

世界で最初のエイズ治療薬を発見

満屋 裕明 博士 国立国際医療研究センター 研究所長

1981年、米国で AIDS (エイズ:後天性免疫不全症候群)の存在が初めて報告された。1983年、後に AIDSの原因となるウイルス(ヒト免疫不全ウイルス:HIV-1)が発見されたものの、その感染経路や感染力も不明で、AIDSは発症すれば1年以内に半数、2年以内に70-80%が死亡する「死の宣告」と恐れられ、治療法開発に積極的に取り組む研究者は少なく、手掛かりも得られていなかった。

満屋裕明氏は1982年、熊本大学から米国国立衛生研究所(NIH)の傘下である米国国立がん研究所(NCI)に入所、Dr. Samuel Broderの研究室に加わった。当時、満屋氏はレトロウイルスファミリーの一員で成人T細胞白血病(ATL)の病原体であるHTLV-1感染で起こる免疫不全の研究を展開していた。

1983年、満屋氏が白血病の研究に関わって彼が樹立した免疫細胞は、白血病の原因ウイルスであるHTLV-1が感染する標的細胞(HTLV-1感染は

結果的に白血病を起こす)であったが、同時に AIDSの原因ウイルスである HIV-1が感染する標的細胞(HIV-1感染は免疫細胞を破壊して免疫不全を起こす)でもあった。

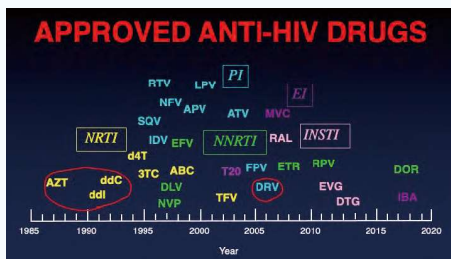
折しも「HIV-1感染症が世界の健康衛生に未曾有の破壊効果をもたらす」との CDC(米国疾病予防管理センター)等の警鐘に触れ、自らが有する免疫細胞が HIV-1感染症の研究に有用であると考えた満屋氏は、1984年、白血病の研究を AIDSの研究へと大きく転換した。

満屋氏は、自らが有する免疫細胞を用いて世界で最初の HIV-1 活性評価法を確立、azidothymidine:アジドチミジン(AZT)という化合物が HIV-1 に対して強力な活性を發揮する事を明らかにした。満屋氏のデータに基づいて、AIDS患者を対象とした第一相臨床試験が NCIで開始され、AZTの臨床効果が確認された。AZTは1987年に世界最初の AIDS治療薬として認可され、世界中で臨床に供



ロナルド・レーガン大統領(当時)と満屋博士(1988年、NCIにて)

された。AZTは「死の床」にあった多くの患者に投与されて著明な効果を發揮、結果として延命効果をもたらした。治療法がなかった AIDS患者に大きな希望を与えた。さらに、その後程なくして満屋氏は、世界で第2番目、第3番目となる治療薬 didanosine:ジダノシン(ddI)、zalcitabine:ザルシタピン(ddC)を相次いで開発、それらは世界中で臨床に供された。



NRTIs (核糖系逆転写酵素阻害剤): AZT (azidothymidine or zidovudine), ddI (didanosine), ddC (zalcitabine), d4T (stavudine), 3TC (lamivudine), ABC (abacavir), TDF (tenofovir); NNRTIs (非核糖系逆転写酵素阻害剤): NVP (nevirapine), DLV (delavirdine), EFV (efavirenz), DOR (doravirine), ETR (etravirine), RPV (rilpivirine); PI (プロテアーゼ阻害剤): SQV (saquinavir), RTV (ritonavir), DV (dindavir), NFV (nelfinavir), APV (amprenavir), LPV (lopinavir), ATV (atazanavir), FPV (fosamprenavir), DRV (darunavir); 融合(融合)阻害剤: T20 (enfuvirtide); BA (balizumab); CCR5阻害剤: MVC (maraviroc); インテグラーゼ阻害剤: RAL (raltegravir), EVG (elvitegravir), DTG (dolutegravir); 最初の3剤の逆転写酵素阻害剤の臨床的成功が HIV-1 感染症 / AIDS に対する治療薬開発の契機となった事が分かる。赤線で囲んだ治療薬は満屋氏が直接それらの開発に関与した4種の治療薬を示す。

化学療法でエイズは「コントロール可能な慢性感染症」へ変貌

白血病の原因ウイルス(HTLV-1)と AIDSの原因ウイルス(HIV-1)は共にレトロウイルスファミリーで、人体の同じ免疫細胞(CD4陽性細胞)に感染する。しかし当時、レトロウイルスの治療薬を作るのは不可能とされていた。なぜなら、このウイルスは人に感染すると細胞の遺伝子に潜り込み、排除できないと考えられていたからである。

満屋氏の AZT 等に関わる知見は「レトロウイルス感染症に化学療法は無用である」との当時の見解

を根底から覆した。満屋氏はレトロウイルス感染症に対して化学療法が可能である事を初めて示したのである。

以降、AIDS に対する化学療法は強力な効果を發揮、現在では 30 種類以上の治療薬があり、それらを組み合わせて治療することで、患者は命を落とさずに済むようになった。かつて「死の宣告」として恐れられた AIDS は「コントロール可能な慢性感染症」へと姿を変えた。

DRV, 世界初の「特許無償委譲」の治療薬となり、途上国で安価で供与

— US Gov't First to Share Patents with Medicines Patent Pool —

Patent Pool Goes Global

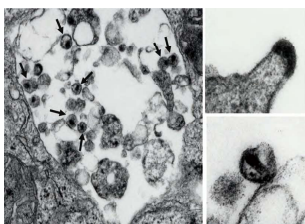
オバマ大統領は2010年9月、DRVをWHOが主宰する医薬品特許プール機構(MPP)へDRVの特許を無償で委譲。

DRVは世界初の「特許無償委譲」の治療薬となって、開発途上国で特許料なしの極端な安価で供与される事となった。

満屋氏は1997年、熊本大学医学部第二内科教授に就任する。満屋氏は日本に帰国後も HIV-1の耐性発現機序等の基礎研究を進める一方で、2003年、HIV-1の耐性獲得に抵抗して且つ既存の多剤耐性 HIV-1 変異株にも有効な新規のプロテアーゼ阻害剤 darunavir: ダルナビル(DRV)を米国 Purdue 大学の化学者 Arun K. Ghosh 教授のグループと共同で開発に成功した。DRVは米国 Janssen Pharmaceutical 社

に導出後、2006年、米国 FDA(食品医薬品局)によって認可され、現在では HIV-1 感染者と AIDS 患者の治療の第一選択薬として日本を始めとした世界各国で臨床に供されている。DRVの特許は WHO(世界保健機構)が関連する Medicine Patent Pool に無償譲与され、DRVは特許期間満了を待たずしてアフリカ等の開発途上国等で特許料なしで用いられるようになった。自身4番目の AIDS 治療薬である。

化学療法を続けるうちに、HIV-1は度々その遺伝子の一部を突然変異で変えることで、しばしば治療に抵抗して薬が効かなくなる。これを耐性という。そのため、新しくもっと強力な治療薬が必要となる。



左: 血液中のリンパ球(CD4陽性細胞)と呼ばれる白血球に感染して、リンパ球を破壊しながら、その細胞から新しく放出される HIV-1 (矢印)。

右上: リンパ球の細胞膜から膨れるようにして出てきている未熟な HIV-1。

右下: リンパ球から出てきた HIV-1 はやがて中央に濃い部分を持った感染性のウイルスとなる。

近年、満屋氏は日本国内企業等との共同研究で 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA; islatravir: イストラビル)の臨床開発(Nakata and Mitsuya, *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:2701-2708, 2007)に取り組んでいる。

EFdAは米国の Merck & Co. へと導出、米英仏等で第二相臨床試験が終了、2020年2月、第三相臨床試験が日本を含めた主要欧米各国で開始されている。EFdAは現在臨床に供されている核糖系逆転写酵素阻害剤のカテゴリーに入るが、血液中の HIV-1 のウイルス量を減少させる効果が既存の薬よりも長く続く。そのため、一週(あるいは数ヶ月)に一度の感染者への経口投与で強力に HIV-1 の増殖を阻止することが示されている。EFdAは HIV-1 感染症の治療と感染予防の領域で「paradigm shift」、「game-changer」となるものと高い評価を受けている。

現在、満屋氏は国立国際医療研究センター研究所長として研究所を率いながら、難治性ウイルス感染症研究部部長として自身の研究室を持ち、HIV-1 感染症 / AIDS、B 型肝炎、更に新型コロナウイルス感染症に対する治療法の開発に全力を投入し続けている。



1950年(昭和25年)、長崎県佐世保市出身。熊本大学医学部卒。米国国立がん研究所レトロウイルス感染症部長、熊本大学医学部教授を歴任、2016年4月から国立国際医療研究センター研究所長。07年に紫綬褒章、14年に読売国際協力賞、15年に朝日賞、日本学士院賞受賞。