

AIDSの発症を防ぐ 抗ウイルス剤の新薬を開発

熊本大大学院 生命科学研究部 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部 満屋裕明研究室

2011年末時点で、全世界で約3420万人、日本では約1万4000人が感染しているといわれるHIV(ヒト免疫不全ウイルス)。細菌やカビなどに対する免疫機能を破壊するAIDS(後天性免疫不全症候群)を発症させるウイルスとして恐れられているが、現在では抗ウイルス剤が開発され、適切に服用すればAIDSは発症せず、非感染者と同等と言ってよい程に長く生存できるようになった。この抗ウイルス剤を世界で最初に開発したのが、熊本大大学院の満屋裕明教授だ。AIDS撲滅を目指し、現在も新薬を研究し続けている。

フローチャートで分かる満屋研究室

大学院生の 主な出身分野

医学
薬学
化学
工学
など

◎大学院生の出身学部は医学部が多いが、博士課程では、薬学系や工学系の出身者も多い。他に、アメリカなどからの研究員が在籍する。

研究にかかわる 学問分野と研究内容



◎研究室は、血液内科・感染免疫診療部に属する。抗ウイルス剤の開発には、医学の知識はもちろん、ウイルス学、細胞生物学、結晶構造学、分子生物学、酵素生化学など、細胞やウイルスを構成するタンパク質、核酸などに精通していることも必要になる。

研究成果と 社会のかかわり

新薬の開発
病気の治療

など

◎研究室での成果は、そのまま治療薬の開発に結び付く。また、研究過程で、別の病気の治療薬に結び付くような発見もある。

人々の幸せを守るという正義感と使命感

医学が求める学生像

大勢の人の幸せに貢献したいという正義感

研究に全精力をつぎ込む使命感

失敗の原因を追及し、次に生かす姿勢

医学を志す人は理想を掲げることが何よりも大切だと思います。私は、人は生まれながらに平等であり、全ての人が豊かで幸せな生活が送れる世の中をつくれるような職業に就きたいと考え、医師になることを選びました。医学ほど、直接、人の幸せにつながる分野はありません。医師や看護師の言動が、痛みと死に恐怖を感じている患者の心を和らげることが出来るのです。

研究では、全精力をつぎ込む気持ちで取り組むことが重要です。病気が治ることは、患者だけでなく、周りの人も幸せにします。私は、一番恐れられている病気を治療したいと思い、免疫不全症候群や白血病、AIDSの研究をしてきました。治療法はおろか、原因がよく分からない病気の研究では、うまくいかないことがもちろんあります。しかし、それは失敗ではなく成功への過程であり、その原因を突き止め、次につなげることが重要なのです。

高校生へのメッセージ 「よく学び、よく遊ぶ」。若い時に最も大切なことです。私は学生時代に、政治運動に参加していました。政治学、経済学、哲学、芸術とあらゆる分野の本を読み、そこで得られた知識を使って意見を戦わせていました。見る、聞く、知る、考えるがセットになって蓄積されていったことは、20代後半になって、自分の知的世界を形成する礎になりました。勉強するだけでも、遊ぶだけでも駄目。両方を一生懸命に取り組んで、いろいろなことを吸収して行ってほしいと思います。



満屋裕明 教授

みつや・ひろあき 熊本大学大学院生命科学研究部教授、グローバルCOE「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」拠点リダー。熊本大学医学部卒業。熊本大学医学部助手を経て、アメリカ国立癌研究所（NCI）に留学。1991年NCIレトロウイルス感染症部部長、97年熊本大学医学部教授。2012年国立国際医療研究センター・臨床研究センター長に就任し、現在も各職を務める。2007年紫綬褒章を受章。慶應医学賞他、受賞歴多数。

研究概要

AIDSが発症しないよう HIVの増殖を防ぐ 治療薬を作る

私たちの研究室では、AIDSの治療薬を研究しています。AIDSは、免疫細胞がHIVに感染することで、細菌やカビによる感染などから体を守る免疫機能が働かなくなる病気です。通常ならば侵入を防げるような病原菌やカビに感染しやすくなり、肺炎やがんなどによる死亡率が高くなります。AIDSの発症後、治療をしなければ、1年以内に50%が、2年以内に90%が死亡することが分かっています。

しかし、HIVに感染しても、増殖しないようにすればAIDSの発症は抑えられます。HIVが体内に入ってから増殖するまでの過程を解明し、そのどこかを阻害すればよいのです。現在、HIVの抗ウイルス剤は20数種類が実用化されており、ウイルスの増殖を防ぐ仕組みから分類して、治療薬には逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、CCR阻害剤、インテグラーゼ阻害剤の5パターンがあります。これ

研究のきっかけ、成果

世界初のAIDS治療薬を開発

元々、私が医学を志したのは、母の勧めによるものでした。親孝行をしたい気持ちもあって、熊本大学医学部に入学。卒業後は附属病院の血液内科に入局し、「加齢と免疫」を研究テーマにしていた教授の下で、

原発性免疫不全症の研究をしました。そこでの業績が認められたこともあってでしょうか、32歳の時、アメリカ国立癌研究所（NCI）に留学。九州に感染者の多い成人T細胞白血病の病原菌であるヒトT細胞白血病ウイルスの研究をしました。日本では外来と入院患者を担当しながらの研究でしたが、アメリカでは研究に没頭でき、渡米半年でいくつもの論

文を発表できるほどの成果を挙げられました。

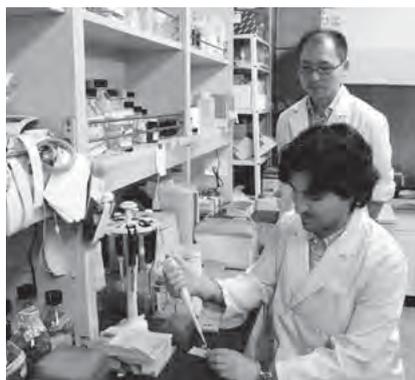
転機が訪れたのは、1984年、当時爆発的に広まっていたAIDSの治療法の確立が、アメリカの保健衛生上の最優先事項となったことにあります。実は、HIVが感染する細胞と、私が研究していたヒトT細胞白血病ウイルスが感染する細胞は同一のもので、人の免疫の仕組みを統括するCD4陽性細胞だったので、それまでの研究によって、私はCD4陽性細胞のクローンをつくる方法を確立させており、治療薬開発の研究開始に有利な立場にいました。死の病と恐れられているAIDSを治療する薬ならば、全世界に必要としている人が大勢いる——。私は新しい研究に着手したのです。

当時分かっていたのは、HIVが細胞を傷つける機能を持つレトロウイルスであること。そこで、最初の標的は逆転写酵素にし、この阻害剤を探そうと見込みのある物質で片っ端から実験しました。ただ、助手はHIV感染の危険を理由に実験の補助を断り、同僚には実験に研究室を使うなら辞職すると言われ、私は理

解を示してくれた他の研究室を夜間に借り、1人で実験を続けました。

やっと効果のありそうな物質が見つかりましたが、臨床実験で効果が得られませんでした。この頃から、私は逆転写酵素の働きを阻害する小分子化合物はないか探し始めました。

一方、共同研究をしていた製薬会社から、マウスのレトロウイルスには活性はあるものの、ヒトのレトロウイルスに対する活性は不明であるAZTという物質が提供されました。私はとにかく調べてみようと考え、実験をしました。すると、HIVに感染せず、強い毒性も見られなかったのです。続いて行った臨床実験でも同様の結果が得られ、87年、ついに世界で初めてのHIVの抗ウイルス



アメリカから留学中の Joseph R. Campbell さん。実験は地道な作業の繰り返しである。

ス剤が実用化されたのです。

研究の展望

実験結果の理由を突き詰めて考え、次に生かす

AZTには強い副作用があり、また1種類の薬を長期的に服用することによりHIVに耐性が生まれ、効果は限定的でした。しかし、私はこの

成果を基に2つの新たな薬を独自に開発。更に、プロテアーゼ阻害剤という全く別の仕組みによる抗ウイルス剤が開発され、AZTなどの併用により効果を格段に強く出来ました。

このように、研究は失敗や成功を基に、なぜそうなったのかを突き詰めて考え、それを生かすことよってのみ前に進みます。現在は5つめの薬を開発中ですが、その方法は変わりません。HIVを完全に取り除く治療法はなく、発症を抑えるには薬を服用し続けなければなりません。HIVが突然変異を来して、薬が効かなくなることもあります。薬が何種類開発されたとしても、それで十分ということはなく、研究を不断に重ねていく必要があります、それが私の使命だと思っています。

用語解説

① 逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤、CCR阻害剤、インテグラーゼ阻害剤

いずれも抗ウイルス剤。HIVが体内で増殖する過程をどこかで阻害し、HIVの増殖を防ぐ。例えば、逆転写酵素阻害剤は、満屋教授が最初に開発した薬の種類であり、HIVの遺伝子の複製に関与する逆転写酵素を阻害する。逆転写酵素は、RNA（リボ核酸）を型にしてDNA（デオキシリボ核酸）を合成（逆転写）する酵素のこと。

② 原発性免疫不全症

先天的な要因により、免疫系のいずれかの部分に欠陥がある疾患。抵抗力が弱く、感染症やがんにかかりやすい。

③ 成人T細胞白血病、ヒトT細胞白血病ウイルス

成人T細胞白血病は、ヒトT細胞白血病ウイルスの感染が原因で起こる白血病の一種。日本では感染者が特に九州に多いことが、統計上分かっている。

④ レトロウイルス

RNAウイルスの中でも、逆転写酵素を持つウイルスのこと。ウイルスの核酸は、RNAかDNAのどちらかしか含まれず、それによってRNAウイルスとDNAウイルスに種別される。ヒトT細胞白血病ウイルスもHIVも、レトロウイルスの一種。

新しい方法で治療する AIDSの新薬を研究



林 宏典さん

はやし・ひろのり 熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門後期博士課程3年。兵庫県立北摂三田高校卒業

Q **なぜこの分野に進んだのですか**

A 中学時代に大好きだった祖母を病気で亡くしたことをきっかけに、薬を作る研究者になりたいと思いはじめました。医者も考えましたが、薬ならば一度に大勢の人を治療できると考えたからです。

大学は京都大工学部に進学。薬に直結するのは薬学部ですが、より広い視野で研究できるのではないかと考え、製薬会社への就職実績もある工学部にしました。修士・博士課程

Q **現在の研究内容を教えてください**

では分子生物学を専攻し、主に診断薬の研究をしました。そうした時にHIV治療薬の第一人者である満屋教授の研究室を知り、治療に直結する薬を研究できること、世界的に著名な先生の下で経験を積めることから、この研究室に入りました。

A HIVに含まれるプロテアーゼというタンパク質分解酵素にはタンパク質を切断する機能があり、これによってHIVは成熟し、増殖することが分かっています。つまり、プロテアーゼの機能を阻害することによって、HIVの増殖を防げるのです。プロテアーゼ阻害剤は数種類がありますが、長年服用をしていると、HIVが突然変異して薬が効かなくなることがあります。そこで、今までとは違う方法でプロテアーゼの機能を阻害できないか、研究しています。

発端は、以前、研究室でダルナビルというプロテアーゼ阻害剤を開発していた時に、既存のプロテアーゼ阻害剤とは違うメカニズムでプロテアーゼを阻害できる可能性があること

分かったことにあります。私は、そのメカニズムを解明するところから研究を始め、現在は薬学部の研究者と共同で作業を進めています。

研究は、成功と失敗の繰り返しです。予想通りの結果が出ればうれしければ、原因は何かを突き詰めていくことが重要です。それが研究の醍醐味だと思えます。私は工学部出身ですが、医学や薬学の研究者と一緒に研究することで視野が広がり、研究にプラスになっていると感じます。

大きな成果が得られない時は、正直に言ってしまうんです。問題に必ず正解があるとは限らず、1年研究しても5年研究しても、成果が得られないこともあります。でも、やめ

てしまえばそれで終わり、一生懸命続けることが必要なのです。だからこそ、目的を達成した時の喜びは格別であり、やりがいを感じます。

Q **高校生へのメッセージをお願いします**

A 英語はしっかり勉強することをお勧めします。研究では英語の論文を読み、学会では英語でスピーチをします。私は英語が苦手、文法は頭に入っているのですが、単語がとっさに出ずに、海外の研究者と話す時に苦労しています。

また、将来の夢があり、その過程に大学があるのなら、受験勉強を一生懸命頑張ってください。まず大学に合格することが、夢への第一歩なので、まずから。

私の高校時代

世界が広がった 人との出会い

●2年生の時に、今でも一番といえる親友と出会いました。彼は、私とは対照的に、社交的で、友だちも大勢いて、勉強もしていましたが、遊ぶのが好きでした。彼が何かという私を外に連れ出してくれたおかげで、人見知りしやすい私でもたくさんの人と出会い、人間性が豊かになったと思います。内に閉じこもらず、多くの人と知り合いになることは大切です。

また、研究者になりたいと思っていた私は、3年間、勉強に一生懸命打ち込みました。大学に入って分かりましたが、高校までの学習は広く浅いものであり、大学でより深く学んでいきます。私は教科書を読んでいても疑問に思うことがかなりあったのですが、大学の授業でそれらの疑問は解消されていきました。「なぜこんなことを学ぶのか」と疑問に思うことがあるかもしれませんが、高校での学びは大学での研究の土台となるものなのです。