

感染症治療薬2

抗ウイルス薬

山形大学 工学部 化学バイオ工学科
今野博行

今回は感染症治療薬の2回目でインフルエンザウイルス、エイズウイルスの治療薬について概説します。

阻害剤(薬剤)の設計

基質模倣型

酵素や受容体には
反応基質がある



ポリメラーゼなら核酸
プロテアーゼならタンパク質



基質を最も強く認識することを
利用して、基質を模倣するやり方

論理的に設計する

ランダムスクリーニング

よくわからないから
適当に探す



天然有機化合物
合成化合物ライブラリー



化合物がたくさんある
とアタリがあるかも

結果オーライ的な感じ

In silico スクリーニング

過去のデータからコンピュタに
頑張ってもらう



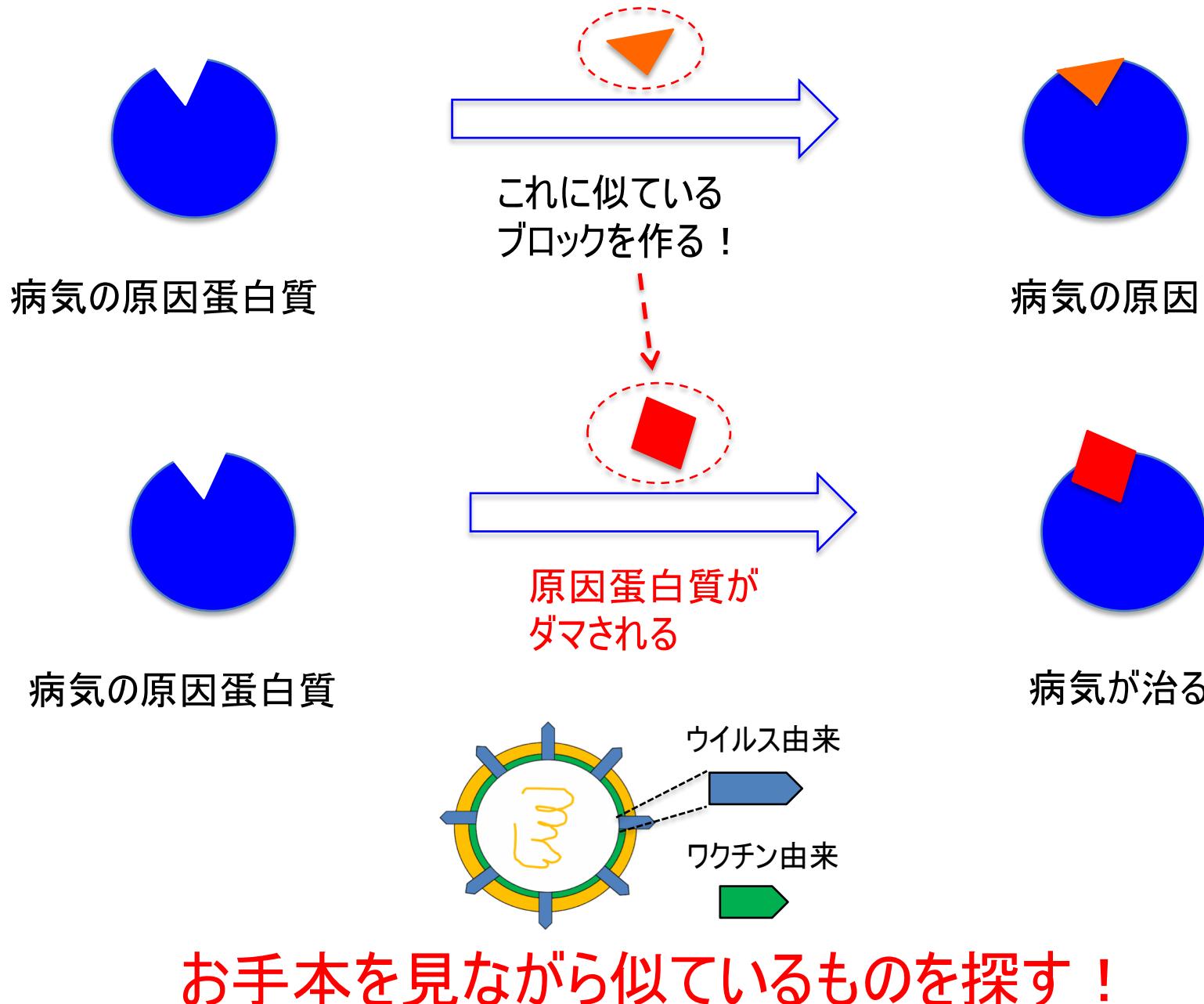
情報量、計算機の能力、
最近はAIが台頭してきた



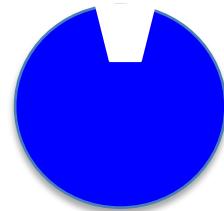
計算速度、情報整理から
人の頭より賢くなってきた

これからの主流か？

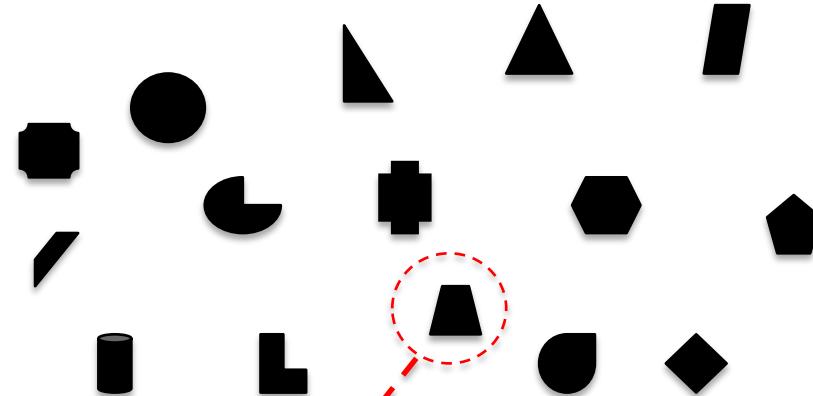
くすりの種(リード化合物)を見つける方法



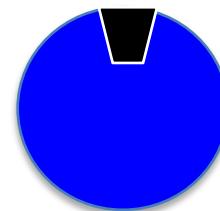
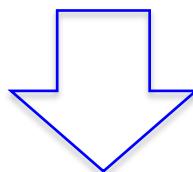
くすりの種(リード化合物)を見つける方法



これに合うブロックを
右から見つける！
(病気の原因蛋白質)



レゴブロックのような様々な化合物
(くすりの種:ランダム配列)



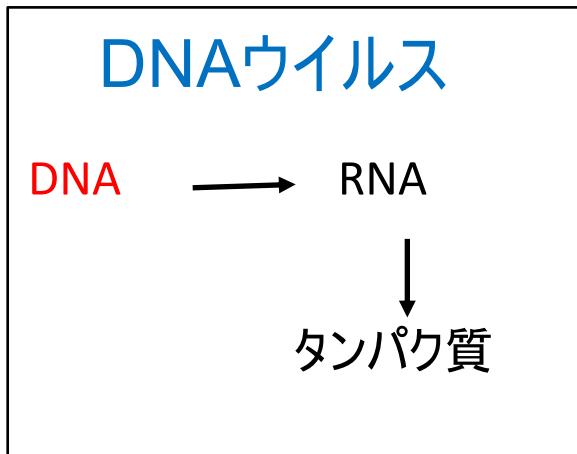
- ・天然(植物、動物、微生物など)
から探してくる
- ・人工物を適当に作っておく

ランダムに見つける！

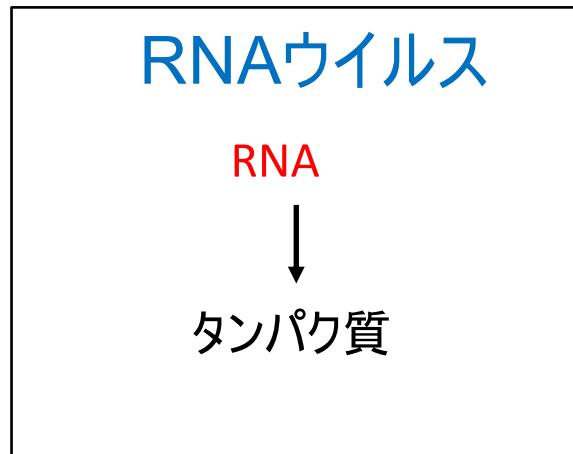
たくさんあるところから探すという考え方
ランダムスクリーニング

ウイルスの分類

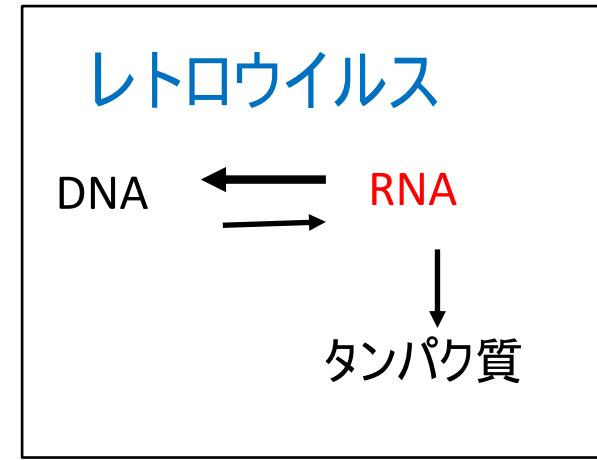
通常のセントラルドグマ



例外



例外



核酸の型で分類(ボルチモア分類)

デビッド ボルチモア
1975年ノーベル生理学医学賞受賞

Group I 2本鎖DNA

ヘルペスウイルス

Group II 1本鎖DNA

Group III 2本鎖RNA

Group IV 1本鎖RNA (+)

コロナウイルス、ノロウイルス、ジカウイルス、デング

Group V 1本鎖RNA (-)

RSウイルス、インフルエンザウイルス

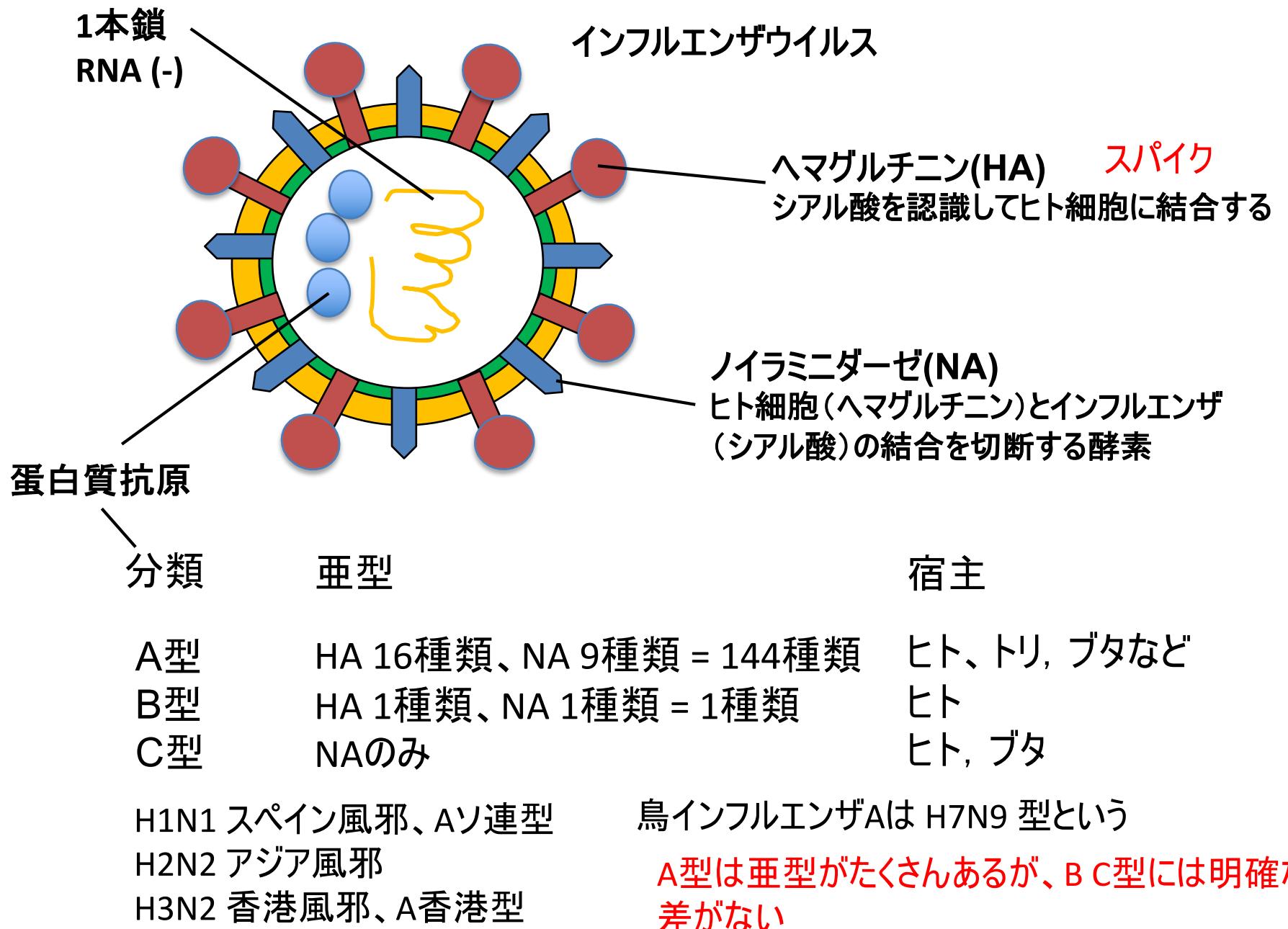
Group VI 1本鎖RNA(+)逆転写

ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス

Group VII 2本鎖DNA逆転写

ヒトB型肝炎ウイルス

インフルエンザウイルス構造と分類



インフルエンザウイルスのパンデミック

1918年 スペイン風邪 4000-5000万人が死亡 A(H1N1)		1957年 アジア風邪 200万人が死亡 A(H2N2)		1968年 香港風邪 100万人が死亡 A(H3N3)
--	--	---------------------------------------	--	--------------------------------------

遺伝子に大きな変異が入ると亜型に変化が起こり(つまりHAとNAの構造)、感染リスクが高まる(毒性が上がる)。結果的に爆発的に流行(パンデミック)し、感染者数が激増する。

ヘマグルチニン(HA)
シアル酸を認識してヒト細胞に結合する



認識能(結合能)が高くなる

ノイラミニダーゼ(NA)
ヒト細胞(ヘマグルチニン)とインフルエンザ(シアル酸)の結合を切断する酵素



切断能(酵素活性)が向上する

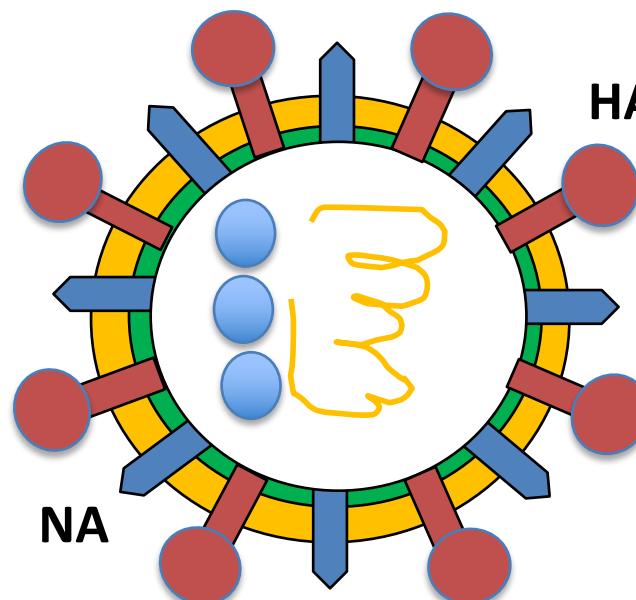
もちろん変異が起こることで活性が下がる(毒性が弱まる)こともあります、基本的に気がつかない(気にしない)ので無視しているだけである

インフルエンザウイルスの感染

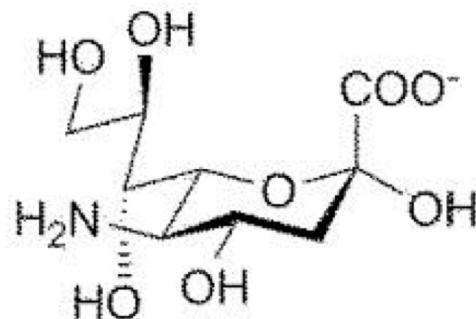
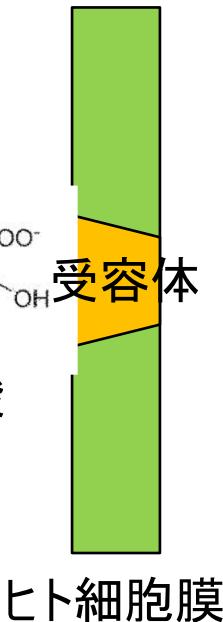
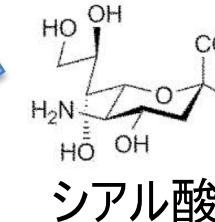
インフルエンザウイルスによって引き起こされる急性感染症
日本では冬期(12月～3月に流行する)

飛沫感染

インフルエンザウイルス



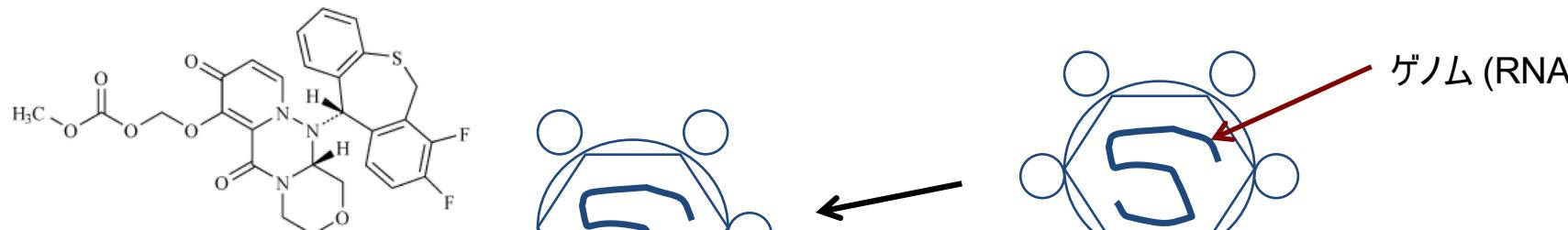
HAはシアル酸を
認識し結合する



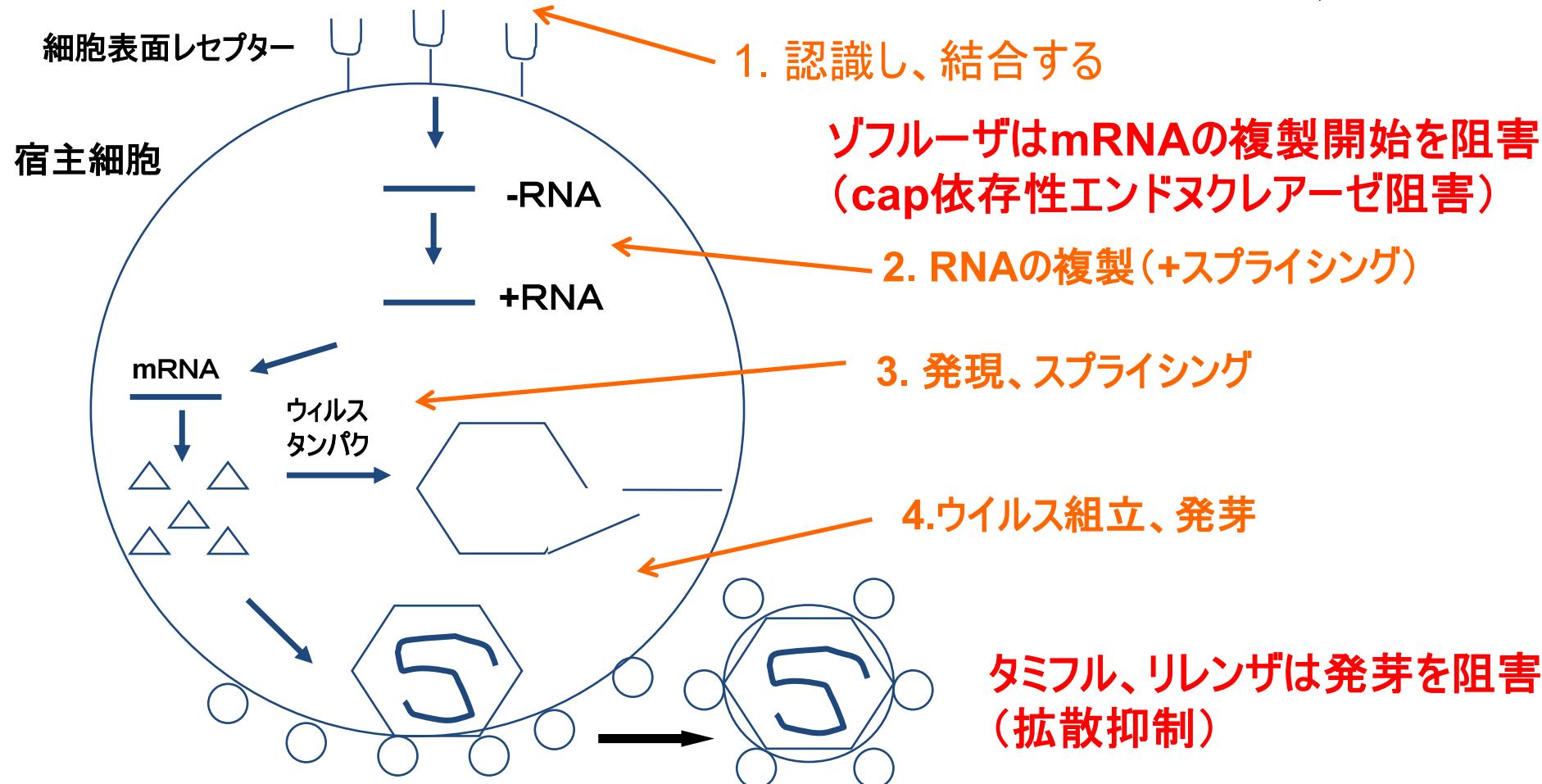
シアル酸

細胞表面に存在する糖脂質、糖蛋白質に結合している糖の一つ。細胞応答に広く用いられている。インフルエンザウイルスはシアル酸を認識して感染することが知られている

インフルエンザウイルス感染の仕組み



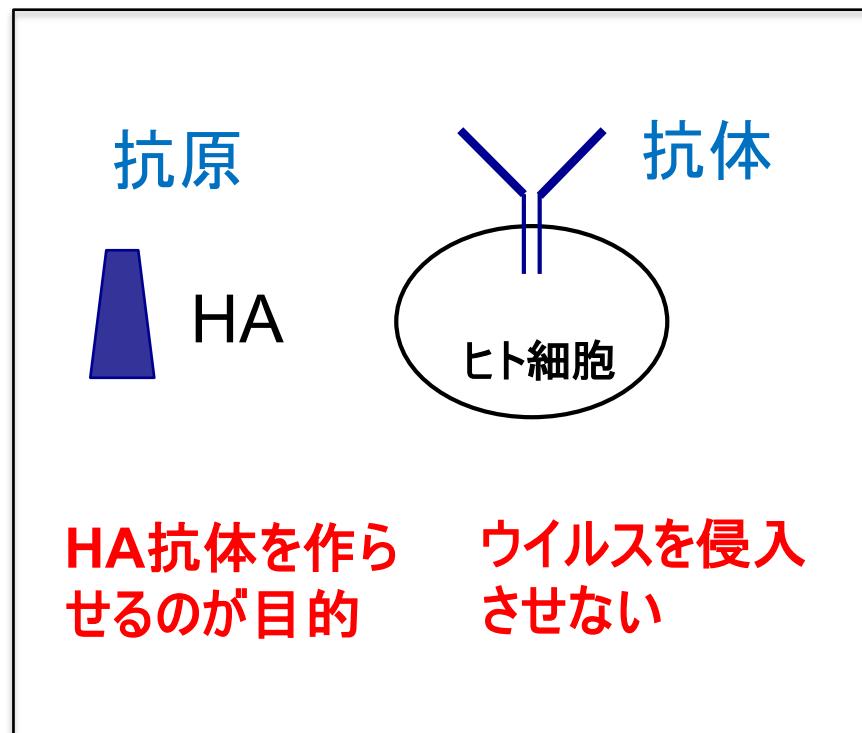
ゾフルーザ(塩野義)



予防接種なぜやるの？

体内の免疫機構を利用して抗体を作らせ、本物のインフルエンザが体内に入っても感染させないようにする。

インフルエンザウイルスが持つHA蛋白質を分解、精製したものを体内に入れる。よって体内で作られるHAを抗原とする抗体である。



インフルエンザワクチン(4種混合)2018年

A型株

A/(H1N1) pdm09
A/(H3N2) 香港

B型株

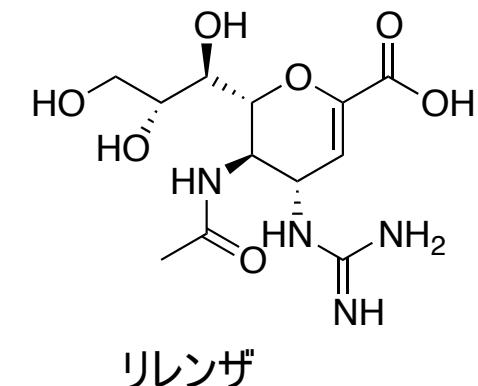
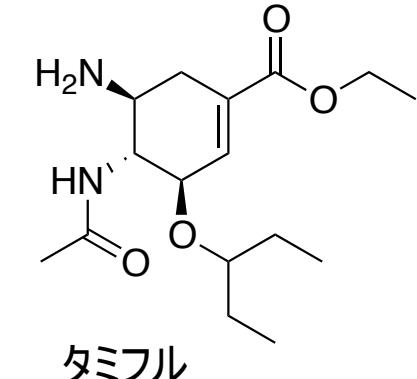
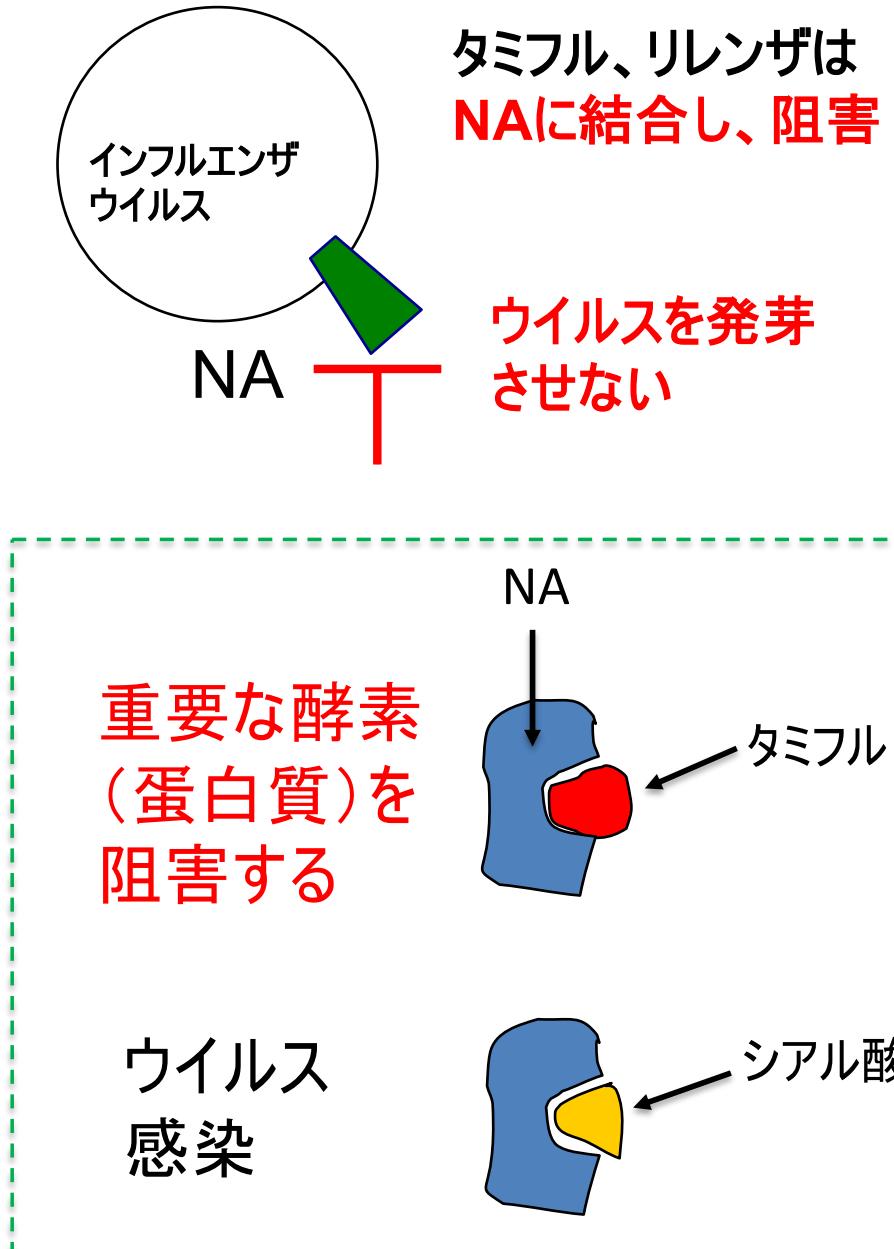
B/(山形系統)
B/(ビクトリア系統)

4種類を混合して接種する

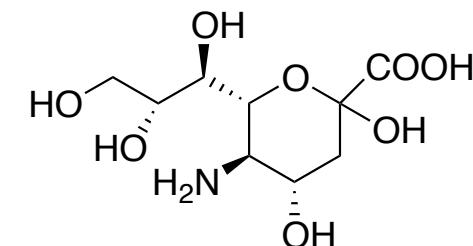
山形系統とは、

1988年、山形衛生研究所(山形市)で初めて発見されたウイルス。YAMAGATAはB型ウイルスの代表として世界的知名度を誇る。

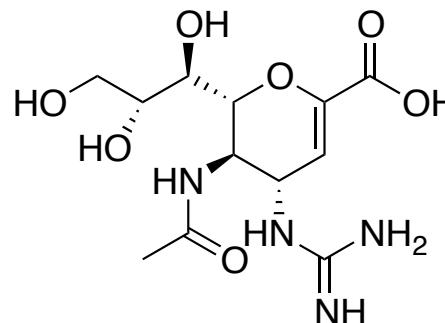
抗インフルエンザ薬：ノイラミニダーゼ阻害剤



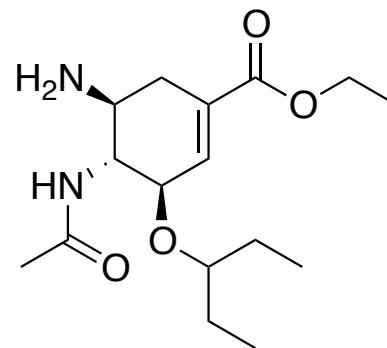
シアル酸



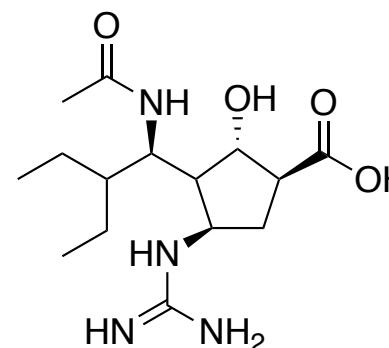
抗インフルエンザ薬：ノイラミニダーゼ阻害剤



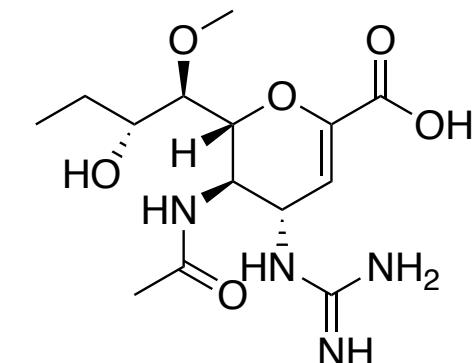
リレンザ（ザナミビル）
グラクソスミスクライン
中外製薬



タミフル（オゼルタミビル）
中外製薬



ラピアクタ（ペラミニブ）
塩野義製薬



イナビル（ラニナビル）
第一三共

吸入

1日2回
5日間

2000年12月
2942円

経口

1日2回
5日間

2001年2月
2720円

点滴

1回

2010年1月
6216円

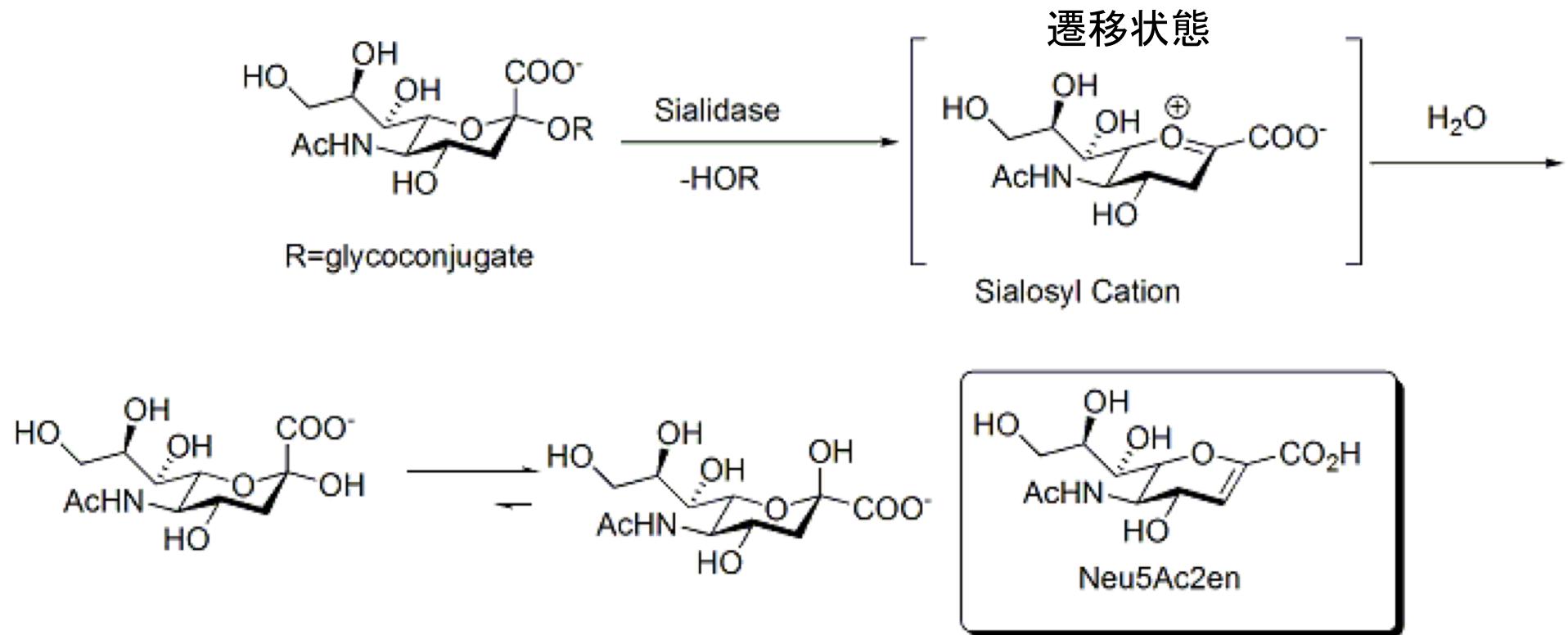
吸入

1回

2010年10月
4279円

ジェネリック（サワイ）
1,360円

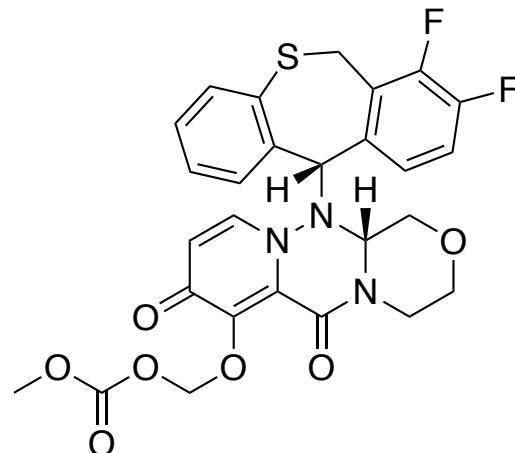
シアル酸の加水分解機構



基質の遷移状態が最も酵素と強く結びついていると考えられる（活性化エネルギーが高い）

→ 遷移状態を模倣すると強力な阻害剤を創製できる
(遷移状態アナログと呼ぶ)

Capエンドヌクレアーゼ阻害剤



ゾフルーザ(パロキサビル)
塩野義製薬

2018年3月、4,789円

経口投与
1回・1治療当たり

インフルエンザ感染者

日本

感染者 1000~1500万人/年

内訳

~15歳未満 41%

16~59歳 44%

60歳以上 15%

入院患者 20,000人/年

死亡者 3,000人/年

そのほとんどが12月～3月

世界

重傷者 300-500万人

死亡者 29-65万人

発熱から5日、解熱から2日経過するまで休むこと

COVID-19 (2021/10/11)

日本 感染者 171万人
死亡者 18,000人

世界 感染者数 2億3,000万人
死亡者 438万人

ヒト免疫不全ウイルス Human Immunodeficiency Virus, HIV
に感染することで免疫力が低下し、様々な疾患が起こること

15

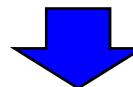


エイズ Acquired Immune Deficiency Syndrome 発症という

健康であれば発症しない菌やウイルスで病気が起きてしまう = **日和見感染**という

感染 HIVウイルスを含む体液(血液、精液、膣分泌液、母乳)が、
相手の粘膜(口の中、ペニス、尿道、膣、直腸など)、傷口等に接触することで起こる

非感染 汗、涙、唾液、尿、便などの体液の接触では感染は起きません
通常の日常生活で感染することはありません



主な感染経路は**性行為、輸血、母子感染**

感染するとCD4陽性リンパ球(免疫細胞)に結合、徐々に破壊され、免疫力が低下する
(潜伏期間およそ10年)。その後、免疫細胞が不足することで発症する。

検査→HIVに感染すると体内に抗体ができるため、その有無を調べることで判断される

妊婦の検査項目(母子手帳)

WaR 梅毒トレポネーマ感染症

クラミジア クラミジア細菌症

HBs B型肝炎ウイルス

HCV C型肝炎ウイルス

HIV ヒト免疫不全ウイルス(R)

HTLV-I ヒトT細胞白血病ウイルス(R)

風疹 風疹ウイルス

(胎児が先天性梅毒にかかることがある)

(流産、早産、新生児結膜炎、肝炎を引き起こす)

肝炎、肝硬変、肝癌(生涯発症率5%)

慢性肝炎

AIDS(生涯発症率85%)

ATL(生涯発症率5%)

先天性風疹症候群



垂直感染の懸念

早期発見、早期治療で発症率は劇的に減少する
もし感染していても妊娠、出産は可能である

ウイルスについてしっかりとした情報を手に入れましょう

HIVウイルス発見に関する論争

17

1979年 新しい症例が見つかる

1983年5月 モンタニエ(仏国パストール研)がLAV-1と命名(Science 1983, 220,868)
新しいウイルスを発見した

1984年2月 ギヤロ(米国NIH)がHTLV-IIIと命名(Science 1984, 224, 500)
AIDSの原因を特定した

二つは同じウイルスであったためのちにHIV-1と名称が統一された
どちらが先かで論争になる → なぜか？ 特許の問題、流用のうわさ

1987年 米国レーガン大統領と仏国シラク大統領が権利は同等として政治決着

1988年 日本国際賞を両者が受賞

1989年 米国雑誌がモンタニエの勝利を掲載、再び論争になる

1991年 ギヤロが敗北宣言 モンタニエはギヤロにウイルスをギフトしていた。その混入物と認めたため

2008年 モンタニエがノーベル賞を受賞

2008年 ノーベル医学・生理学賞

リュック モンタニエ(パストール研) ヒト免疫不全ウイルスの発見

フランソワーズ バレ-シヌシ(パストール研) ヒト免疫不全ウイルスの発見

ハラルド ツア ハウゼン(フライブルク大学) 子宮頸癌を引き起こすヒトパピローマウイルスの発見

AIDS感染者

世界の感染者およそ3420万人

2011年の死者 170万人、感染者250万人

UNAIDS(国連合同エイズ計画)調べ

感染者の70%がアフリカ南部に集中

東アジアは新規感染増加の伸びが世界で最多い(100万人)

患者数は減少傾向

薬剤の開発、病気の理解、
気がつかないというのもある

2016年の死亡者100万人

国内HIV感染者数

男(日本人)	19,538人
女(日本人)	1,239人
男(外国国籍)	2,301人
女(外国国籍)	1,804人
合計	24,882人

感染要因

HIV感染者

異性間の性的接触	4,647人
同性間の性的接触	9,834人
静脈薬物使用	71人
母子感染	38人
その他	409人
不明	2,125人
合計	17,124人

AIDS患者

異性間の性的接触	2,757人
同性間の性的接触	3,023人
静脈薬物使用	58人
母子感染	18人
その他	234人
不明	1,668人
合計	7,758人

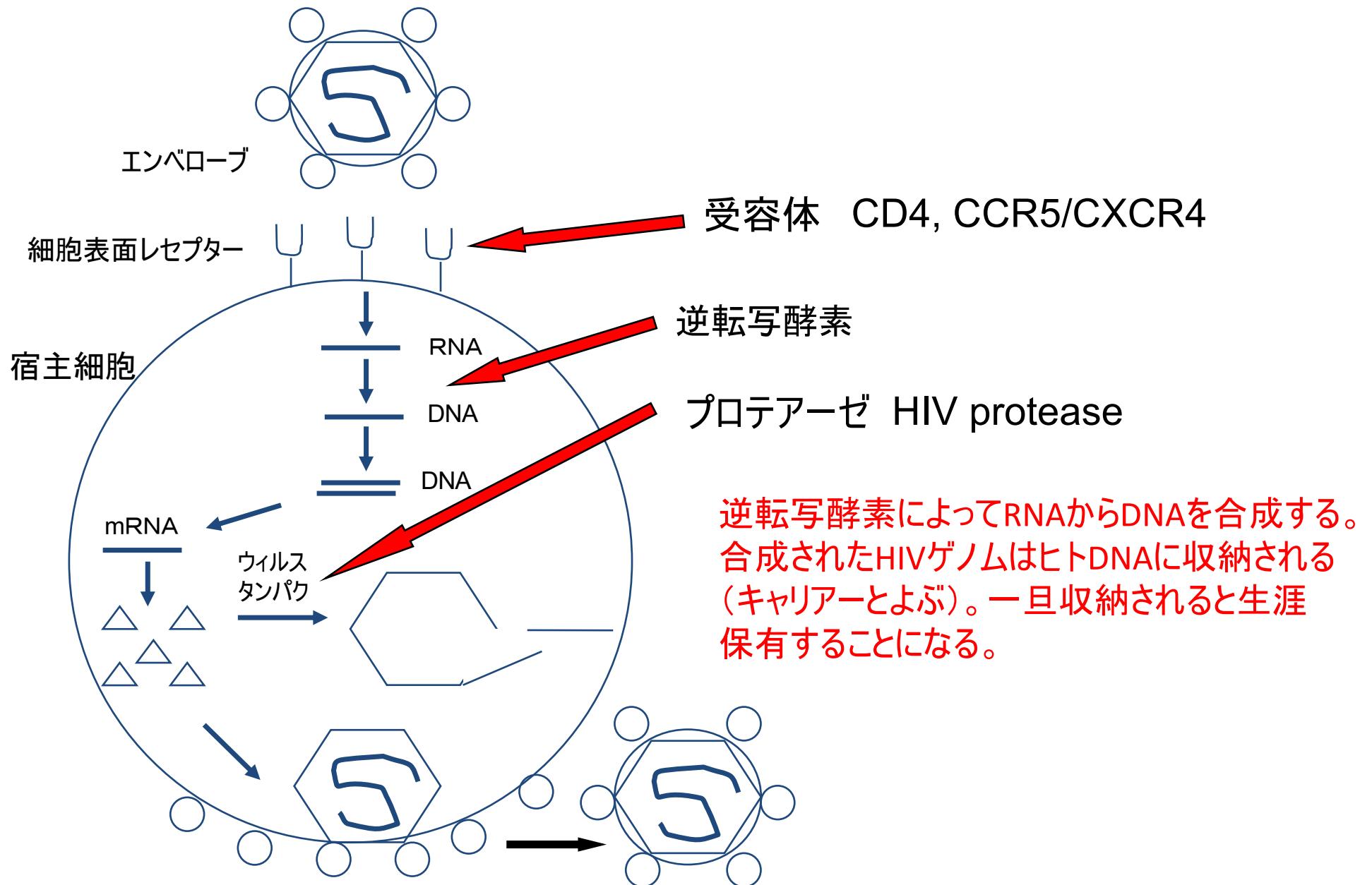
感染確率

異性間性的接触(男性側) 0.05%

異性間性的接触(女性側) 0.1%

女性の方が感染確率が高いにも関わらず
男性の方が感染者数が圧倒的に多い

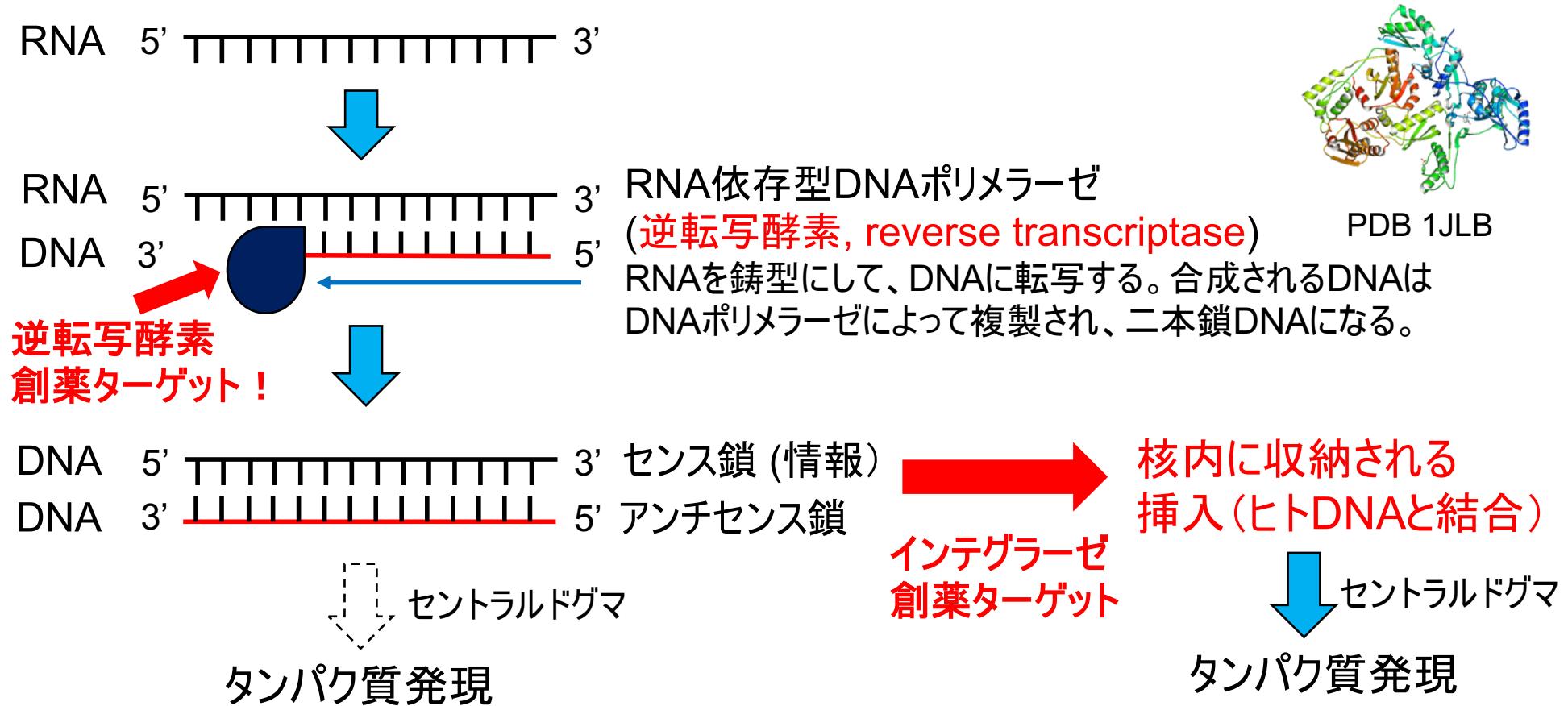
レトロウイルスと核への収納



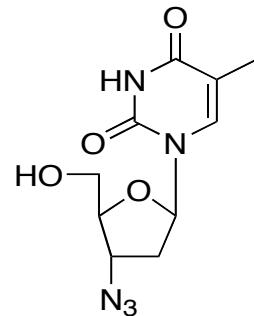
逆転写酵素 (Reverse transcriptase = RNA-dependent DNA polymerase)

逆転写 (reverse transcription)を触媒する酵素

20

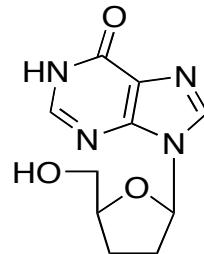


核酸系逆転写酵素阻害剤



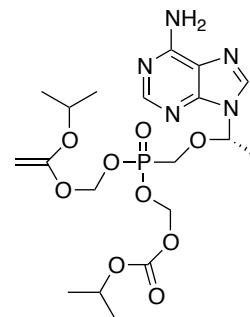
AZT

ジドブシン(レトロビル)
1987年11月承認
グラクソsmithkline
290円



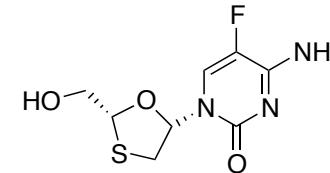
ddI

ジダノシン(バイデック)
ス)
1992年7月承認
1086円



TDF

テノボビル(ビリード)
2004年4月承認
グラクソsmithkline
2045円



FTC

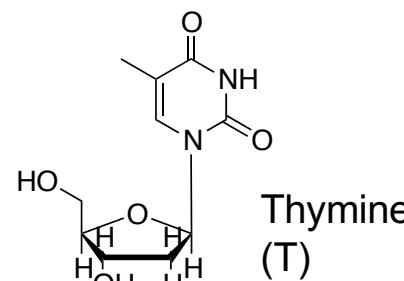
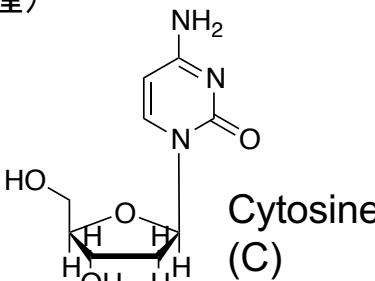
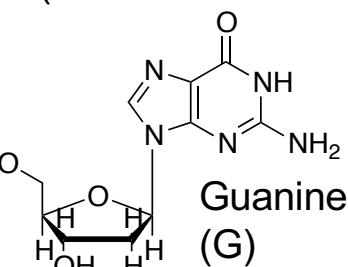
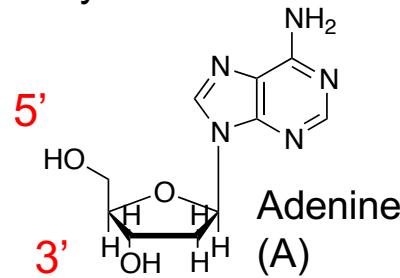
エムトリシタビン(エムトリバ)
2005年4月承認
米国ギリアドサイエンシス
1664円

構造的特徴

塩基部分をミック

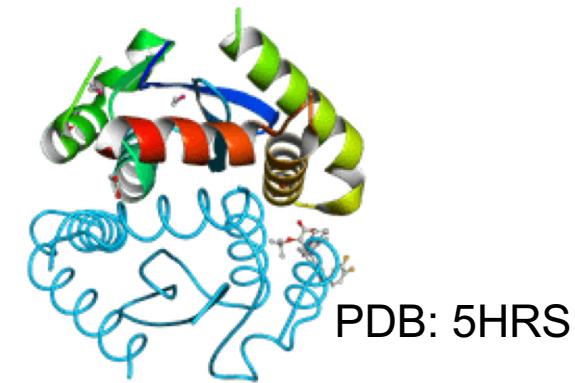
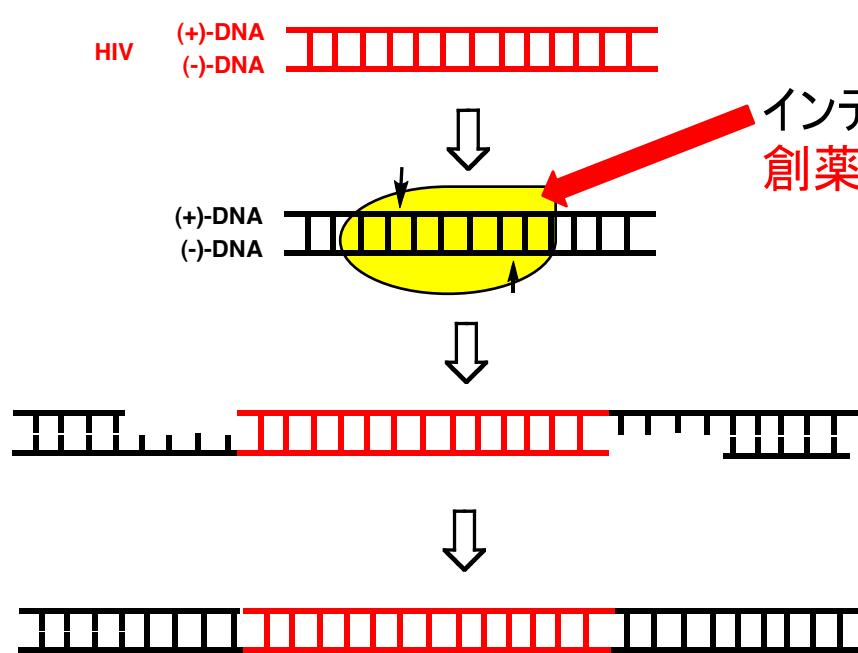
リボース部分がない
(3'水酸基がない)

Deoxyribonucleic acid DNA (デオキシリボ核酸; 4種)

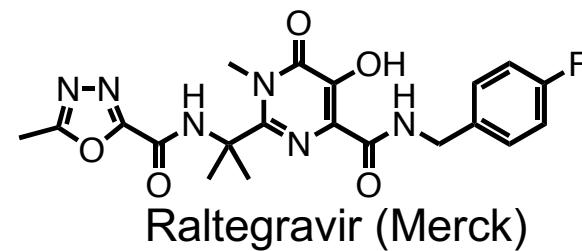


インテグラーゼ阻害剤

インテグラーゼ=逆転写されたDNAを宿主DNAに組み込む酵素
宿主DNAの特定の配列を認識し、切斷してHIV-DNAを挿入する

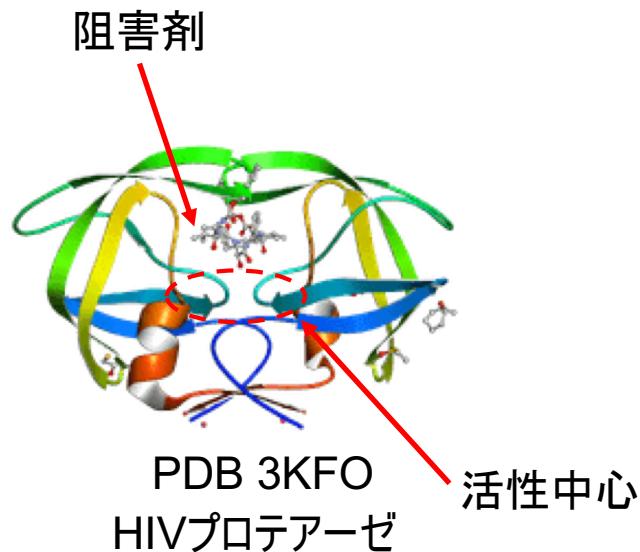


2007年10月 米国
2008年6月認可 日本



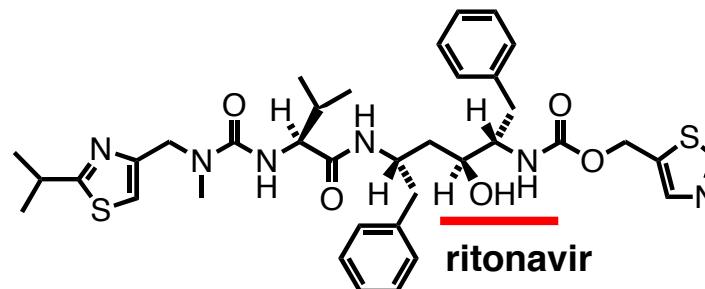
ヒトの正常遺伝子の中に入り込むのを妨げる

HIVプロテアーゼと阻害剤

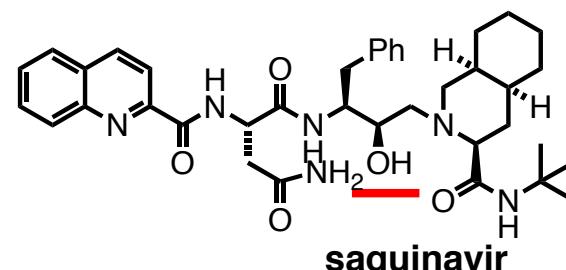


HIVウイルス再構築(増幅)を妨げる

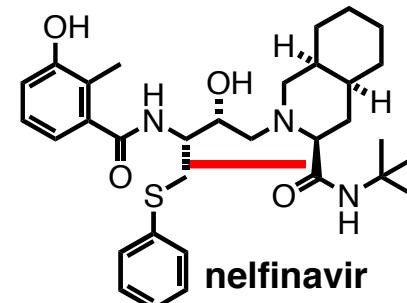
Aspartyl protease inhibitor = 遷移状態アナログ = isoster, mimic



ノービア(アボット)
1999年9月認可
122円



インビラーゼ(ロシュ)
1997年9月認可
420円



ビラセプト(JT)
1998年3月認可
156円

他5種存在

Aspartyl protease

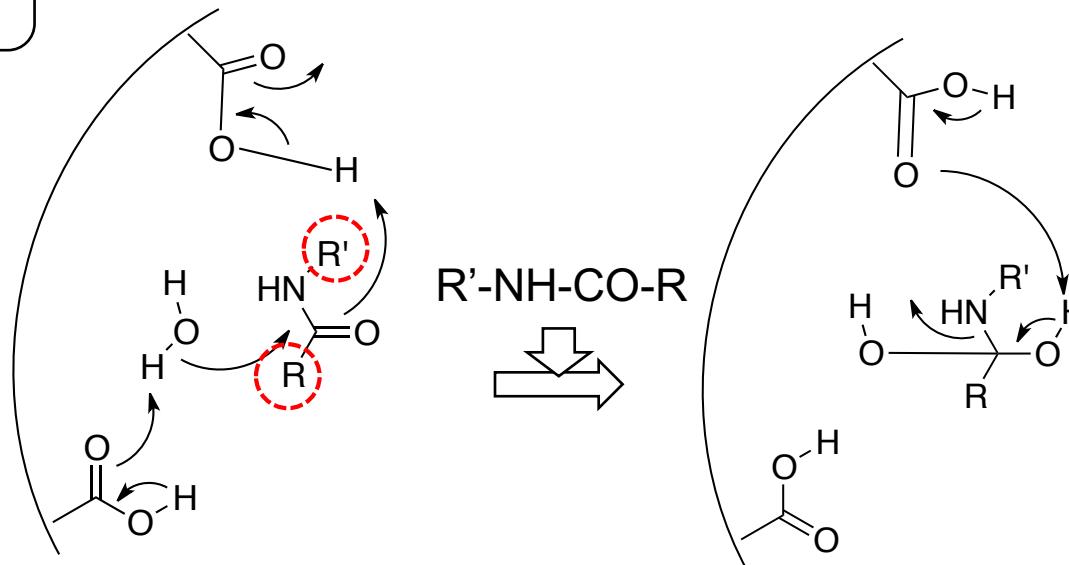
oxyanion hole

遷移状態
transition state
最も認識が強い状態

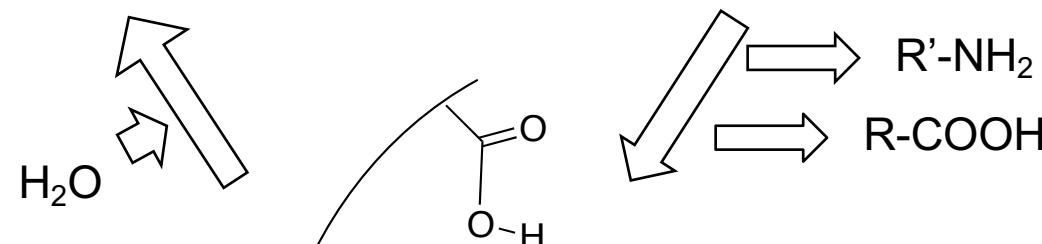
アミドsp²炭素はsp³炭素に変換後、sp²炭素に戻ろうとしR'NH₂アミンが切断される

R,R'が基質として認識される

水OHがアミドsp²炭素を攻撃する



2つのAsp残基が協奏的に働く

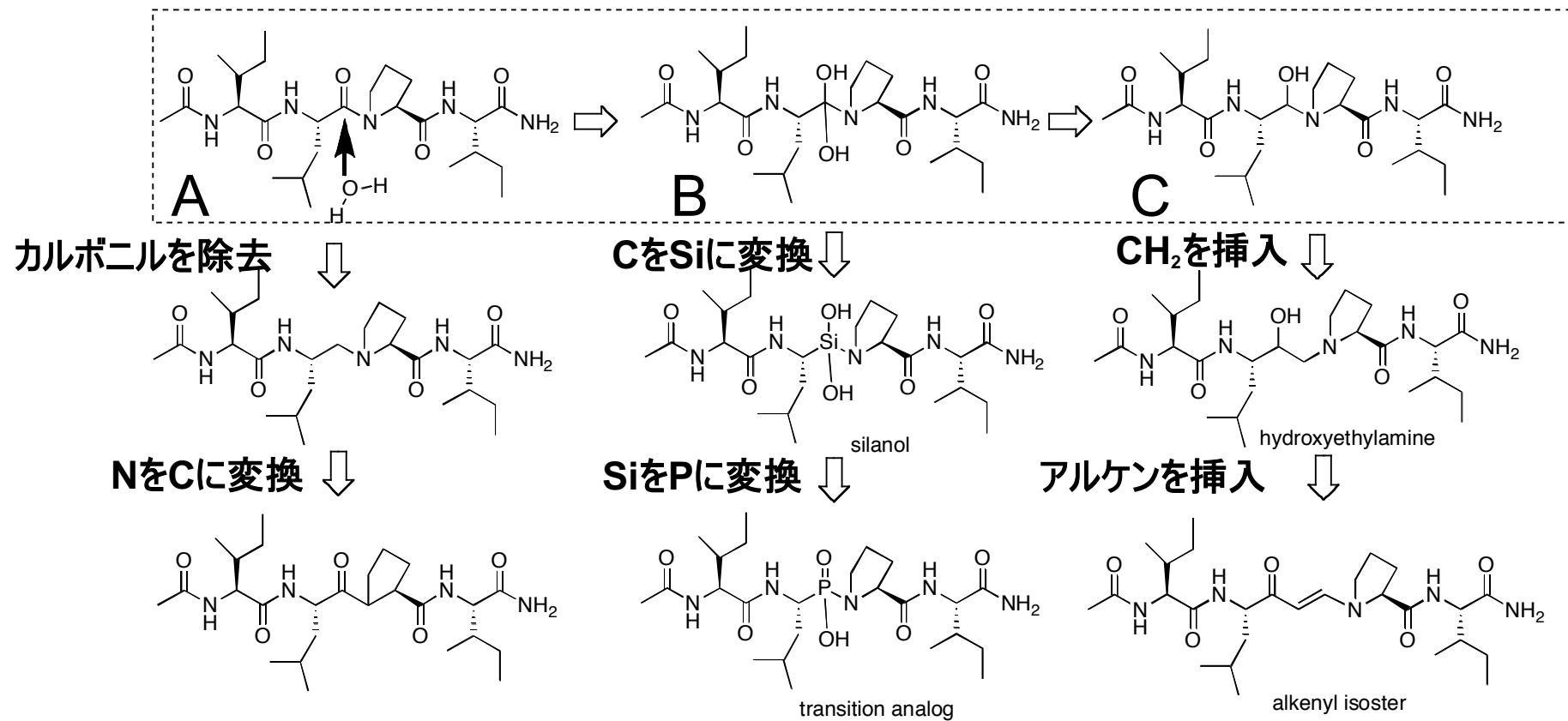


反応に直接関与するのは水 H_2O である

反応機構をじっくり観察しよう
システインプロテアーゼと何が異なるか考えてみよう

阻害剤のデザインの仕方：基質配列模倣型

★似て非なるものをデザインする→プロテアーゼをだます



本日のQ2 遷移状態アナログBの炭素(C)をケイ素(Si)やリン(P)に置き換えた阻害剤が成功しています。その理由を考えてみましょう。

カクテル療法=多剤併用療法 (highly active antiretroviral therapy: HAART)

逆転写阻害剤 + HIVプロテアーゼ阻害剤

- + 効果的
- 薬剤耐性の獲得
- 飲み続けなければいけない
- お薬代が高価である



新しいタイプの薬が必要

インテグラーゼ阻害剤
膜融合阻害剤 の開発が盛んである

CD4とCCR5/CXCR4: HIV-1には3つの指向型がある

CCR5

GPCR(G-protein coupled receptor)

7回膜貫通型膜蛋白質

ケモカインレセプターであり、ケモカイン

RANTES (CCL5) が結合する

CXCR4

ケモカインレセプターであり

ケモカインSDF-1が結合する

がん転位にも関与している

CD4

分子量59kDa 短鎖膜貫通型蛋白質

ヘルパーT細胞、単球、マクロファージなど

免疫系細胞の表面に発現している

キラー細胞(CD8陽性T細胞)を活性化し、
感染細胞などを破壊する

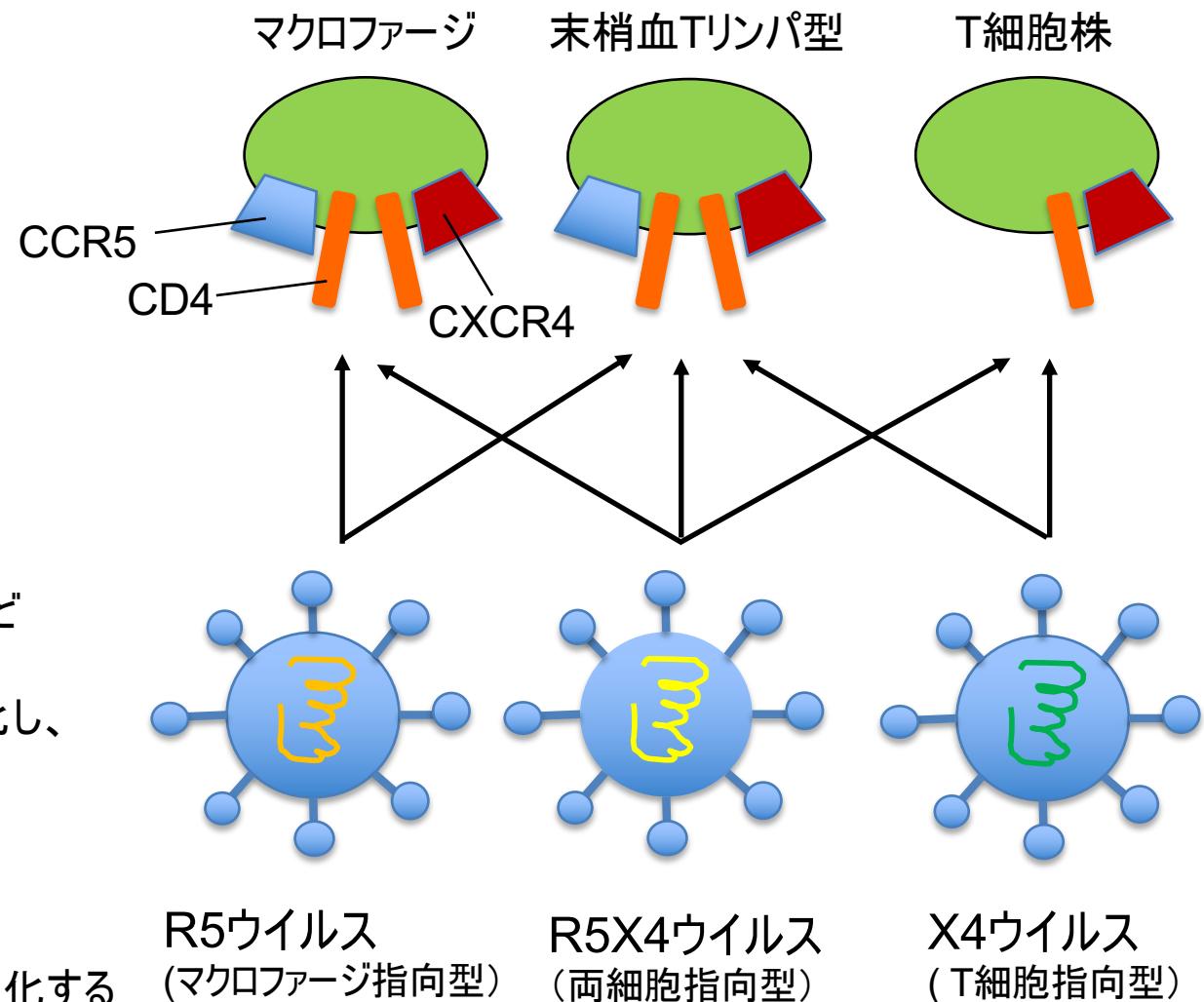
マクロファージ

貪食細胞の一つで、食細胞という。

死んだ細胞や細菌など異物を捕獲し消化する

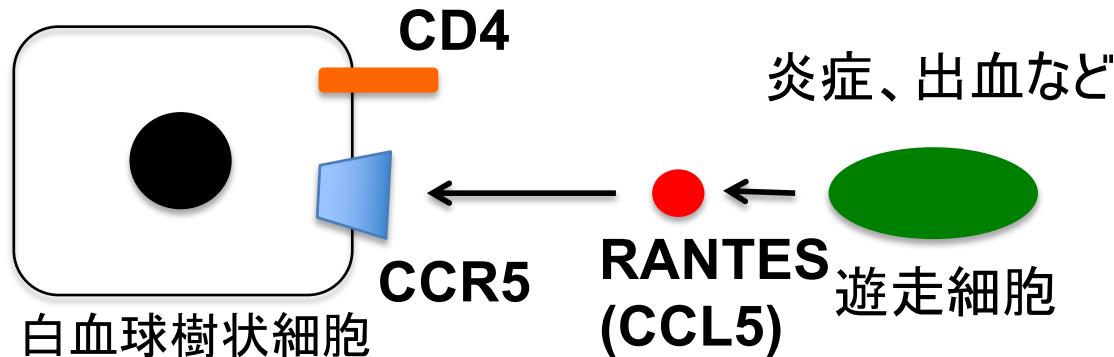
T細胞

免疫細胞の司令塔的役割をもつ細胞のこと



ケモカインレセプターCCR5と創薬ターゲット

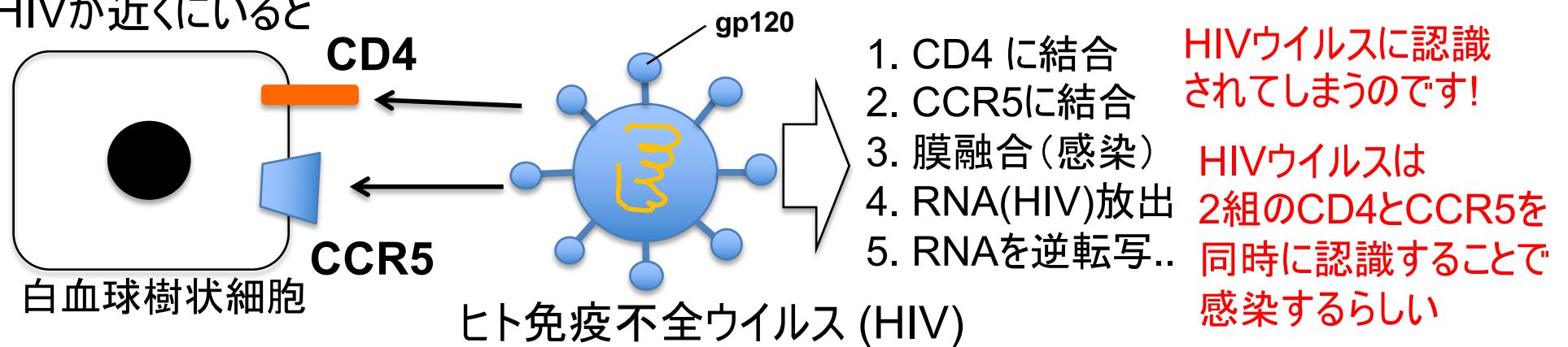
通常は



生体内の働き

炎症が起こるとケモカインが大量発現し、白血球上のケモカインレセプターに結合する。それによって白血球は遊走し、炎症部分に集まるようになる。→外敵などを攻撃

HIVが近くにいると



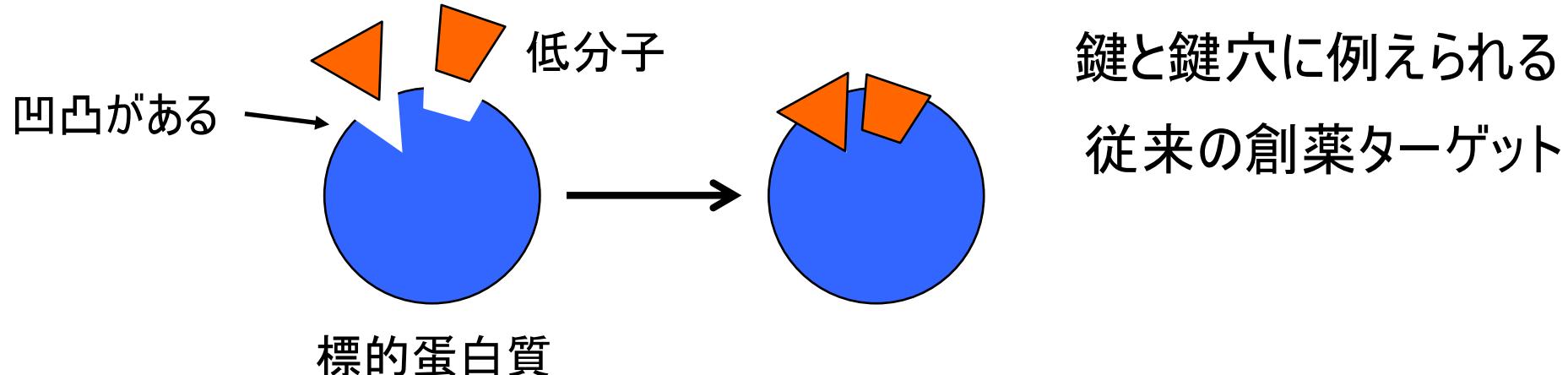
HIVはCD4とCCR5を使って(膜融合)、ヒト細胞内に侵入する
膜融合阻害は抗HIV薬開発のターゲットになる



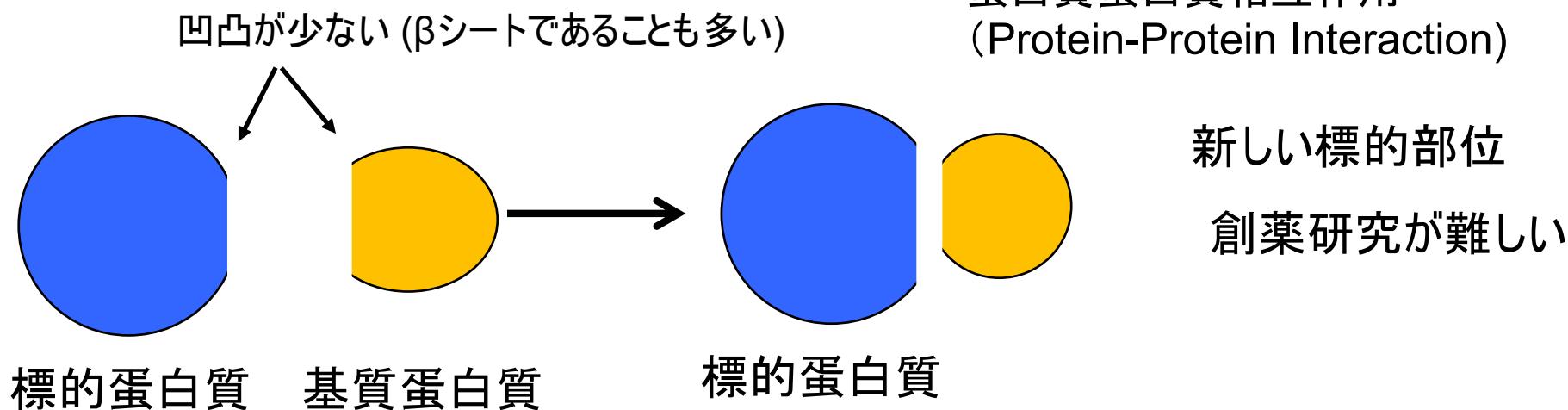
構造で見る創薬ターゲットの違い

29

標的が蛋白質、基質が低分子の場合



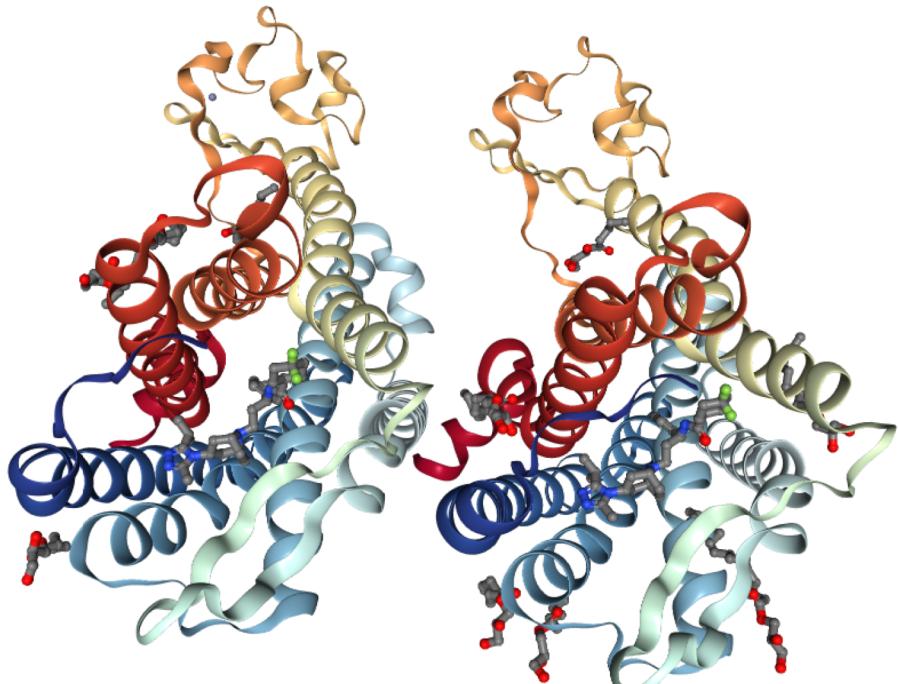
標的が蛋白質、基質が蛋白質の場合



cc-chemokine receptor CCR5

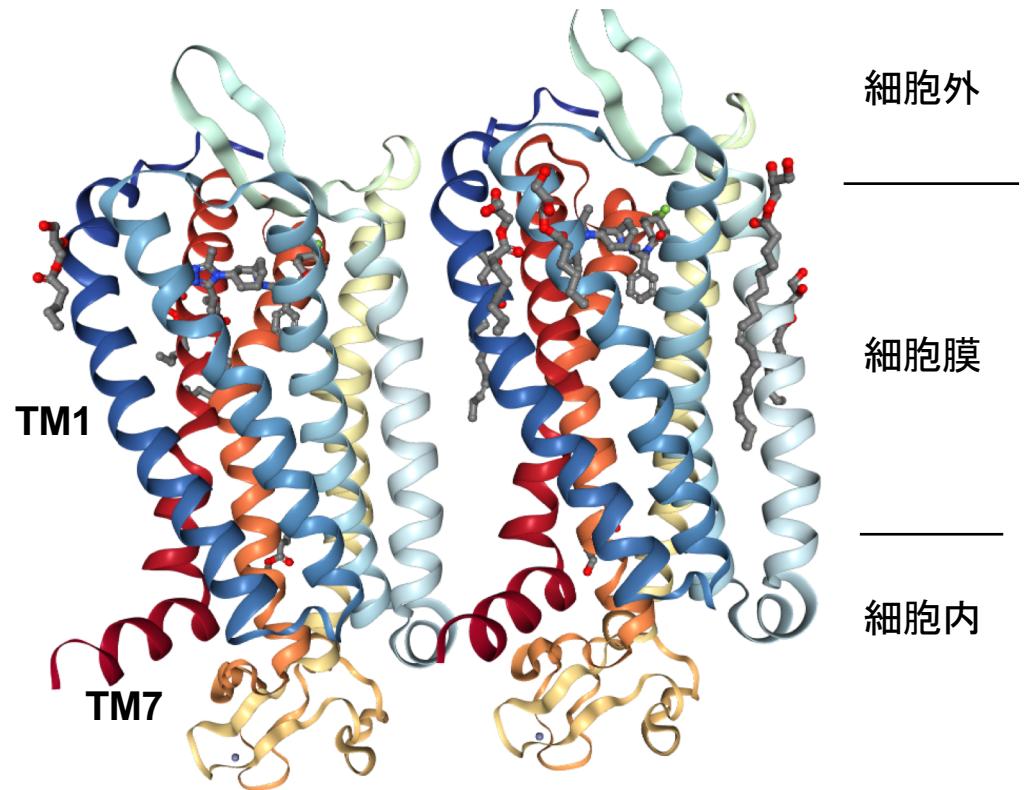
30

Top view



細胞の外から見た図

Side view



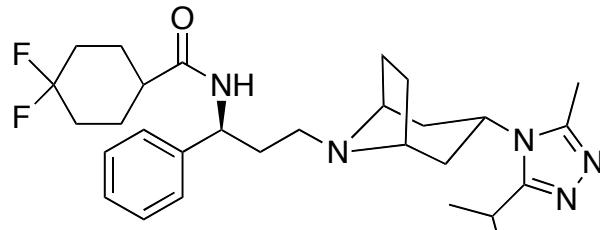
細胞膜を透かして見た図

Tan, Q. et al. *Science* 2013, 341, 1387-1390.

膜融合阻害剤

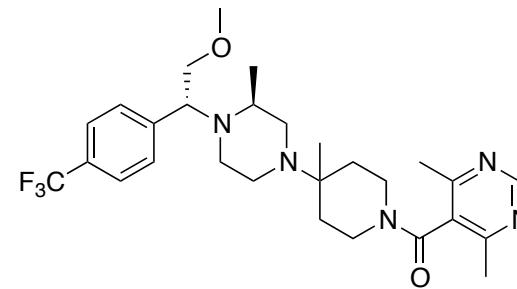
PPIを標的した低分子阻害剤の創製は難しい

CCR5阻害剤



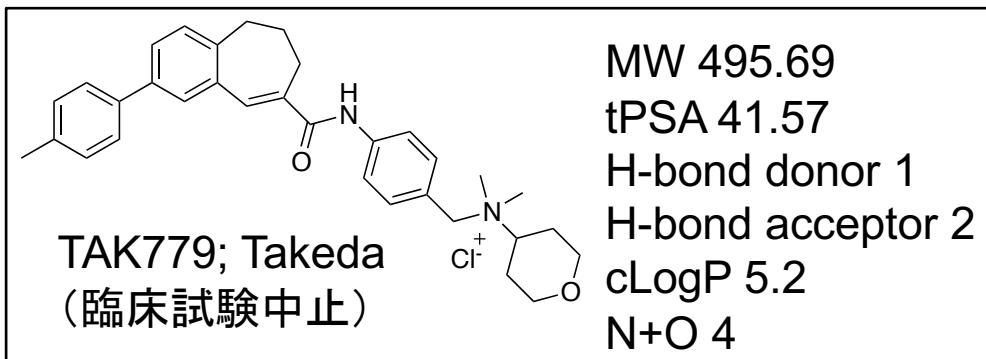
Maraviroc; Pfizer
(2008年12月25日認可)

MW 513.3
tPSA 60.3
H-bond donor 1
H-bond acceptor 5
cLogP 4.37
N+O 6



Vicriviroc (SCH-D); Merck
(臨床試験中)

MW 533.6
tPSA 60.74
H-bond donor 0
H-bond acceptor 7
cLogP 3.6
N+O 7



TAK779; Takeda
(臨床試験中止)

MW 495.69
tPSA 41.57
H-bond donor 1
H-bond acceptor 2
cLogP 5.2
N+O 4

天然物以外で薬剤候補になった例
低分子GPCR阻害剤探索は難しい

宿主を標的

↓
本来の機能を損ねない
工夫が必要

まとめ

今回はインフルエンザウイルス、エイズウイルスについて説明しました。通常冬に流行するインフルエンザウイルスですが、多くの人が感染を経験したことがあるかもしれません。一方で、エイズは馴染みがないかもしれません、その性質上侮ることはできません。しっかりとした知識を持ってぜひ対応してほしいと思います。

次回は感染症治療薬3と題して細菌、真菌に対する抗生物質について講義します

第3回終了します。お疲れ様でした。

今野