

報道機関 各位

熊本大学

今までにないエイズウイルス感染細胞除去法の開発  
—エイズ完治への第一歩—

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部 生体機能分子合成学分野の立石大 大学院生、大塚雅巳 教授、熊本大学薬学部附属創薬研究センターの藤田美歌子准教授らは、新しいエイズウイルス感染細胞除去法を開発しました。

近年、複数の抗エイズ薬を用いる多剤併用療法の進展により、エイズウイルス感染者体内でのウイルス増殖を抑えることが可能となりました。しかし、感染者体内からウイルスを完全に駆逐することはできません。ウイルスはリザーバーと呼ばれる特別な細胞内に潜伏して生き残ってしまいます。リザーバー内のウイルスをいかにして除去するかが現在のエイズ研究における最大の課題です。

数年前に開発された「kick and kill法」は、リザーバー細胞にある種の薬剤を作用させ、中で潜伏しているウイルスを活性化(kick)させたところでリザーバー細胞を殺す(kill)というウイルス駆除法です。ところが、薬剤でウイルスを活性化することはできても、効率良く細胞を殺せない、という問題がありました。

本研究では新しく「Lock-in and apoptosis法」という方法を開発しました。ウイルス感染細胞に今回開発した新たな化合物「L-HIPPO」を導入すると、ウイルスの出芽が抑えられ、ウイルスが細胞内に閉じ込められて出てこられなくなります。その細胞は細胞死を起こして自然に死ぬ仕組みです。

リザーバー内のウイルスを活性化させる薬剤は既にあるので、エイズウイルスを感染細胞内に閉じ込めて殺すというこの方法と組み合わせることで、リザーバー内に潜伏しているウイルスを駆除することが可能です。近い将来、エイズの完治につながることを期待されます。

本研究成果は、科学研究費助成事業の支援を受け、学術雑誌「Scientific Reports」に平成29年8月21日(日本時間18:00)に掲載されました。

(論文)

タイトル: A clue to unprecedented strategy to HIV eradication: “Lock-in and apoptosis”

著者: Hiroshi Tateishi<sup>1</sup>, Kazuaki Monde<sup>2</sup>, Kensaku Anraku<sup>3</sup>, Ryoko Koga<sup>1</sup>, Yuya Hayashi<sup>4</sup>, Halil Ibrahim Ciftci<sup>1</sup>, Hasan DeMirci<sup>5</sup>, Taishi Higashi<sup>4</sup>, Keiichi Motoyama<sup>4</sup>, Hidetoshi Arima<sup>4</sup>, Masami Otsuka<sup>1\*</sup> & Mikako Fujita<sup>6\*</sup> (\*責任著者)

所属：<sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 生体機能分子合成学分野、<sup>2</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 微生物学分野、<sup>3</sup>熊本保健科学大学保健科学部 医学検査学科、<sup>4</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 製剤設計学分野、<sup>5</sup>スタンフォードSLAC国立加速器研究所、<sup>6</sup>熊本大学薬学部附属創薬研究センター

雑誌：Scientific Reports, 平成 29 年 8 月 21 日に掲載

URL：http://www.nature.com/articles/s41598-017-09129-w

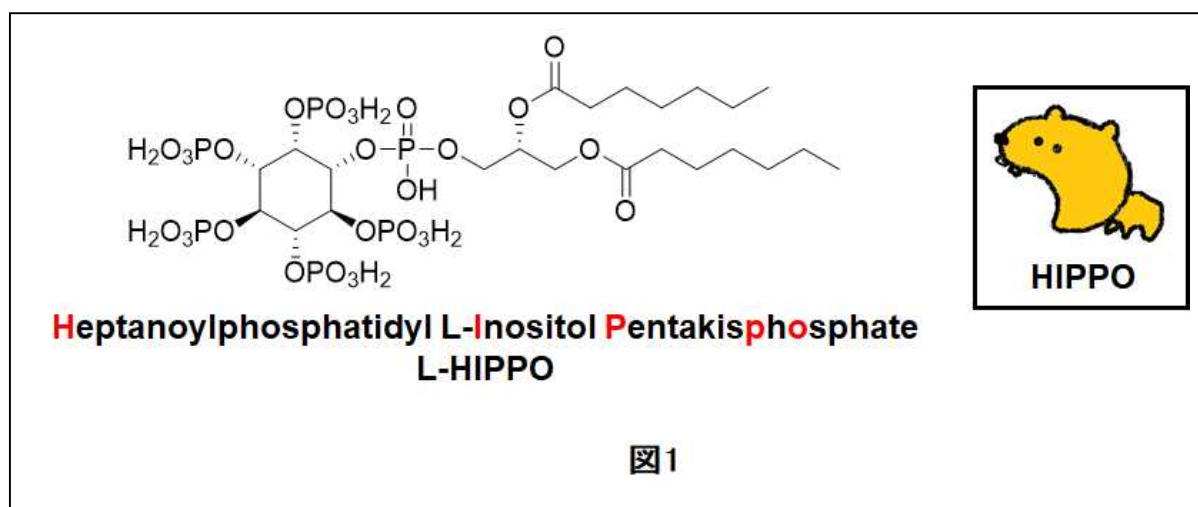
DOI：doi:10.1038/s41598-017-09129-w

(説明)

近年、複数の抗エイズ薬を併せて投与する多剤併用療法が確立し、エイズウイルスに感染しても適切に薬を飲み続ければ体内でのウイルス増殖を抑えることが可能となりました。しかし、この方法ではリザーバーと呼ばれる体内の細胞に潜伏しているウイルスを除くことはできず、薬の投与を止めるとすぐに体内で再びウイルスが増え出してしまいます。従って、このリザーバー内のウイルス除去は、現在のエイズ研究における最大の目標です。

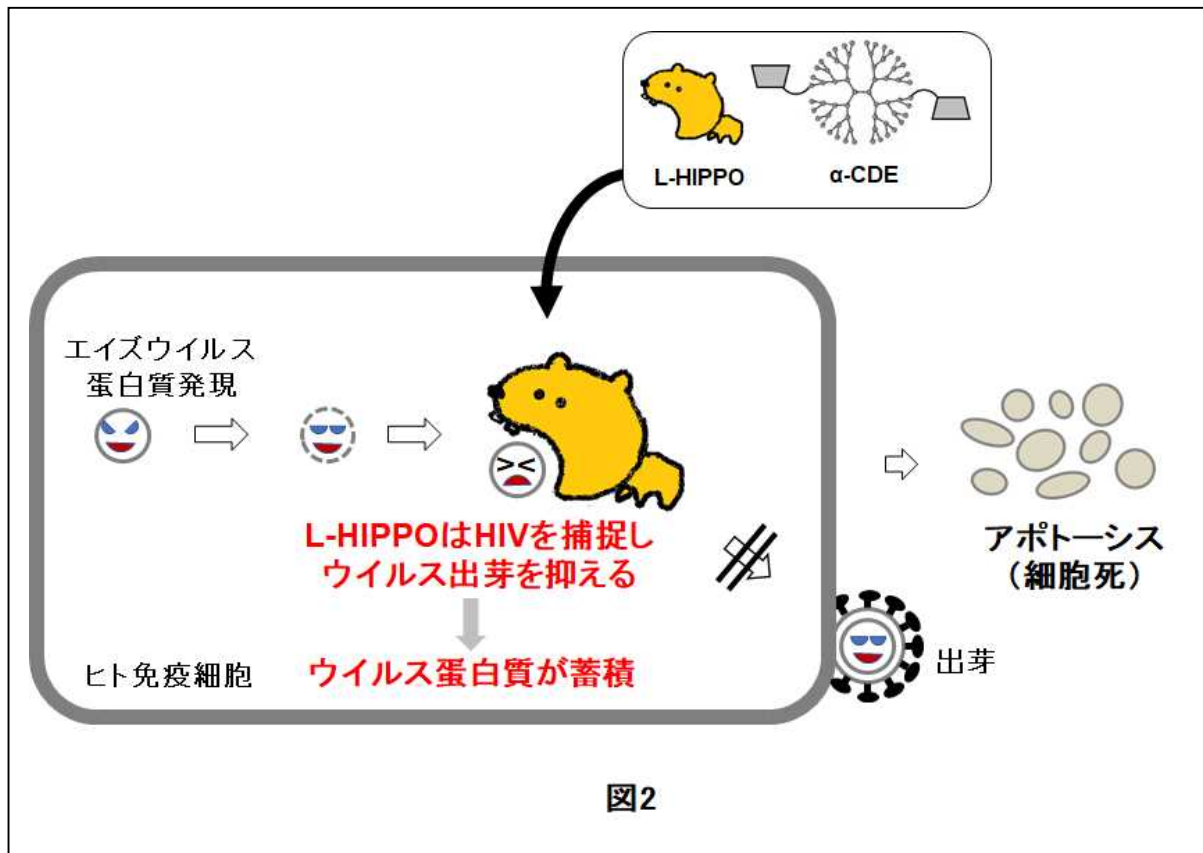
「kick and kill法」は、リザーバーに薬剤を加えてウイルスを活性化し、活性化したウイルスを目印に免疫システムがこの細胞を見つけられるようにするなどして、リザーバー細胞を殺す方法です。しかしながら、この方法は臨床試験も行われましたが、効率良く細胞が死なない、という問題がありました。

そこで私達は「Lock-in and apoptosis法」と名付けた方法を開発しました。まず、L-HIPPO (Hippo=Hippopotamus=カバ) と名付けた化合物 (図1) を合成しました。これはエイズウイルスが持つPr55<sup>Gag</sup>という蛋白質に強く結合し、ウイルスの放出 (出芽) を抑える働きを持ちます。



今回L-HIPPOをα-CDEというキャリア (L-HIPPOを細胞内に運ぶもので、熊本大学大学院生命科学研究部 製剤設計学分野の有馬英俊 教授らにより開発

されたもの)と共にウイルス感染細胞に加えたところ、ウイルスが細胞に閉じ込められ、その細胞を細胞死(アポトーシス)により殺すことができました(図2)。



この方法が今すぐにエイズウイルス感染者に使えるというわけではありません。リザーバー内のウイルスを活性化させる薬剤は既にあるので、今後はこの薬剤と組み合わせて、標的となるリザーバーに効率よくL-HIPPOを導入させることができるよう、改良したいと考えています。これはエイズ完治への第一歩で、本研究成果の進展によりエイズ完治が期待できるものと考えています。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 生体機能  
分子合成学分野

担当：教授 大塚雅巳（おおつかまさみ）

電話：096-371-4620

e-mail：[motsuka@gpo.kumamoto-u.ac.jp](mailto:motsuka@gpo.kumamoto-u.ac.jp)

熊本大学薬学部附属創薬研究センター

担当：准教授 藤田美歌子（ふじたみかこ）

電話：096-371-4622

e-mail：[mfujita@kumamoto-u.ac.jp](mailto:mfujita@kumamoto-u.ac.jp)