

## C型肝炎

## 思いもよらなかった薬物標的

## An unsuspected drug target

CATHERINE L. MURRAY AND CHARLES M. RICE

2010年5月6日号 Vol. 465 (42-44)

C型肝炎ウイルスの感染は肝疾患の主な原因の1つだが、幅広く有効な治療法が存在しない。

今回、このウイルスに対する全く新しい強力な阻害剤が発見された。

このことは、既成概念にとらわれずに研究を行う大切さを示している。

C型肝炎ウイルス (HCV) はやっかいだ。慢性的な感染は、肝線維症や肝硬変、肝細胞がんなどの肝疾患につながり、肝移植が必要となる主要因となっている。残念ながら、HCV ワクチンは存在せず、既存の治療法は限定的で、患者への負担が大きく、効果も不十分なことが多い。そのため HCV 感染の予防と治療に対して、明らかに新しい戦略が切望されている。このほど、Gao ら<sup>1</sup>が、HCV の複製を阻害する新しい物質を同定した。この物質は、「史上最強」の HCV 阻害剤であるが、意外なことに、今まで考えられてきた HCV の「弱点」を突くものではない。この成果は *Nature* 2010 年 5 月 6 日号に発表された。今回の初期臨床データは今後に期待を抱かせるもので、この阻害剤が次世代の抗 HCV 治療で中心的な存在になる可能性を示している。

HCV が発見された 1989 年、ウイルスのタンパク質を特異的に狙う薬物がすぐに臨床化されるだろうと期待されていた。しかし 20 年以上経った今も、患者と医者は待たされ続けている。現在、HCV 感染の標準的な治療法は、リバビリンを 1 日 2 回服用しながらペグ化インターフェロン  $\alpha$  を毎週注射することだ。この 2 つの薬剤はいずれもウイルス感染に対する汎用的な阻害剤で、うつ病やインフルエンザ様症状などの重篤な副作用を伴うことが多い。そればかりか、1 年間治療を続けても回復するとはかぎら

ず、その治療効果は、患者の遺伝的変異などの特性に加えて、ウイルスの系統 (遺伝子型) などの特徴にも左右される<sup>2,4</sup>。そのため別の治療手段が必要であり、長年集中的な研究が推進されてきたが、ここにきてようやく結実しつつある。

従来、薬剤開発で主要な標的となってきたのはウイルスの酵素だ。HCV の複製には、2 つのプロテアーゼ (NS2-3 および NS3-4A)、ヘリカーゼ (NS3)、そしてポリメラーゼ (NS5B) など、複数の HCV 酵素が必要である (図 1)。そのうち、薬剤標的として、NS3-4A と NS5B は最も注目を集め、臨床試験では複数の候補物質に有望な結果が出ている<sup>5,6</sup>。しかし、HCV の複製は速度が速くエラーを起こしやすいため、薬剤耐性ウイルスが出現し、大きな問題となっている。*in vitro* と *in vivo* の試験で、1 つまたは複数の物質に対する感受性を低下させる変異が出現しているのだ<sup>5,6</sup>。耐性ウイルスに対抗するには、おそらく抗ウイルス薬の併用 (理想的には作用機序が異なるものどうしの併用) が必要であり、研究者たちはウイルス酵素以外の標的に目を向けるようになった。

Gao らもそうした研究グループの 1 つだ。彼らは、HCV の複製を阻害する物質を 100 万種以上の化合物からスクリーニングし、強力な抗ウイルス物質を発見した<sup>1</sup>。新しい標的的をしばった彼らの研究戦略は、次のようなものだった。

まず、生化学的検定法で、NS3-4A、NS5B、および HCV ヘリカーゼに対する阻害活性が認められない物質だけを選び出して、そのうえで、培養細胞中で HCV の複製を抑制する候補物質を選抜したのだ。こうして最初に同定された物質は、幸運なことに、活性は弱いものの、HCV の RNA 複製を特異的に阻害するものだった<sup>7</sup>。幸運はもう 1 つ続い

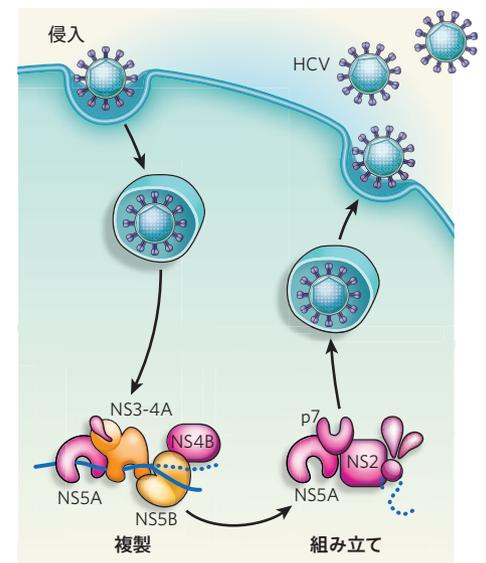


図 1. C型肝炎ウイルス (HCV) の生活環。

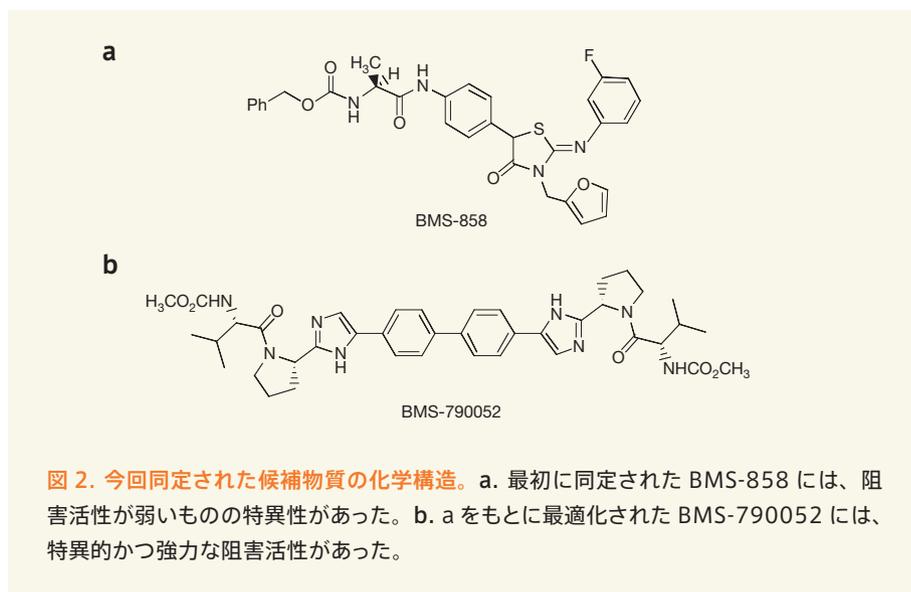
HCV は宿主細胞に侵入すると、一連の酵素を利用して複製を行う。従来は、NS3-4A や NS5B などの酵素が医薬品開発の標的であった (オレンジ色)。Gao ら<sup>1</sup>は、NS5A のように酵素活性が知られていない HCV タンパク質 (ピンク色) に対する阻害剤開発について、実現の可能性を示した。

た。元のリード化合物 (BMS-858) を二量体化すると、阻害効果が格段に上昇したのだ。これを最適化して生み出されたのが BMS-790052 である (図 2)。BMS-790052 は、試験対象にしたすべての HCV 遺伝子型で、ごく低い濃度でも特異的に複製を阻害する薬剤であり、これまで知られている阻害剤の中で最も強力であることがわかった。では、この物質が作用する標的は何だろうか。

その手がかりは、BMS-790052 存在下での HCV の長期培養により得られた。耐性をもたらす変異が、NS5A という HCV タンパク質に現れたのだ。NS5A が怪しいというのは、共沈試験で BMS-790052 と NS5A との相互作用を確認したことで裏付けられた。

研究者にとって、NS5A は不思議な存在だ。ウイルス RNA 増幅系の重要な因子であり、また感染性をもつウイルス粒子の組み立てでも中心的な役割を果たしていることが知られている。そして両プロセスは共に、NS5A のリン酸化によって調節されている<sup>8,9</sup>。しかし、NS5A の酵素活性は不明で、HCV 生活環での作用メカニズムもわかっていない。結晶構造から、NS5A は二量体を形成することが明らかにされており<sup>10,11</sup>、その二量体が集合して大きなオリゴマーの配列を形成し、RNA 基質を細胞内に取り込んでいると考えられる。Gao ら<sup>1</sup>は、BMS-790052 の二量体構造が NS5A オリゴマー形成を阻害し、連鎖的にコンフォメーション異常を引き起こす反応が生じるために、強力な複製阻害作用を示すのではないかと推測している。

この NS5A 阻害剤の初期臨床試験<sup>1</sup>はプラセボ対照試験から始められ、慢性 HCV 感染患者に、さまざまな濃度の BMS-790052 が経口で単回投与された。この薬剤の安全性と忍容性は十分と考えられ、24 時間にわたって高い血中濃度が維持された。その結果、100mg 投与した場合、1 日後の平均血中 HCV RNA 濃度はほぼ 2000 分の 1 に低下し、それが丸 1 週間持続した。このことは、Gao



らを一気に勇気付けた。反復投与も含め、今後の追跡臨床データが待ち望まれる。

今回、NS5A を標的に有望な成果が得られたことで、HCV の非酵素分子を狙った物質を探索するという考え方が実証された。長期試験や多剤併用試験でどのような結果が出るかは、まだわからない。なぜなら、残念ながら多くの抗ウイルス剤候補が、有害な副作用のためにこの段階で脱落するからである。しかし、BMS-790052 の強烈な有効性によって NS5A は極めて魅力的な標的へと変わり、次世代の NS5A 阻害剤がまもなく出現してくることは間違いない。

BMS-790052 が NS5A に直接作用していることを確認するにはさらに多くの証拠が必要だ、と批評する人がいるかもしれない。共沈では間接的な相互作用も検出されるし、耐性をもたらす変異は、NS5A に関連する細胞因子やウイルス因子に対する薬物作用を反映しているかもしれないからだ。標的を特定し、阻害のメカニズムを明らかにするためには、BMS-790052 と精製 NS5A との結合に関する研究、最終的にはその複合体の結晶構造の解析が極めて重要だろう。

BMS-790052 耐性ウイルスの特性を解明するためのさらなる研究も必要だ。それぞれの変異ウイルスがどのように複製を可能にしているのかを明らかに

し、また、弱い薬剤耐性をもつウイルスが、薬剤の長期投与によって別の変異を獲得し、増殖するようになるのかどうかも見極める必要がある。それでも、今回の画期的な研究により、薬剤標的として従来の酵素以外の分子を狙うことが、ようやく医薬品開発企業の利益に結びつく可能性が示された。NS4B や p7 など (図 1) 機能が明らかにされていないほかの HCV タンパク質に対する阻害剤や、ウイルスと宿主タンパク質との重要な相互作用の遮断剤が、同じようなスクリーニング法で発見されるかもしれない。新しい角度からウイルスに挑み続けることで、幅広い効果をもつ選択的な抗 HCV 剤療法という長年の目標をついに視野にとらえたのかもしれない。

(翻訳：小林盛方)

Catherine L. Murray および Charles M. Rice、ロックフェラー大学ウイルス学感染症研究所 C 型肝炎研究センター (米国)。

- Gao, M. *et al. Nature* **465**, 96-100 (2010).
- Ge, D. *et al. Nature* **461**, 399-401 (2009).
- Suppiyah, V. *et al. Nature Genet.* **41**, 1100-1104 (2009).
- Tanaka, Y. *et al. Nature Genet.* **41**, 1105-1109 (2009).
- De Francesco, R. & Migliaccio, G. *Nature* **436**, 953-960 (2005).
- Kwong, A. D., McNair, L., Jacobson, I. & George, S. *Curr. Opin. Pharmacol.* **8**, 522-531 (2008).
- Lemm, J. A. *et al. J. Virol.* **84**, 482-491 (2010).
- Tellinghuisen, T. L., Foss, K. L. & Treadaway, J. *PLoS Pathog.* **4**, e1000032 (2008).
- Appel, N. *et al. PLoS Pathog.* **4**, e1000035 (2008).
- Tellinghuisen, T. L., Marcotrigiano, J. & Rice, C. M. *Nature* **435**, 374-379 (2005).
- Love, R. A., Brodsky, O., Hickey, M. J., Wells, P. A. & Cronin, C. N. *J. Virol.* **83**, 4395-4403 (2009).