



報道機関 各位

熊本大学

HIV 変異株に対し高い抗 HIV 活性を發揮する
4' -Ethyanyl-2-fluoro-2' -deoxyadenosine (EFdA) の開発について

熊本大学大学院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部および熊本大学エイズ学研究センターの満屋裕明教授のグループは予めからヤマサ醤油株式会社（千葉県銚子市）と新規のエイズ治療薬の研究・開発を熊本大学を中心に進めて参りました。

エイズはヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染するために起こる病気です。HIV は「二度かかりなし」と言われる免疫の働きに重要な細胞である CD4 陽性 T 細胞に感染してこれを破壊するために CD4 陽性 T 細胞数が激減してエイズが起こります。

これまでエイズの治療はやはり満屋教授らが 1980 年代に開発した AZT や ddI 等と呼ばれる抗 HIV 薬を用いた多剤併用療法を使う事で、感染者・発症者の臨床症状が軽減され、今や感染者の寿命は非感染者の寿命に近くなり、また治療をする事で「二次感染」も阻止できることが明らかになって参りました。しかし、感染者・発症者のなかには長期間の治療を受けたために薬剤耐性を獲得した薬剤耐性 HIV と呼ばれる変異株が出現して治療効果が得られなくなった方が沢山おられます。

満屋裕明教授のグループらが開発を進めて来た候補薬、4' -ethynyl-2-fluoro-2' - deoxyadenosine (略称 EFdA) は、高度の耐性を獲得した HIV 変異株にも抗ウイルス活性を發揮してそれらの増殖を極めて強力に阻止します。この EFdA はマウスのみならずサルに投与しても副作用なくエイズウイルスの増殖を強力に阻止して CD4 陽性 T 細胞を感染から効果的に守る事が示されています。

今回ヤマサ醤油株式会社はこの EFdA の臨床開発権の独占的ライセンスを米国 Whitehouse Station, N. J. の Merck & Co., Inc. に供与しました。EFdA はこれからの臨床開発へ向けた次の開発段階と進むこととなります。

EFdA の熊本大学での研究・開発は、満屋教授が代表を務める熊本大学グローバル COE プログラム（エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点）の主要なプロジェクトとして進められてきました。この研究・開発は熊本大学エイズ学研究センターの岡田誠治教授、京都大学ウイルス研究所の松岡雅雄教授、東北大学医学部の児玉栄一助教、横浜薬科大学の大類洋教授などとの共同で進められました。

【お問い合わせ先】

熊本大学グローバル COE 推進ユニット

担当：西川 毅

電話：096-373-5785

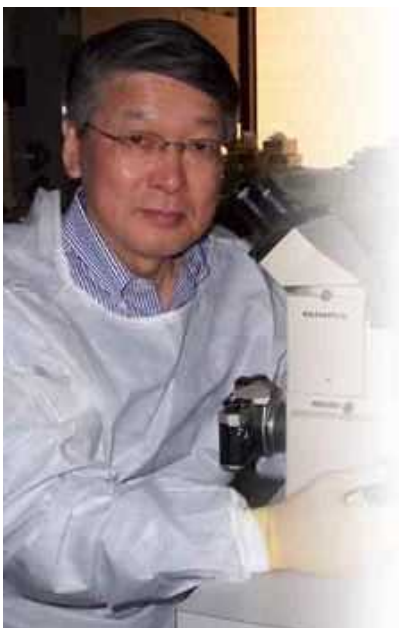
e-mail：g-coe2@jim.kumamoto-u.ac.jp

治療薬開発などのトランスレーショナル・リサーチに特化、 力点を置き国際リエゾンラボ (OLL) を副拠点とする 研究・教育プログラム

大学院生命科学研究所 / エイズ学研究センター教授 (医学教育部専任)
満屋 裕明 MITSUYA, Hiroaki

本拠点 「疾患特化型gCOE」の 中軸として機能する 満屋グループ

満屋グループはエイズ治療薬開発・トランスレーショナルリサーチに特化、力点を置く本拠点「疾患特化型gCOE」の中軸として機能。米国ワシントンDCにある米国国立衛生研究所 (NIH) の満屋研究室などを海外副拠点 (Overseas Liaison Laboratory : OLL) と位置付けて活用、若手研究者や大学院生を3ヶ月を単位として「短期留学」させて、本拠地熊本大学で得られない施設・機器を用いるなどしながら、新しい知識・技術等を習得する機会を与えるなどして、自発的に国際レベルの研究を切り拓くための教育・研究環境を整えている。



満屋グループが 開発した4つ目の 治療薬、ダルナビルは 全世界で繁用されている

満屋らが米国のグループと共同で開発した、満屋グループとしては4つ目の治療薬、ダルナビルは本邦でも2009年8月、ファーストラインのキードラッグとして認可され、全世界で繁用されており、それまで多剤耐性HIV変異株出現のために「死の床」にあった多くの患者が社会復帰し、通常の市民生活を送れる様になっている。満屋グループは最近、ダルナビルよりも強力で、更に耐性HIV発現に強く抵抗する物質を同定、それらは導出段階にある。

ダルナビルは プロテアーゼ (PR) の 酵素活性中心部位の アミノ酸 (AA) の主鎖に 結合して酵素活性を阻止、 併せてPRの二量体化をも 阻止する

ダルナビルは、従来のプロテアーゼ阻害薬が酵素活性部位のAAの側鎖に結合して抗ウイルス活性を発揮するのと異なり、AAの主鎖に結合、その結合様式がAA変異によっても影響されないため、広いスペクトラムの耐性HIV変異株に対して強力な抗ウイルス活性を発揮し続ける。プロテアーゼは2個のサブユニットが二量体化して初めて酵素活性を獲得するが、ダルナビルはこの二量体化をも効果的に阻止する。ダルナビルのこの様な「ダブルファンクション」が高い臨床効果をもたらすも

ものと考えられる。満屋グループはDRVとHIVプロテアーゼの相互作用の構造解析をNIH OLL (※1) で進め、シカゴのAdvanced Photon Centerなどの施設を使いながら実際の教育と研究を進めている。

Fluoro-4'-ethynyl-2-deoxyadenosine (EFdA) を国内企業と共同開発

満屋グループは新しい機序で逆転写酵素を阻害して (translocation-defective reverse transcriptase inhibition) 既存の多剤耐性HIVに対しても高い抗HIV活性を発揮するEFdAをヤマサ醤油と開発、前臨床試験を展開している。満屋らはPittsburgh大学のグループと共同でAIDSの霊長類モデルであるサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルにおける著明な抗SIV活性を確認しており、EFdAは現在導出段階にある。



※1 海外副拠点@NIH