

氏 名	志 村 和 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3208 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Broad Antiretroviral Activity and Resistance Profile of the Novel Human Immunodeficiency Virus Integrase Inhibitor Elvitegravir (JTK-303/GS-9137) (ヒト免疫不全ウイルスに対する新規インテグラーゼ阻害剤 elvitegravir [JTK-303/GS-9137] の広範囲な抗レトロウイルス活性と耐性プロファイル)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 柳 義 夫 教 授 五十嵐樹彦 教 授 杉 田 昌 彦

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) 感染症に対して複数の抗ウイルス薬を用いる多剤併用療法はウイルス複製を強力に抑制し、感染者の予後を著しく改善した。しかしウイルスの根絶は現時点では不可能であるため長期に及ぶ薬剤の服用が必要であり、耐性ウイルスの出現が新たな治療上の障害となっている。耐性ウイルスを抑制するために、既存の薬剤とは異なる作用点を有する新規薬剤の開発が必要となっている。HIV 複製に必須な酵素であるインテグラーゼ (integrase) は、抗ウイルス剤の理想的な標的の一つである。本論文では新規抗 HIV 薬として期待されるインテグラーゼ阻害剤 elvitegravir (EVG) の抗ウイルス活性および *in vitro* における耐性プロファイルの解析を行った。

EVG は野生株 HIV に対して、数 nM の 50%抑制濃度 (EC₅₀) で抑制し、対照として用いた他の代表的なインテグラーゼ阻害剤 (L-870,810) よりも強力な活性を示した。HIV 感染細胞内におけるウイルス DNA 量を real-time PCR 法により定量したところ、宿主染色体に組み込まれたプロウイルス量は EVG 処理により検出限界以下にまで低下し、一方、宿主染色体に組み込まれず、環状化したウイルス DNA 量は薬剤非処理と比較して約 5 倍増加した。以上の結果から EVG はウイルス DNA の宿主組み込み過程を選択的に阻害して抗 HIV 活性を示したと考えられた。

続いて耐性プロファイルの解析を行うために、EVG 耐性株の誘導を行った。2 つの独立した誘導の結果、合計 8 つの変異がインテグラーゼ領域に導入された。これらの変異を有する HIV 分子クローンを作製し、耐性度を比較した。その結果 T66I と E92Q の 2 種類の変異が EVG 耐性責任変異であり、共に約 35 倍の耐性を付与した。また、これらの変異を導入した組み換えウイルスの複製能は変異の蓄積に伴い低下し、高度耐性株では 20%以下にまで減弱した。他方、L-870,810 に対する耐性変異を導入したウイルスでは 70%程度の複製能を維持していた。これらの結果は EVG に対する高度耐性化には複数の変異が必要であり、さらに複製能の顕著な低下も引き起こすため、高度耐性株は出現しにくい、もしくは耐性化には比較的時間がかかることを示していると考えられた。

EVG 耐性変異は、異なるレトロウイルス間で保存されている活性中心近傍に存在しており、EVG は HIV だけでなく、サル免疫不全ウイルスやマウス白血病ウイルスといったヒト以外を標的とするレトロウイルスにも抑制効果を示した。このことから EVG はインテグラーゼの活性中心近傍に結合し酵素活性を阻害していることが示された。

以上の結果により EVG は強力な抗 HIV 活性やその耐性株の複製能の低さなどから、臨床において優れた抗 HIV 薬として期待できるだけでなく、広範囲なレトロウイルス感染症に対する治療薬として有望であると考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して複数の抗ウイルス薬を用いる多剤併用療法は感染者の予後を著しく改善したが耐性ウイルス出現が新たな問題となっている。本論文では新規インテグラーゼ阻害剤 elvitegravir (EVG) の抗ウイルス活性

および *in vitro* における耐性機構の解析を行った。

EVG は野生株 HIV に対して強力な活性を示した。染色体に組み込まれたプロウイルス量は EVG により検出限界以下にまで低下しており、ウイルス DNA の宿主ゲノム組み込み過程を選択的に阻害したと考えられた。EVG 耐性ウイルスの誘導を行い解析した結果、T66I と E92Q の 2 種類の変異が耐性責任変異であった。変異を導入した組み換えウイルスの複製能は変異蓄積に伴い低下し高度耐性株では 20%以下にまで減弱した。これらの結果は EVG に対する高度耐性化には複数の変異が必要であり複製能の顕著な低下も引き起こすため高度耐性株は出現しにくい、もしくは耐性化には比較的時間がかかることを示している。

EVG 耐性変異はレトロウイルス間で保存されているインテグラーゼ活性中心近傍に存在しており EVG はサル免疫不全ウイルスやマウス白血病ウイルスにも抑制効果を示した。このことから EVG はインテグラーゼの活性中心近傍に結合し酵素活性を阻害していることが示唆された。

以上の研究は抗 HIV 薬の作用機序、耐性機構解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 1 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。