

抗 HIV 療法の現状

足立 昭夫

徳島大学医学部ウイルス学講座

(平成13年11月12日受付)

はじめに

エイズは世界中に蔓延し猛威をふるっている。WHOによれば、エイズによる死亡者数は現在2,000万人を超えており、現在も年間300万人が死亡している(表1)。新規の HIV 感染者は年間530万人にのぼると考えられ、特にサハラ砂漠以南のアフリカ諸国、インド、タイ、ミャンマーなどでは爆発的に感染者が増加している。エイズ流行開始以来の累積 HIV 感染者数は6,000万人近くに達する(表1)。我が国でもエイズ患者や HIV 感染者の増加傾向は持続しており(図1)、2001年3月にはエイズ患者2,600人あまり、HIV 感染者5,400人あまりに達し

ている(表2)。米国では HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) 療法導入以来新規エイズ患者とエイズ死亡率は減少しているが(図2)、その傾向は現在頭打ちになりつつあり、また、新規 HIV 感染者数も減少していない。このような状況は、現在の抗 HIV 戦略が未だ不十分であることを示している。

本稿では、HIV に対するワクチン療法、遺伝子治療、および化学療法につき、その現状と課題をまとめてみた。

1. 抗 HIV 療法

HIV はレトロウイルス中のレンチウイルスに属するので、レトロウイルスの共通の性質(逆転写、組み込み、持続感染など)に加えて、アクセサリ-蛋白質による精妙な複製調節、さらに、変異性の高さなどが大きな特色となっている^{1,2)}。したがって、有効なワクチンを作製することは極めて困難であり、また、一旦感染が成立した場合にウイルスを完全に除去することはほとんど不可能である。にもかかわらず、エイズの社会医学的重要性から、予防治療に向けての様々な試みがなされ、HAART 療法の開発など一定の成果があげられている。現在までに報告されている抗 HIV 療法は(1)ワクチン療法(2)遺伝子治療(3)化学療法に大別される³⁾。以下順に概説する。

2. 抗 HIV ワクチン療法および遺伝子治療の現状

表3に主なワクチン療法をまとめた⁴⁾。HIV ワクチンの研究が開始されてから15年余りが経過したが、未だに有効なワクチンは開発されていない。臨床試験に至ったものも少なく[表3の(1)から(6)のカテゴリー]、組み換え Env サブユニットワクチン、ワクシニアワクチン、サルモネラワクチンなどがあるだけである。遺伝子工学

表1 世界におけるエイズ流行の現況

HIV 感染者(生存者数)	3,610万人
2000年度新規 HIV 感染者数	530万人
2000年度エイズ死亡者数	300万人
流行開始以来の累積エイズ死亡者数	2,180万人
流行開始以来の累積 HIV 感染者数	5,790万人

(2000年末現在, UNAIDS 推計)

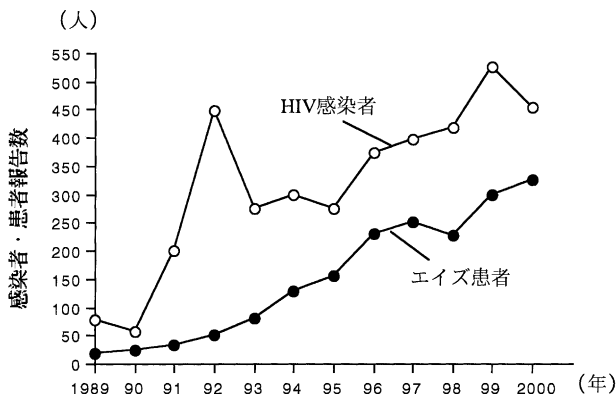


図1 日本における HIV 感染者およびエイズ患者報告数の年次推移。厚生労働省エイズ動向委員会報告より。

表2 2001年3月25日現在感染経路別累積報告数(日本)

	男性	女性	合計
HIV 感染者			
異性間の性的接触	95(173)	85(567)	1,80(740)
同性間の性的接触 ¹⁾	1,19(117)	0(0)	1,19(117)
静注薬物濫用	2(15)	1(1)	2(16)
母子感染	1(2)	1(7)	2(9)
その他 ²⁾ および不明	47(204)	49(441)	96(645)
凝固因子製剤 ³⁾	1,415	17	1,432
計	4,06(511)	1,37(1,016)	5,44(1,527)
エイズ患者			
異性間の性的接触	74(123)	15(90)	90(213)
同性間の性的接触 ¹⁾	44(49)	0(0)	44(49)
静注薬物濫用	1(10)	0(0)	1(10)
母子感染	0(1)	5(2)	1(3)
その他 ²⁾ および不明	46(165)	11(81)	57(246)
凝固因子製剤 ³⁾	634	8	642
計	2,31(348)	29(173)	2,60(521)

1) 両性間性的接触を含む。
 2) 輸血に伴う感染例や感染経路が複数ある例を含む。
 3) 凝固因子製剤による感染者数は、1998年5月末現在における「HIV 感染症予防・治療に関する研究班」からの最終報告数である。厚生労働省エイズ動向委員会報告、2001年3月25日現在。()内は外国国籍

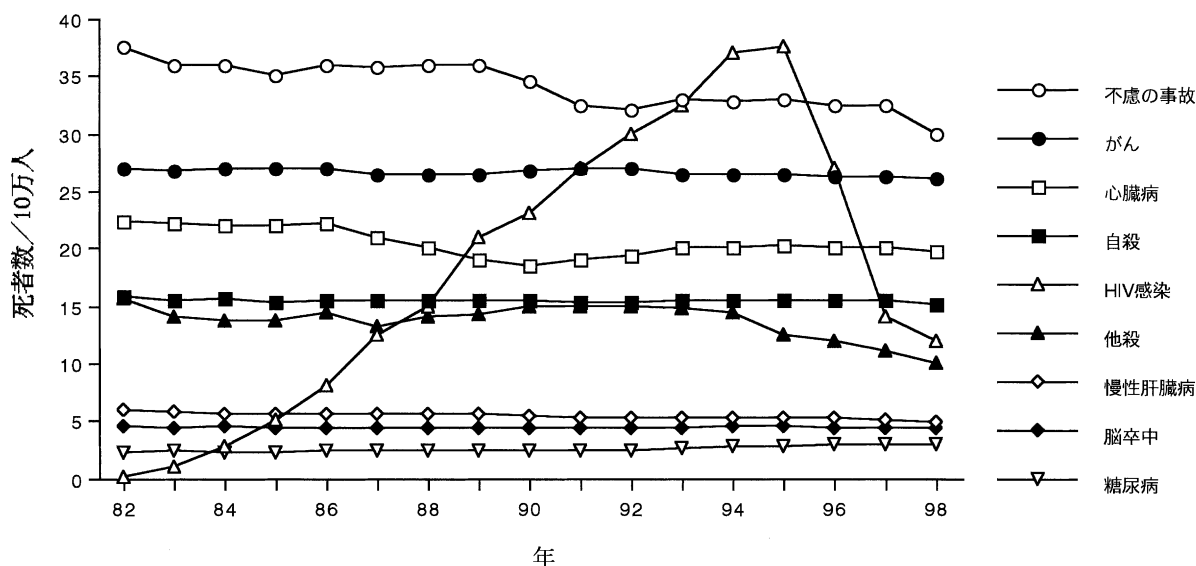


図2 米国における死亡原因の年次推移。米国国立健康統計センター資料より(25-44歳, 1982-1998年)。

表3 HIV ワクチンのカテゴリー

(1) 組み換えサブユニットワクチン	遺伝子操作した細胞に発現させて得られた HIV 抗原を用いる
(2) 組み換えウイルスベクターワクチン	無害なウイルスをベクターとして HIV 抗原を発現させる
(3) 細菌ベクターワクチン	細菌をベクターとしたもの
(4) DNA ワクチン	プラスミドに HIV 遺伝子を組み込む
(5) 合成ペプチドワクチン	合成の HIV 抗原
(6) (1)~(5) のコンビネーション	
(7) 弱毒化生ワクチン	非宿主感染細胞で多代継代によって病原性を失った弱毒ウイルス
(8) 不活化生ワクチン	化学処理等で感染性をなくしたウイルス
(9) ウィルス様粒子	細胞に産生させた不完全ウイルス
(10) ジェンナー型ワクチン	サル免疫不全ウイルスなど他の動物の類似ウイルスを用いる
(11) コンプレックスワクチン	宿主のウィルスレセプターを標的にしたもの

表4 細胞内免疫法によるエイズの遺伝子治療

分類	方法	作用機序
RNA による抑制	アンチセンス	標的 mRNA に結合し、翻訳を阻害する
	リボザイム	標的 mRNA に結合し切断する
	RNA デコイ	HIV の転写活性化因子の結合部分と同配列の RNA 断片を多量に発現させ、ウイルス遺伝子への因子の結合を抑制
蛋白質による抑制	トランスドミナント変異体	HIV の増幅に必要な蛋白質の変異体を発現させ、蛋白質の機能を競合阻害
	細胞内抗体	HIV の機能に重要な蛋白質に対する抗体を発現させ、細胞内で中和
トキシン		トキシンを HIV 感染細胞内で産生させ、感染細胞を死滅させる

的手法で作製した遺伝子欠損型弱毒生ワクチンはサルの感染モデルで極めて有効であることが報告されているが、ヒトでの安全性に問題があり直ちに実用化される情勢にはない。

表4に抗ウイルス遺伝子細胞内免疫法によるエイズの遺伝子治療についてまとめた⁵⁾。これにはウイルス RNA やウイルス蛋白質をターゲットにしたものとトキシンによりウイルス感染細胞を殺す方法がある。いずれも研究室での実験では有効性が証明されているが、生体内での効果や特異的発現に困難な問題があり、実用化にはほど遠い。HIV の遺伝子治療には、このほか、感染者の免疫力を活性化する方法も考えられている。

3. 抗 HIV 化学療法の現状

臨床の現場で有効であることが証明されている抗 HIV 療法は化学療法だけである。特に、HAART と呼ばれる多剤併用療法は前述のように大きな成果をあげた。

図3にウイルス複製サイクルにおける化学療法剤の主要ターゲットを示した⁶⁾。このうち、逆転写 (RT) 酵素あるいはプロテアーゼ (PR) の活性阻害薬の効果が顕著で実用化されている。単剤使用では高頻度に耐性ウイルス株が出現すること、また大量投与による副作用の問題などから、現在では図3に示した2種類の RT 阻害剤と PR 阻害剤を適当に組み合わせた HAART 療法が HIV 感染症治療の主流になっている。しかし、HAART も完全にウイルスを排除することはできず、また、副作用も少なからず認められた。感染者の肉体的あるいは経済的負担も大きい。

こういう状況の下で、ごく最近注目されているのが計画的治療中断療法 (Structured Treatment Interruptions; STI) である⁷⁾。STI は、HAART 治療中に繰り返し休薬期間を置くことで、全体として服薬期間を短縮し患者の負担を軽減しあわせて HIV 特異的免疫を誘導して治療効果をあげることを目指したものである。図4~6に STI 療法に関わるデータを示した⁷⁾。図4はヒ

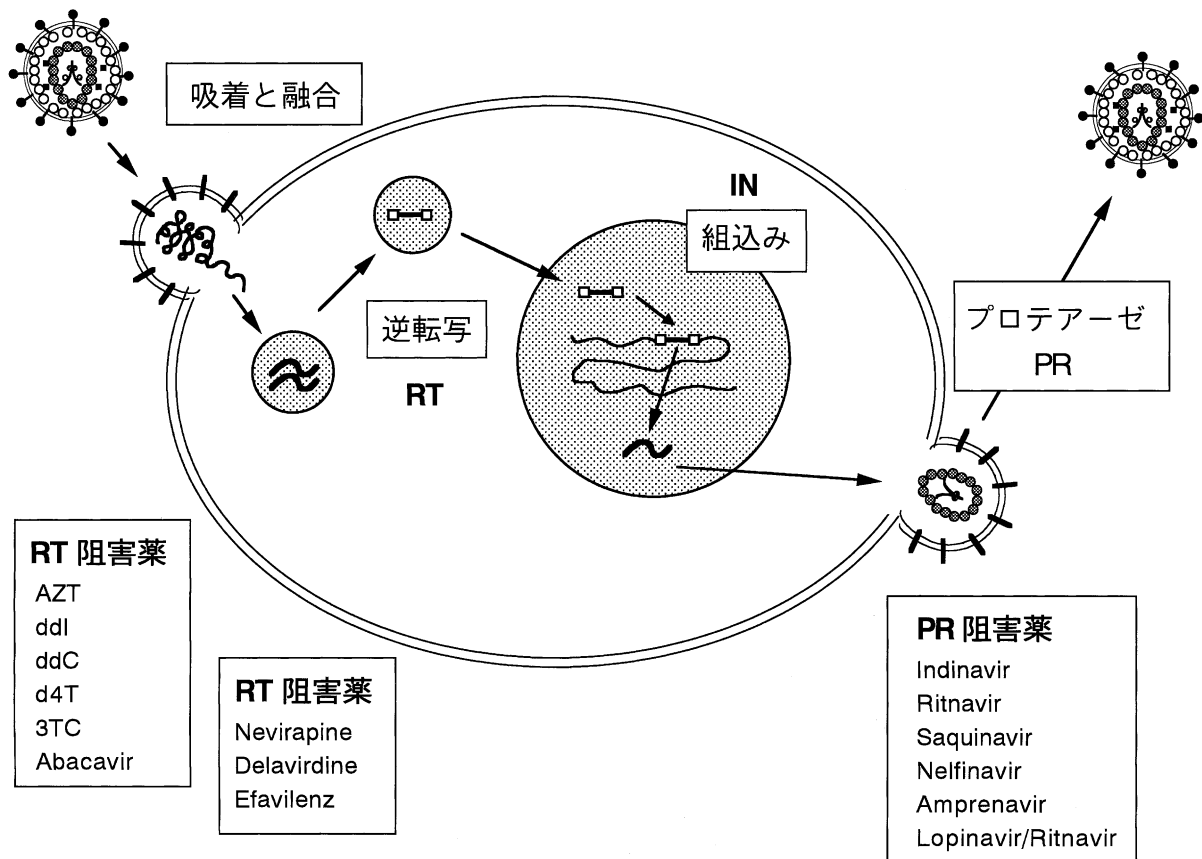


図3 化学療法剤の主要ターゲット。図示してある4つのターゲットのうち、RT 酵素あるいはPR の活性を阻害する薬剤が実用化されている。RT 酵素阻害薬は AZT などの核酸系薬剤と Nevirapine などの非核酸系薬剤にわかれる。IN ,インテグラーゼ。

ト患者での成績，図5はSIVを感染させたサルでの成績である。特に図5の結果から、初感染・急性期でのSTI療法の有効性が顕著である。さらに、図6に示されているように、SIV特異的免疫反応はSTI群で増加していた。しかし、慢性HIV感染者ではSTI療法はうまくいかない^{6,7)}。

おわりに

実際効果は化学療法に限られているものの、抗HIV療法の進歩はエイズの制御に明るい展望をもたらしている。今後もワクチン開発、遺伝子治療、HAARTなど、考えられる全ての研究領域で不断的努力が必要である。感染防御だけでなく発症防御を目指すワクチンの開発、HAARTと組み合わせた治療的免疫賦活法の開発、新しい遺伝子治療法の開発などが焦点になるであろう。これらの抗HIV戦略をより強固にするために、基礎研究の必要性もますます増大している。

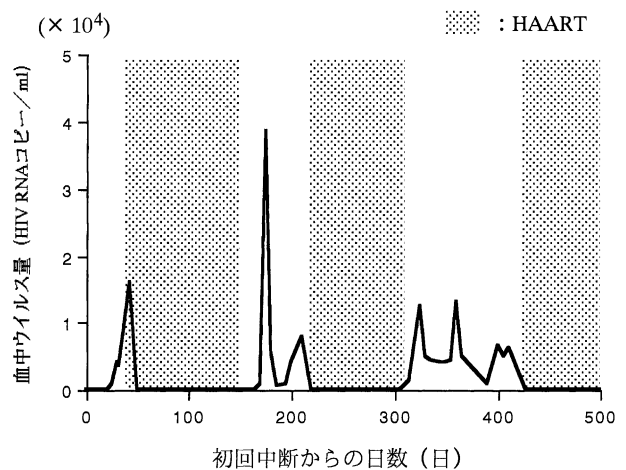


図4 治療中断による血中ウイルス量の変化。患者は初回中断まで19カ月間、AZT、3TC、IndinavirによるHAARTを受けていた。

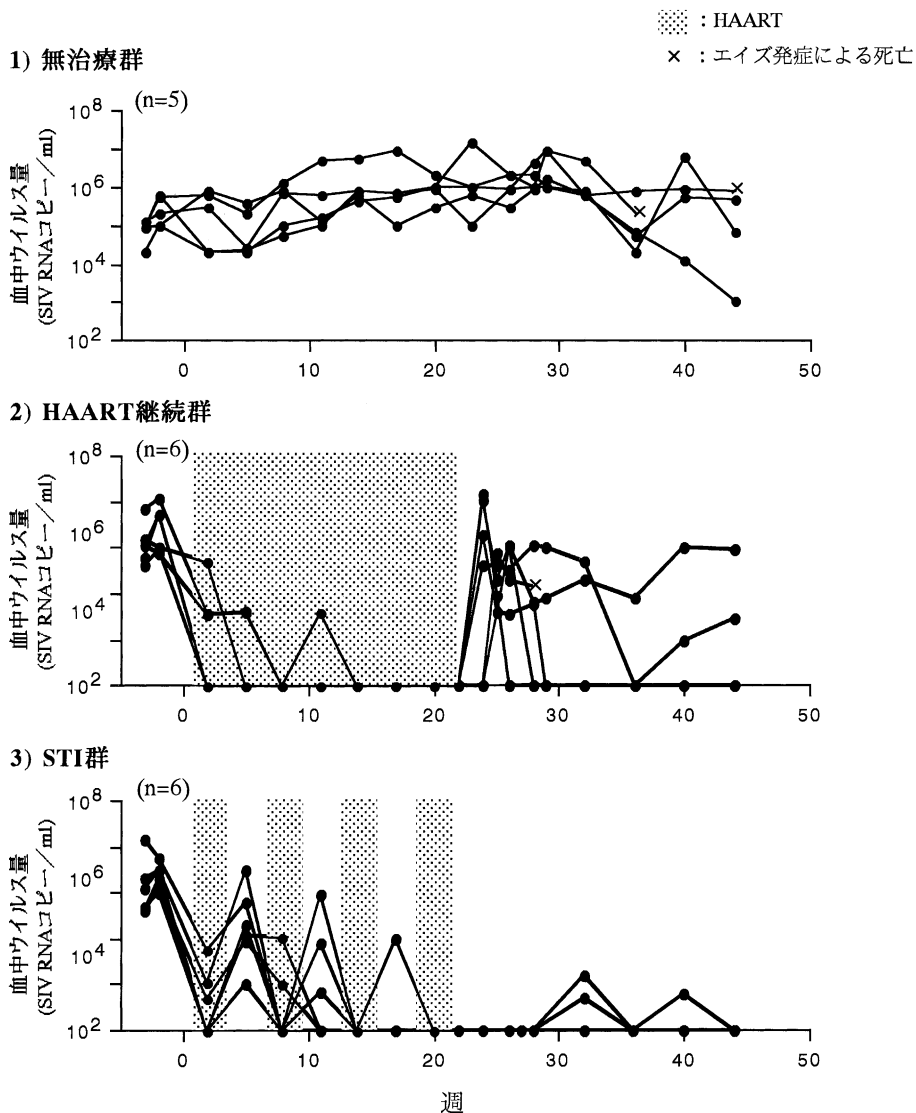


図5 SIV 感染マカザルの無治療群, HAART 継続群, STI 群における血中ウイルス量の変化。

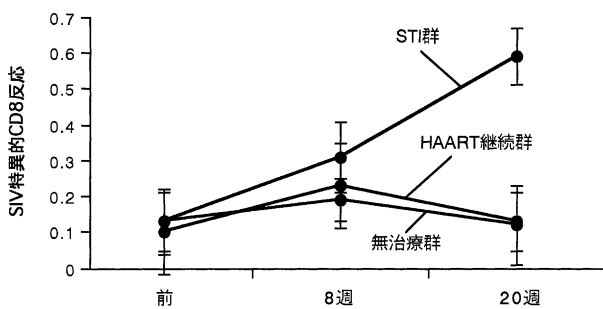


図6 SIV 感染マカザルの無治療群, HAART 継続群, STI 群における SIV 特異的 CD8 反応。SIV 特異的 CD8 反応は, SIV 刺激による細胞内 IFN- γ 量をフローサイトメトリーで測定することで評価した。

謝 辞

本稿の執筆に当たりご協力頂いたウイルス学教室の吉田和子さんに深謝したい。

文 献

- 1) 足立昭夫, 犬伏理津子, 島野玲香: 変異体によるヒト免疫不全ウイルスの複製抑制 四国医誌 54: 282-287, 1998
- 2) 大島陽子, 足立昭夫: ヒト免疫不全ウイルス HIV の分子遺伝学. 四国医誌 55: 166-173, 1999
- 3) Shimano, R., Inubushi, R., Oshima, Y., and Adachi, A.:

- Inhibition of HIV/SIV replication by dominant negative gag mutants. *Virus Genes* ,18 : 197-201 ,1999
- 4) 本多三男 : HIV ワクチンの展望 - 第13回国際エイズ会議から - . *Confronting HIV* ,15 : 1-3 ,2000
- 5) 松下修三 : HIVの遺伝子治療 .*Confronting HIV* ,6 : 8-9 ,1997
- 6) 岩本愛吉 : HIV 感染症の病態と治療 . *組織培養工学* 27 : 302-305 ,2001
- 7) 岡慎一 : 計画的治療中断療法 (STI) は HIV 治療を変えるか ? *Confronting HIV* ,17 : 1-3 ,2001

Present status of anti-HIV therapy

Akio Adachi

Department of Virology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan

SUMMARY

Despite numerous efforts against HIV/AIDS, the number of people infected with HIV has been increasing, especially in Africa and Asia. As the nature of lentivirus, HIV persists, mutates frequently, and slowly causes AIDS in the presence of host defense mechanism. It is difficult, therefore, to repress the replication of viruses of this category. In this brief review, we summarize the current attempts to find therapeutic modalities for attacking HIV. These include chemotherapy (HAART as representative), vaccine, and gene therapy.

Key words : HIV, AIDS, HAART, vaccine, gene therapy