 8) Levy J. Infection by human immunodeficiency virus—CD4 is not enough. *N Engl J Med* 335 : 1528-1530, 1996.
 - 9) Nettles RE, Schürmann D, Zhu L, *et al* : Pharmacodynamics, safety, and pharmacokinetics of BMS-663068, an oral HIV-1 attachment inhibitor in HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis* 206 : 1002-1011, 2012.
 - 10) Beccari MV, Mogle BT, Sidman EF, *et al* : Ibalizumab, a novel monoclonal antibody for the management of multi-drug-resistant HIV-1 infection. *Antimicrob Agents Chemother* 63 : e00110-e00119, 2019.
 - 11) Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, *et al* : Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. *J Virol* 81 : 2359-2371, 2007.
 - 12) Matthews T, Salgo M, Greenberg M, *et al* : Enfuvirtide : the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nat Rev Drug Discov* 3 : 215-225, 2004.
 - 13) Regoes R, Bonhoeffer S : The HIV coreceptor switch : a population dynamical perspective. *Tr Microbiol* 13 : 269-277, 2005.
 - 14) Paredes R, Sagar M, Maroni V, *et al* : *In vivo* fitness cost of the M184V mutation in multidrug-resistant human immunodeficiency virus Type 1 in the absence of lamivudine. *J Virol* 83 : 2038-2043, 2008.
 - 15) Sarafianos SG, Marchand B, Das K, *et al* : Structure and function of HIV-1 reverse transcriptase : molecular mechanisms of polymerization and inhibition. *J Mol Biol* 385 : 693-713, 2009.
 - 16) Gibas KM, Kelly SG, Arribas JR, *et al* : Two-drug regimens for HIV treatment. *Lancet HIV* 9 : e868-883, 2022.
 - 17) Orkin C, Squires KE, Molina JM, *et al* : Doravirine/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate is non-inferior to efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve adults with human immunodeficiency virus-1 infection : week 48 results of the DRIVE-AHEAD trial. *Clin Infect Dis* 73 : 33-42, 2021.
 - 18) HIV drug resistance report 2021 (WHO, Nov 24, 2021).
 - 19) Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, *et al* : Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 386 : 1793-1803, 2022.
 - 20) Kelley CF, Acevedo-Quiñones M, Agwu AL, *et al* : Twice-yearly lenacapavir for HIV prevention in men and gender-diverse persons. *N Engl J Med* 392 : 1261-1276, 2025.
 - 21) Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, *et al* : Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO) : 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 383 : 2222-2231, 2014.
 - 22) Pommier Y, Johnson AA, Marchand C : Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 4 : 236-248, 2005.
 - 23) Scopelliti F, Pollicita M, Ceccherini-Silberstein F, *et al* : Comparative antiviral activity of integrase inhibitors in human monocyte-derived macrophages and lymphocytes. *Antiviral Res* 92 : 255-261, 2011.
 - 24) Sax PE, Pozniak A, Montes ML, *et al* : Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490) : a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390 : 2073-2082, 2017.
 - 25) 増田純一 : 抗HIV薬の薬物動態と薬物相互作用. 日本エイズ学会誌 26 : 105-110, 2024.
 - 26) ViiV Healthcare group of companies website. <https://viihealthcare.com/hiv-news-and-media/news/press-releases/2024/april/mpp-10-years-anniversary/> (2025年7月閲覧)
 - 27) Koh Y, Nakata H, Maeda K, *et al* : Novel bis-tetrahydrofuranylurethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMC114) with potent activity against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 47 : 3123-3129, 2003.

- 28) Mallapaty S : Seventh patient cured of HIV : why scientists are excited. *Nature* 632 : 235–236, 2024.
- 29) Hutter G, Nowak D, Mossner M, *et al* : Long-term control of HIV by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360 : 692–698, 2009.
- 30) Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, *et al* : HIV-1 remission following CCR5 Δ 32/ Δ 32 haematopoietic stem cell transplantation. *Nature* 568 : 244–248, 2019.
- 31) Jensen B, Knops E, Cords L, *et al* : In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5 Δ 32/ Δ 32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Nat Med* 29 : 583–587, 2023.
- 32) Dickter J, Aribi A, Cardoso AA : HIV-1 remission after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 390 : 669–671, 2024.
- 33) amfAR website. <https://www.amfar.org/news/the-french-patient-may-be-the-latest-person-cured-of-hiv/> (2025 年 7 月閲覧)
- 34) Hsu J, Van Besien K, Glesby MJ, *et al* : HIV-1 remission and possible cure in a woman after haplo-cord blood transplant. *Cell* 186 : 1115–1126, 2023.
- 35) Sáez-Cirión A, Mamez AC, Avettand-Fenoel V, *et al* : Sustained HIV remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells. *Nat Med* 30 : 3544–3554, 2024.
- 36) Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, *et al* : Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation : report of 2 cases. *Ann Intern Med* 161 : 319–327, 2014.
- 37) Rubinstein P, Pérez L, Rondelli D, *et al* : Sustained HIV remission despite transient rebound viremia after a CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplant. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, abstract 531, 2025.
- 38) Trøseid M, Myhre AE, Gullaksen HH, *et al* : HIV remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplant from CCR5 Δ 32/ Δ 32 sibling donor. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, abstract 532, 2025.
- 39) UNAIDS FACT SHEET 2025. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf (2025 年 7 月閲覧)
- 40) Henrich TJ, Beegle J, Stewart D, *et al* : Phase I clinical trial AMC097 evaluating engraftment and HIV resistance of gene modified blood cells. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, abstract 538, 2025.
- 41) Luzuriaga K, Gay H, Ziemiak C, *et al* : Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med* 372 : 786–788, 2015.
- 42) Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al* ; ANRS VISCONTI Study Group : Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI study. *PLoS Pathog* 9 : e1003211, 2013.
- 43) Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, *et al* : International AIDS Society global scientific strategy : towards an HIV cure. *Nat Med* 22 : 839–850, 2016.