

論文の内容の要旨

論文題目 HIV の抗 HIV 薬剤耐性化機構および抗 HIV 薬剤代謝に関わるシトクロム P450
の遺伝子多型性に関する研究

氏 名 土屋亮人

後天性免疫不全症候群 (Acquired immunodeficiency syndrome; AIDS)、通称エイズとは、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus; HIV) 感染症によって引き起こされた免疫不全状態により、日和見感染症を併発した状態を示す。

近年の抗 HIV 療法は、抗 HIV 薬多剤併用療法の導入により大きく進歩した。抗 HIV 薬多剤併用療法は、核酸系逆転写酵素阻害剤 (Nucleoside および Nucleotide reverse transcriptase inhibitor; NRTI) 2 薬剤とプロテアーゼ阻害剤 (Protease inhibitor; PI) 1 から 2 薬剤、もしくは非核酸系逆転写酵素阻害剤 (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI) 1 薬剤の計 3 薬剤以上を併用する非常に強力な抗 HIV 療法である。この抗 HIV 薬多剤併用療法の導入により、エイズによる日和見感染者数および死亡者数は激減し、患者の予後は大幅に改善した。しかしながら、その反面、治療の長期化に伴う薬剤耐性 HIV の出現や複数の抗 HIV 薬の併用による副作用が新たな問題となってきた。現在、抗 HIV 薬多剤併用療法において、それらのリスクを軽減させることが急務である。そこで本研究では、第一章で PI を含む多剤併用療法における薬剤耐性 HIV の出現までの期間について解析し、第二章で EFV を含む多剤併用療法における副作用の軽減に関連する薬物代謝酵素シトクロム P450

の遺伝子多型性について解析した。

第一章 第一節では、PI を含む多剤併用療法を初めて開始した HIV 患者 141 例について、HIV の Lopinavir (LPV) に対する耐性変異の蓄積する期間を解析した。LPV は、現在の治療ガイドラインでも第一選択薬として推奨されており、使用頻度の非常に高い PI である。LPV に対する HIV の耐性度は、薬剤耐性変異 (HIV プロテアーゼのアミノ酸変異 L10、K20、L24、M46、F53、I54、L63、A71、V82、I84、L90) の数 (Mutation score) の蓄積と共に上昇する。その HIV の耐性度は、Mutation score 4 - 5 で 2.7 倍、6 - 7 で 13.5 倍、そして 8 - 10 で 44.0 倍、野生株よりも上昇する。本検討の結果から、PI 開始 9 ヶ月後より Mutation score 4 - 5 および 6 - 7 の HIV が出現した。そして、PI 開始 42 ヶ月後において、Mutation score 4 - 5 および 6 - 7 の HIV は、それぞれ 141 例中 30 例 (21.3%)、141 例中 11 例 (7.8%) の患者に出現した。ウイルス学的な失敗例に対し漫然と治療を継続した場合、Mutation score の高い多剤耐性ウイルスがさらに増加する可能性もある。この結果から、PI を含む多剤併用療法において、ウイルス学的な失敗例では、遅くとも PI 開始 6 ヶ月後までに遺伝子型薬剤耐性検査 (Genotyping 法) を行う必要性が示された。

次に第二節では、Nelfinavir (NFV) を含む多剤併用療法における治療継続率および治療効果、NFV 耐性ウイルス出現の経時的変化について解析した。NFV は、この検討を行った 2002 年当時の治療ガイドラインの第一選択薬であり、使用頻度の非常に高い PI である。PI 未使用患者 51 例において、治療継続率は、NFV 開始 48 週後、108 週後でそれぞれ 86%、78%と比較的良好であった。ウイルス学的成功 (HIV-1 plasma viral load (VL) <400 copies/ml) 例は、NFV 開始 108 週後において 51 例中 32 例 (63%) であった。NFV に対する薬剤耐性一次変異である HIV プロテアーゼのアミノ酸変異 D30N を獲得した HIV は、NFV 開始 9 週後から出現した。同様に、NFV に対する薬剤耐性一次変異である HIV プロテアーゼのアミノ酸変異 L90M を獲得した HIV は、NFV 開始 66 週後から出現した。NFV 開始 12 週後のウイルス学的成功 (VL <400 copies/ml) 17 例において、NFV 開始 108 週後までに 1 例 (6%) で NFV 耐性ウイルスの出現が見られた。その結果とは対照的に、NFV 開始 12 週後のウイルス学的失敗 (VL >400 copies/ml) 30 例において、NFV 開始 108 週後までに 11 例 (37%) で NFV 耐性ウイルスの出現が見られた。Cox 比例ハザード分析を用いて NFV 耐性ウイルスの出現リスクについて解析した結果、NFV 開始前の NRTI 治療歴、AIDS 発症歴、CD4 細胞数別、VL 別による

NFV 耐性ウイルスの出現リスクは、1.7 から 2.5 倍程度であった。しかし、統計学的な有意差は見られなかった。最終的に、51 例中 39 例 (77%) の患者において、NFV 耐性ウイルスの出現なしに NFV 開始 108 週後まで治療を行えた。NFV 開始 12 週後のウイルス学的成功 (VL<400 copies/ml) 17 例中 16 例 (94%) の患者においては、NFV 耐性ウイルスの出現なしに 108 週まで NFV を含む多剤併用療法を行えた。この結果より、NFV 開始 12 週後の VL は、その後の NFV 耐性ウイルス出現の指標になることを示している。

続いて第二章 第一節では、NNRTI である Efavirenz (EFV) 血漿中濃度と、肝臓において EFV を代謝するシトクロム P450 2B6 (Cytochrome P450 2B6; *CYP2B6*) の遺伝子多型との関連性について解析した。EFV は、HIV に対し非常に強い抗ウイルス効果を示し、現在の治療ガイドラインでも第一選択薬として推奨されている NNRTI である。しかしながら、EFV 血漿中濃度高値の患者において、頭痛、目眩、不眠、倦怠感等の精神神経系の副作用が出現し、治療継続を困難にさせる。EFV を含む多剤併用療法施行中の患者 35 例 (EFV 1 日 1 回 600mg 服用の患者のみ) において、*CYP2B6* *6/*6 の患者 2 例の EFV 血漿中濃度は非常に高値 (平均 25.4 μ M) であった。この値は、*6 heterozygote の患者 10 例の平均 EFV 血漿中濃度 9.9 ± 3.3 μ M (平均値 \pm SD) や *6 を持っていない患者 23 例の平均 EFV 血漿中濃度 8.0 ± 2.6 μ M と比較して明らかに高値であった。この結果を確証後、独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センターの 9 例 (EFV 血漿中濃度の高値例 3 例を含む) と併せて解析を行った。その結果、EFV 血漿中濃度の高値例のみが *CYP2B6* *6/*6 の患者であった。この *CYP2B6* *6/*6 の患者においては、EFV の服薬量を減量し、強い抗ウイルス効果を維持しつつ副作用を軽減できる。本検討の結果は、抗 HIV 療法において、初のテーラーメイド治療として発展するものと考えられる。現在、私のこの知見を基に、「*CYP2B6* *6/*6 の HIV-1 陽性者に対する efavirenz 投与量減量に関する多施設共同臨床試験」[Reduction of efavirenz dose in HIV-1-infected patients with *CYP2B6**6/*6: A prospective, multicenter, clinical study] が開始される予定である。当研究室での成果が実際の治療に応用され、患者に還元されれば、この研究の意義もさらに高まると期待される。

以上において本研究では、抗 HIV 薬多剤併用療法における HIV の薬剤耐性化機構について、PI である LPV および NFV の耐性変異を指標として出現までの期間を解析した。PI を含む多剤併用療法において、HIV の LPV に対する耐性変異の蓄積 (Mutation score 4 - 5 およ

び6-7)はPI開始9ヶ月後より見られた。この結果から、多剤耐性ウイルスを増加させないためにも、ウイルス学的な失敗例の場合、遅くともPI開始後6ヶ月後までに遺伝子型薬剤耐性検査(Genotyping法)を実施する必要性が示された。また、NFVを含む多剤併用療法において、NFV開始12週後のウイルス学的成功(VL<400 copies/ml)例では、その後NFV耐性ウイルスの出現なしに108週までNFVを含む多剤併用療法を行えた。この結果から、NFV耐性ウイルスの出現なしにNFVを含む多剤併用療法を継続するためには、NFV開始12週後のウイルス学的成功(VL<400 copies/ml)の必要性が示された。

次に、抗HIV薬多剤併用療法における副作用の軽減を目指すテーラーメイド治療への試みとして、EFV血漿中濃度とEFVを代謝するCYP2B6の遺伝子多型との関連性について解析した。その結果、CYP2B6*6/*6の患者のEFV血漿中濃度は、*6を持っていない患者と比較して、3.2倍高値であった。このCYP2B6*6/*6の患者において、EFVの服薬量を減量し、強い抗ウイルス効果を維持させつつ副作用を軽減できる可能性が示された。

抗HIV療法における薬剤血中濃度とHIVの薬剤耐性化や副作用の間には、極めて密接な関係がある。つまり、人種差および個人差のある薬剤血中濃度を解析し、最適な薬剤血中濃度を維持させることは、薬剤耐性HIVや副作用を出現させないためにも必須である。今後の抗HIV療法は、患者個人個人の遺伝子多型性を基にして最適な薬剤血中濃度を維持させ、薬剤耐性HIVや副作用の出現の少ない、より良いテーラーメイド医療へと進んで行くと考えられる。本研究の結果は、それらの礎となり、また、進むべき道の第一歩になりうることを示された。