

HIV感染症とエイズの治療薬の開発

～ 有機化学・薬理学・ウイルス学・結晶解析学・臨床科学を糾合させて ～

満屋 裕明

熊本大学大学院生命科学研究部 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
国立国際医療研究センター・臨床研究センター

HIV-1感染症とAIDSにかかわる生物学・医学の領域は、史家の批判を待たずして、長い生物学・医学の歴史で最もドラマチックな経過を辿った医・科学分野の1つとなった。1981年に初めてAIDSの臨床例が、続いて1983年に病原体 HIV-1の単離が報告され、1987年には最初のAIDS治療薬が臨床に導入された。以来、複数の抗ウイルス剤を用いた多剤併用療法 (cART) によって、AIDSの治療は瞠目する程の進歩を遂げて、HIV-1感染症とAIDSの病態は著しい好転をみた。取り分け、AIDSの治療の歴史は、迅速な薬剤開発、一年に数度もupdateされる「治療ガイドライン」、継続的な治療の進歩と治療環境の改善などに見て取れる通り、文字通り目紛しく変転を続けている。無論この種の変転は進歩を意味する。

HIV-1感染症とAIDSに対する治療領域で成功をもたらした大きな理由は、AIDS治療薬の開発がその端緒から特定の分子を標的とした「分子標的治療薬」として進められたことにつきて。治療薬の先鞭となった最初の3剤 azidothymidine、didanosine、zalcitabine は、何れも逆転写酵素を標的として考案・同定・開発された。1990年代に入って開発されたプロテアーゼ阻害剤もHIV-1のプロテアーゼの結晶解析データを基礎としてデザインされ、そのような結晶解析からのアプローチが臨床的な成功を収めた最初の薬剤となった。3つ目のクラスの抗HIV-1剤、融合阻害剤もHIV-1の細胞膜との融合に必須のウイルス糖蛋白の機能と構造からデザインされた。比較的最近になって認可されたCCR5阻害剤やインテグラーゼ阻害剤の開発もCCR5やインテグラーゼの構造と機能の理解の進展に負っている。このようなAIDS治療薬開発の成功は、cARTが未だ種々の副作用、耐性発現などの問題を有しているとはいえ、HIV-1感染症に対する治療薬が今後も一層の進化を遂げる事を紛れもなく示している。AIDS に対する治療薬開発で矢継ぎ早の成功をもたらしたこの「分子標的」アプローチがインフルエンザや白血病に対する分子標的治療薬開発のモデルケースとなった事実は強調して良い。

HIV-1 感染症と AIDS の治療に関わる分野では、一旦確立されたかに思えた『治療の原理』さえもが変更を余儀なくされる。1990年代中期の「hit early, hit hard (早期の強力な治療)」の原則は一時完全に撤回されて、無症状の感染者であれば治療開始を遅らせることとなったが、今は再び治療の早期化が唱導される様になった。しかし、このような『治療の原理』の「変転・進歩」は偏に優れた治療薬の継続的な開発に負うものである事を忘れてはならない。最近の報告では cART の黎明期に治療を受けた米国の AIDS 発症者の生存期間は無治療時代と較べると平均余命が 13.3 年伸びていたと報告、89年から 03 年までに延長した総余命年数は抗 HIV-1 薬の投与で感染から免れた新生児の余命を加えると 300 万年に上ったという。デンマークからのデータでは 95-96 年の 25 歳の初感染者の余命は 7.6 年であったが 00-05 年では 32.5 年と著しく伸びている。2011 年には cART を早期に開始することで二次感染が 96% 阻止されるという「breakthrough」とも言える報告があった。この報告が「Treatment as Prevention」という考え方を一気に進めた事は特筆して良い。

しかし、将来に亘っていかなる抗 HIV-1 剤も一旦感染した HIV-1 を感染者の体内から全て取り除くことはできない。HIV-1 の発見直後から「頼みの綱」とされた AIDS ワクチンの開発自体が可能であるかどうかさえ不明である現在、新規の感染者を出さないという予防と啓発こそが我々の社会にこれまでもまして肝要であることが強調される。