

HIV-1 感染症と AIDS の治療薬の研究・開発の経験からみた NIH

満屋裕明

熊本大学大学院生命科学研究部 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
 国立国際医療研究センター理事・臨床研究センター長
 米国国立衛生研究所 (NIH)・米国国立癌研究所レトロウイルス研究部部長

A. HIV-1感染症とAIDSの治療薬の研究・開発の経験

1. 日本と米国で始めた免疫不全症発症の基礎研究から抗AIDS治療薬開発へ

私が成人T細胞性白血病の原因レトロウイルスHTLV-1 感染に免疫不全発症機序解明と言う基礎的研究を始めたのが1982年、AIDSが米国の保健衛生上の #1 priorityと言われるようになった1984年に私は本格的なAIDS治療薬開発の研究に乗り出した。私はそれまでに種々の抗原特異的CD4陽性細胞を樹立していたので、HIV-1の実験を始めるのには大きなアドバンテージがあった。TT特異的CD4陽性細胞クローンを手にしていて、経験も積んで (Mitsuya et al. *Science*, 223:1293, 1984; Mitsuya et al. *Science*, 225:1484, 1984) 道具は既に揃っていた。

最初の標的は逆転写酵素と決めた。HIV-1 は NCI 内部から供与を受けた。最初は手がかり等何もなかった。やがて、同僚の医師が NIH のカフェテリアで昼食中に他の研究者との雑談で私が一人で AIDS の治療薬開発の実験を始めたと話したらしい。そうすると、suramin というトリパノソーマ治療薬に逆転写酵素阻害効果があるという事を聞いてきた。私の上司は直ぐに suramin を入手した。この辺りは NIH が巨大バイオメディカルコンプレックスであるから色々な情報や物が直ぐに手に入るという、NIHの NIHたる所以であると思っ、呆れる程感心した。

2. Suramin は試験管内で強力に HIV-1 の増殖を抑制して、最初の陽性コントロールとなった。

Suramin を使った最初の実験で抗ウイルス効果があると思わせるデータが得られた。Suramin の増殖抑制のデータは即ち、世界で最初の抗 HIV-1 活性評価系が確立されたという事を意味した (Mitsuya et al. *Science*, 226:172, 1984)。NCI 内で直ちに臨床試験が開始されたが強い副作用が見られただけで病状の改善などは見られず、臨床試験は中止となった。しかし suramin はこの後、私の手作りの実験システムで良好な陽性コントロールとなった。私はこの頃から小分子化合物の探索を進めていた。

抗 HIV-1 活性の評価系が確立された事から私の上司は薬剤企業との共同開発を求め始めた。B 社だけがこの誘いに乗った。私はそうして幾つもの試薬の中から AZT だけが活性を示す事を明らかにした (Mitsuya et al. *PNAS* 82:7096, 1985)。AZT は 1984 年に米国の Horwitz 博士が合成したが、HIV-1 に対する活性は不明であった。米国の製薬企業はどこも労働組合などが反対して、「恐怖の」HIV-1 を扱う事はなかった。

その頃に私が立てたのが、2,'3'-dideoxynucleosides という核酸誘導体に抗 HIV-1 活性があると言う仮説である。一連のそうした誘導体の抗 HIV 活性を手作りの評価系で調べてみると全ての「試薬」が強力な効果を発揮した。細胞毒性は見られなかった。AZT に続く後の第 2、第 3 の治療薬である (Mitsuya et al. *PNAS* 83:1911, 1986)。

3. AZT は 1987 年に世界で最初の AIDS 治療薬としてデビューした

試験管内での強力な抗 HIV 活性の観察から NCI での AZT の第 1 相臨床試験が直ちに開始され、確かな効果が観察された(10)。この間、私は AZT と 2,'3'-dideoxynucleosides についての基礎研究を続けながら、臨床研究を支えた。やがてプラシーボを置いた無作為抽出二重盲検第二相臨床試験が開始され臨床的な有用性が確認され、1987 年に米国食品医薬品局 (FDA)から認可されて臨床に供された。次いで同じく満屋が抗ウイルス活性を明らかにした ddI と ddC がそれぞれ 1991、1993 年になって臨床に供されるようになって、初期の多剤併

用療法が開始された(Mitsuya et al. *Nature* 325:773, 1987)。

B. 日本に医学・生物学の発展に寄与する「知的クラスター」の創設を

1. 一定の施設を核として、科学的知見、技術的ノウハウなどの知的な価値が蓄積され、同時に周辺産業・機関が糾合、相互補完・強化されてイノベーションの連鎖が発生、人材・企業等の求心力が高まり、知識・技術の集積が加速化・高度化する、そのような「知的クラスター」の創設が望まれる。
2. そのような「知的クラスター」には国民への貢献がいつも唱われ、高度の基礎知見がある一方で、治療薬・方法の開発が目的的に進められ、そのためのシステムが用意されているべきである。
3. 配分される研究費の配分は厳格な peer-review 等で決定され、厳格なルールでコントロールされるが、「消耗品」「修理費」等の制約は廃止して、主任研究社の裁量権を大きくする。

C. 研究費配分の基本的な基準の設置を

1. 高いレベルの科学研究 (peer-review が重要) に関わるもの
2. 新しい知識の創出につながる大きな可能性があり、疾患の予防・治療の進歩につながると思われるもの
3. 複数の科学領域 (e.g., 生物学、遺伝学、物理学、工学、コンピューター科学) での主要な発見をもたらすと思われるもの
4. 国民の健康に重要な一定の頻度と死亡率を有する特定の疾患に対応するもの
5. 研究の進展に寄与する科学的な下部構造 (infrastructure) を形成・維持するもの