

HIV に対する新しい治療戦略

中澤 順子

世界中に蔓延するエイズ(AIDS)の病因ウイルスである HIV (human immunodeficiency virus) は、蛋白質の変異が頻繁に起こる非常に厄介なウイルスである。この AIDS に対する化学療法として、臨床ではウイルスタンパク質を標的とする薬剤を組み合わせた薬剤カクテル療法が取り入れられている。しかしながら、このようなカクテル療法は患者の死亡率を効果的に減少させるものの、多剤耐性な変異ウイルスに感染する患者が増加するという深刻な問題を伴う。今回著者らは HIV に対する新たな戦略として、宿主細胞がコードするタンパク質のうち、宿主の成育には必須ではないがウイルスの生育に重要な蛋白質を阻害することを考えた。

著者らはウイルスの複製に重要である ATM(ataxia-telangiectasia-mutated)の特異的な阻害剤 KU-55933 をウイルスが感染した細胞に処理することにより、細胞死の誘導とともにウイルスの複製を阻害することを示した。あらゆる HIV 株に有効で薬剤耐性の発生をかなり減らせる新たな治療法の開発が可能になるかもしれない、ということが報告されたので紹介する。

紹介論文

Suppression of HIV-1 infection by a small molecule inhibitor of the ATM kinase

Alan Lau¹, Karra M. Swinbank², Parvin S. Ahmed², Debra L. Taylor², Stephen P. Jackson^{1, 3}, Graeme C. M. Smith¹ & Mark J. O'Connor¹*Nature Cell Biology* 7, 493 - 500 (2005)

1 KuDOS Pharmaceuticals Limited, 327 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0WG, UK.

2 MRC Technology, 1-3 Burtonhole Lane, Mill Hill, London NW7 1AD, UK.

3 The Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute, Tennis Court Road, Cambridge CB3 1QN, UK.

要旨

HIV-1 の化学療法では HIV がコードするタンパク質そのものを抑えるものが使われている。しかしウイルスの増殖サイクルが短い上に変異を伴う複製を行うために、治療中に薬剤耐性ウイルス株が生じてしまうという問題があった。これを解決する方法として、宿主細胞がコードするタンパク質のうち生存に必須ではなく、ウイルスの複製に関与する蛋白質を阻害するという方法を考えた。

今回著者たちは、HIV-1 が ATM(ataxia-telangiectasia-mutated; 血管拡張性失調症変異) タンパク質を活性化すること、宿主細胞ゲノムへのウイルスの組み込みによって起こった DNA 損傷の複製を ATM が助けていること、そのため ATM は感染細胞の生存に不可欠であることを明らかにした。HIV-1 が感染した細胞に、最近見つかった ATM 特異的阻害剤である KU-5593 という低分子化合物を投与すると、細胞死が増加し、野生型 HIV-1 と薬剤耐性 HIV-1 の両方の複製が抑えられた。