

解禁日時:2021年1月27日(水)午前3時(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2021年1月25日

国立大学法人 東京医科歯科大学
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「HIV侵入阻害剤としての小分子CD4ミミックとポリエチレングリコールユニットのハイブリッド化合物」 — 根治を目指した抗体との併用療法の期待 —

【ポイント】

- HIV 侵入阻害剤である CD4 ミミック^{※1} をポリエチレングリコール(PEG)化^{※2} することにより、抗 HIV 活性が上昇すること、およびサルでの体内動態が飛躍的に向上することを明らかにしました。
- 抗エイズ薬として開発の可能性が示されるとともに、HIV の中和抗体との併用で顕著な効果を示しました。
- 抗体との併用も視野に入れた根治を目指す副作用が少ない治療法の開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所メディカルケミストリー分野の玉村啓和教授の研究グループは、熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センターの松下修三教授グループ、京都大学ウイルス・再生医科学研究所の三浦智行准教授グループ、国立感染症研究所エイズ研究センターの原田恵嘉主任研究官、東京都健康安全研究センターの吉村和久所長との共同研究で、長年研究している CD4 ミミックと言われる低分子化合物をポリエチレングリコール(PEG)化することにより、抗ヒト免疫不全ウイルス(HIV)活性の向上、細胞毒性の軽減、サルの体内動態の改善に成功しました。CD4 は HIV がヒトの細胞へ侵入するときの受容体であり、重要な創薬標的ですが、本 PEG 化 CD4 ミミックは、HIV の中和抗体との併用で顕著な効果を示し、HIV 感染症・エイズの根治を目指す新規治療法の開発につながると考えられます。この研究は日本医療研究開発機構(AMED)エイズ対策実用化研究事業「中和抗体による HIV 感染症の治癒を目指した研究開発」ならびに文部科学省科学研究費補助金、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS)の支援のもとで行われたもので、その研究成果は、アメリカ化学会誌 Journal of Medicinal Chemistry (ジャーナルオブメディカルケミストリー)に、2021年1月26日午後1時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

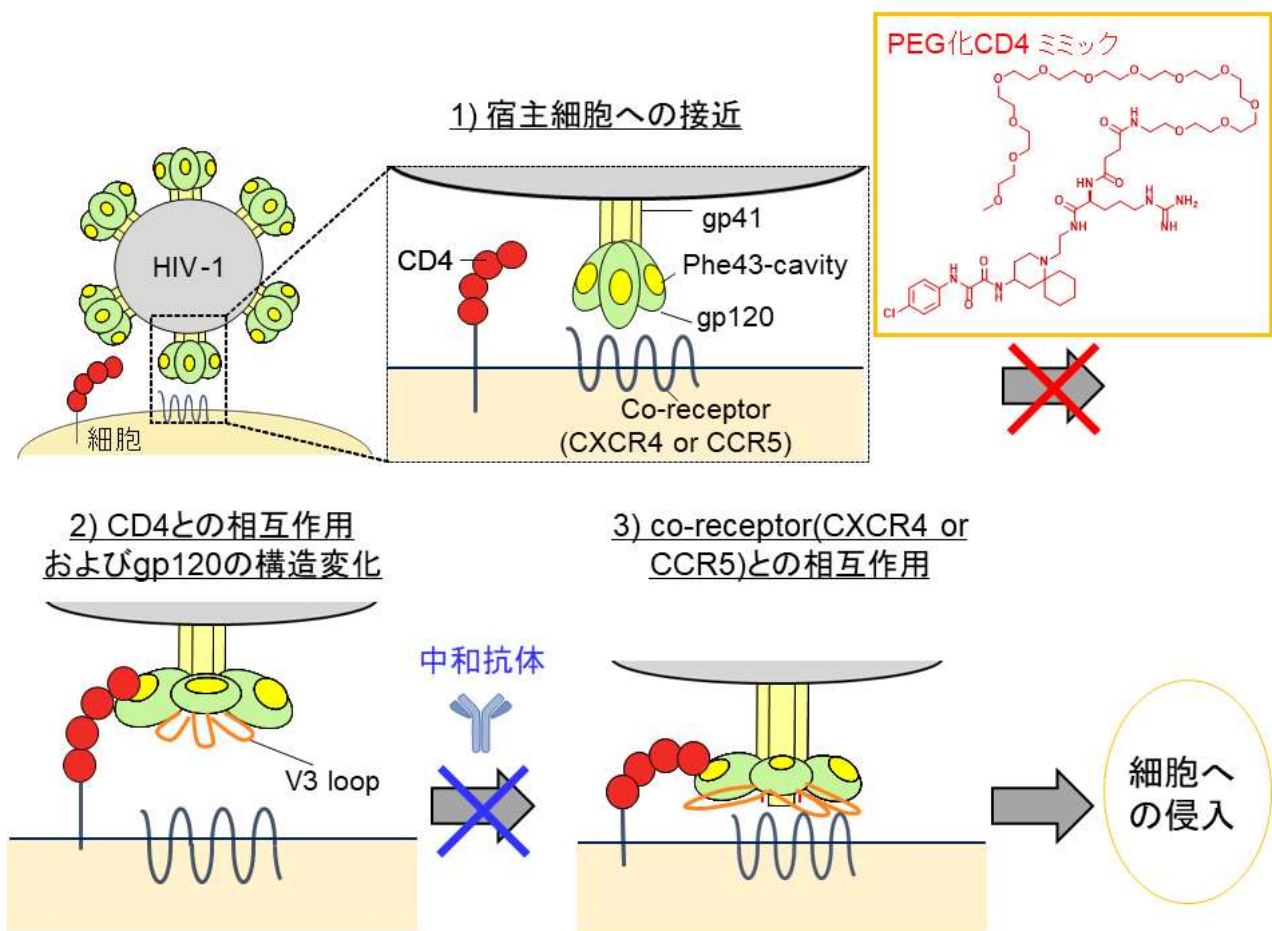


図 HIV の細胞への侵入機構と PEG 化 CD4 ミミックや中和抗体によるブロック。2)の構造変化に伴い HIV 外被タンパク質 gp120 の V3 loop が露出する。1)から 2)への進行(1つ目の矢印)を PEG 化 CD4 ミミックがブロックし、2)から 3)への進行(2つ目の矢印)を中和抗体がブロックする。この 2 種の薬剤がないと、HIV は細胞へ侵入する。

【研究の背景】

後天性免疫不全症候群、エイズ(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)を引き起こす HIV の発見から 35 年以上が経過した現在、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤等の酵素阻害剤を中心に多くの抗 HIV 剤が開発されました。そして、これらの 2,3 剤の併用療法が HIV 感染症・エイズの治療を飛躍的に進歩させました。しかし、いずれの抗ウイルス療法をもってしても感染者の体内から HIV が完全に排除されるような根治には至らず、感染者は一生薬を飲み続ける必要があり、身体的負担は多大となります。そこで、HIV 感染症・エイズについては、他の作用点をターゲットとした治療法や抗体等を利用した穏和な治療法の開発が待ち望まれています。このような背景において、HIV の細胞への侵入はウイルスの複製サイクルの最初のステップであり、魅力的な創薬標的であると考えられます(図)。

【研究成果の概要】

ヒトの細胞表面タンパク質である CD4 は、HIV が細胞へ侵入するときを利用する受容体です。本研究グループは HIV 侵入阻害剤の創製を精力的に進めており、その一環として CD4 の HIV 外被タンパク質結合部位を模倣した低分子化合物である CD4 ミミックを創出しています。これまでの CD4 ミミックの最適化研究で抗 HIV 活性の向上がある程度達成されていますが、霊長類マカクサルモデルでの血中半減期が短いという体内動態に課題がありました。本研究では、CD4 ミミックを PEG 化修飾した誘導体を合成し、さらなる抗 HIV 活性の向上(3 倍以上向上、50%効果濃度(EC₅₀)^{※3} が 0.1 マイクロモル濃度以下)、細胞毒性の軽減(半分以下に低下、100 マイクロモル濃度で細胞毒性が検出されない)に成功しました。また、本 PEG 化 CD4 ミミックについて、体内動態が大幅に改善されること(静脈注射で半減期 31 分が 107 分に改善)、および投与方法として静脈注射だけでなく筋肉注射^{※4} が有用であること等の知見が得られました。さらに、HIV 感染症・エイズの根治を目指した研究のひとつとして、共同研究者である熊本大学松下修三教授らが開発した HIV の中和抗体を用いた抗体療法に関して、本 PEG 化 CD4 ミミックはこの中和抗体の効果を飛躍的に増強させました。

【研究成果の意義】

本研究グループが創出した PEG 化 CD4 ミミックは、上記の結果から実際に抗エイズ薬として応用できる可能性が示されました。また本 PEG 化 CD4 ミミックは抗体との併用という意味でも根治を目指した副作用の少ない新規治療法として非常に期待が持てます。

【用語解説】

※¹ CD4 ミミック: CD4 はヒトの細胞表面タンパク質であり、HIV が細胞へ侵入するときの受容体である。そのミミックは CD4 の HIV 外被タンパク質 gp120 への結合部位を模倣した低分子化合物であり、gp120 と CD4 の相互作用を阻害する作用を有する。また、CD4 と類似した構造変化を gp120 に対し誘導することから、構造変化に伴い露出する領域(V3 loop)を認識するウイルス中和抗体の効果を増強する併用剤としても注目される。

※² ポリエチレングリコール(PEG)化: PEG 自身は無毒で、タンパク質やペプチド性医薬品を PEG 化修飾すると、生体内安定性が向上し、効果を延長したり副作用を軽減することがある。

※³ 50%効果濃度(EC₅₀): 生理活性物質などが最低値からの最大反応の 50%を示す濃度のことを指し、一般に医薬品の有効性を示すために使用される。

※⁴ 筋肉注射: 皮膚表面から深い筋肉へ薬剤を注入する注射であり、静脈注射で血管内に直接入れると副作用を示すような薬剤を比較的安全に投与することができる。

【論文情報】

掲載誌: Journal of Medicinal Chemistry

論文タイトル: Hybrids of Small-Molecule CD4 Mimics with Polyethylene Glycol Units as HIV Entry Inhibitors

【研究者プロフィール】

玉村 啓和（タムムラ ヒロカズ） Tamamura, Hirokazu

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野 教授

・研究領域

創薬化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジー、有機化学



【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

メディシナルケミストリー分野 玉村啓和(タムムラヒロカズ)

TEL:03-5280-8036 FAX:03-5280-8039

E-mail: tamamura.mr@tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp

＜AMED 事業に関するお問い合わせ＞

日本医療研究開発機構 疾患基礎研究事業部 疾患基礎研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル 22 階

TEL:03-6870-2225

E-mail: aids@amed.go.jp