

日本学士院賞 受賞者

満 屋 裕 明
みつ や ひろ あき



専攻学
略生 年 月 日
略 歴 月 日

同	同	同	同	同	同	同	同	同	同	同	昭	昭	感
二	二	二	二	一	平	同	同	同	同	同	和	和	染
四	四	四	四	五	成	同	同	同	同	同	五	五	症
年	年	年	年	九	三	六	五	五	五	五	〇	〇	学
六	四	一	一	年	年	三	九	七	七	七	年	年	・
月	月	月	月	四	七	一	二	一	四	二	八	八	膠
				月	月	二	月	〇	月	月	月	月	原
						月	月	月	月	月	月	月	病
													学
													・
													血
													液
													内
													科
													学

感染症学・膠原病学・血液内科学
 熊本大学医学部医学科卒業
 熊本大学医学部助手
 医学博士
 米国国立癌研究所客員研究員
 米国国立癌研究所上級研究員
 米国国立癌研究所主任研究員
 米国国立癌研究所レトロウイルス感染症部部長（現在に至る）
 熊本大学医学部教授
 熊本大学ウイルス研究所客員教授（平成一七年三月まで）
 熊本大学大学院生命科学研究部教授（現在に至る）
 （独）国立国際医療研究センター理事（平成二七年四月より国立研究開発法人、現在に至る）
 （独）国立国際医療研究センター臨床研究センター長（平成二七年四月より国立研究開発法人、現在に至る）
 （独）国立国際医療研究センター臨床研究センター開発医療部長（平成二七年三月まで）
 京都大学ウイルス研究所客員教授（平成二六年三月まで）
 獨協医科大学特任教授（兼任、現在に至る）

医学博士満屋裕明氏の「HIV-1感染症とエイズに対する治療法の研究・開発」に対する授賞審査要旨

一九八一年、米国において「死に至る奇病」として後天性免疫不全症候群 (AIDS) の存在が初めて報告された。一九八三年に患者からウイルスが分離されたものの、伝播様式は不明のまま、発症すれば二年以内に八〇%が死に至る、自然治癒が得られない感染症として恐れられていた。研究者も恐れて治療法の研究が進まない中で、満屋裕明氏はそれまでの血液学、特に成人T細胞白血病の研究で自ら確立した研究手法を駆使してAIDSの治療薬の研究と開発に取り組んだ。世界最初のAIDSウイルス(レトロウイルスと同定され、後にHIV-1と命名された)に対する評価方法を確立、これを用いてazidothymidine (AZT)がHIV-1に対して強力な活性を發揮することを明らかにした。引き続き、dideoxyinosine (ddi)、dideoxycytidine (ddC) (いずれもdideoxynucleosides: ddNs) の発見と開発に成功した。満屋氏のデータに基づいて米国立衛生研究所(NIH)・米国立癌研究所(NCI)で臨床試験が開始され臨床効果が確認される

に至って、AZTは一九八七年、最初のAIDS治療薬として認可され、世界のAIDS治療薬開発のきっかけとなった。ddCとddiも相次いで第二、第三のAIDS治療薬として臨床に供された。

満屋氏自身は引き続き治療薬開発の研究を続けた。その最たるものとしてdarunavir (DRV)があげられる。DRVはHIV-1プロテアーゼの活性中心部のアミノ酸主鎖に強固に結合してHIV-1プロテアーゼの酵素活性を阻害するもので、その結合部位に変異を起すとウイルスの感染性が失われる事もあって、既存のプロテアーゼ阻害剤に耐性のHIV-1変異株にも強力な活性を發揮、DRV耐性も発現しにくく、AIDS治療の第一選択とされている。DRVは国際連合が関連するMedicines Patent Poolに特許が移譲され、アフリカなどの途上国でロイヤルティなしで用いられるようになっていく。満屋氏の一連の研究は、AIDSの多剤併用治療へと発展し、HIV-1感染症を「死の病」から「コントロール可能な病」へ、そして、妊婦から子供への感染予防や、性的パートナーへの感染予防の可能な疾患へと変身させた。

ddNsの研究は単に社会的インパクトの大きいAIDSの治療の発展のみならず、研究の上でも化学療法では治療不能と考えられていたレトロウイルス感染症に治療の可能性をもたらした。満屋氏自身、共同研究で、HIV-1に対する治療薬であったddCを含むddNsがヒ

トB型肝炎ウイルス (HBV) の逆転写酵素にも有効であることを示し、後に lamivudine などが治療薬として開発される根拠を与えることになった。以下、主な研究の流れについて時系列に従ってまとめた。

原発性免疫不全症の病理発生の研究

熊本大学内科学教室において、原発性免疫不全患者を受持つと共に、患者の血液由来の細胞を培養し、原発性免疫不全症の多くは、B細胞の異常に起因する免疫グロブリン産生不全であることを明らかにした。この研究で学位を受けると共に、血液・免疫学研究の基本的手法を体得した。このことがその後の研究展開の基礎となった。

ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1) と成人T細胞白血病 (ATL) の研究

米国 NCI-NIH の S. Broder 研究室で ATL から回復した患者血液から、HTLV-1 感染細胞を特異的に傷害する CD8 陽性 T 細胞樹立に成功し、クローンの樹立と、その機能解析に成功した。続いて破傷風トキソイド (TT) 特異的な CD4 陽性ヒト T 細胞クローンを作成し、その様なクローンが HTLV-1 感染後、自律的な増殖能は増すが、免疫応答が鈍化することを明らかにした。

抗 HIV-1 アッセイ系の開発

HIV-1 を入手、先に樹立していた TT 特異的 CD4 陽性 T 細胞クローンをを用いて HIV-1 感染に対する抗 HIV-1 アッセイ系を開発し、同時に抗トリパノゾーマ薬スラミンが試験管内で抗 HIV-1 活性を發揮することを見出した。スラミンは臨床試験では無効であったが、抗 HIV-1 の *in vitro* アッセイ系の開発・確立に大きく寄与した。

AIDS に対する低分子治療薬の開発・研究

満屋氏は HIV-1 の逆転写酵素活性の阻害を考え、低分子化合物に着目し、米国企業との共同研究で、AZT が試験管内で強力な抗 HIV-1 活性を示すことを見出した。続いて ddi, ddC の HIV-1 阻害能を見出し、同時に他のヌクレオシド誘導体には阻害効果がなく、2',3'-dideoxy configuration を有する化合物が強力な抗 HIV-1 活性を示すことを見出した。これらの研究は抗 HIV-1 活性の構造活性相関を示す重要な知見をもたらした。

ddNs の抗 HIV-1 活性発現機序の研究

ddNs はヒト細胞のリン酸化酵素で 3 リン酸化される。これら ddN-3 リン酸は HIV-1 の逆転写酵素の良好な基質であるため、HIV-1 のプロウイルス DNA に取り込まれるが、次に取り込まれる

生理学的なデオキシヌクレオチドとは結合できず、DNA合成はここで止まり、逆転写酵素の持つRNaseH活性によりDNA合成の鋳型として働いてヘテロダイマーとなったRNAは破壊されて、ウイルスDNA合成は止まる。他方、細胞のDNA合成酵素はddNTPリン酸を基質として認識しないので、細胞の増殖は継続する。このような機序からして、ddNsは細胞のDNAに組み込まれたHIV-1遺伝子を排除することはできない。この一連の研究によってddNsは増殖サイクルの中で、逆転写過程をもつB型肝炎ウイルスにも作用することを示し、後に、HBV感染症の治療薬の開発にも繋がった。

新規のプロテアーゼ阻害剤 darunavir (DRV) の開発

帰国後も抗HIV-1薬の開発をつづけ細胞侵入阻害やプロテアーゼ阻害剤の開発を行った。米国の有機化学者と共同開発したDRVはHIV-1のプロテアーゼ阻害剤であるが、二量体化したプロテアーゼ内部の活性中心にあるアミノ酸の主鎖に強力に結合して、酵素活性を阻害する。DRVは同時にプロテアーゼの二量体化自体をブロックする事で、二重に酵素活性を阻害する。活性中心のアミノ酸の変異が起こって、darunavirが結合しなくなったプロテアーゼは酵素活性を失ってウイルスの増殖が阻害されるために、又、DRVに対する耐性の獲得には四個或いはそれ以上のアミノ酸の置換が必要と

されHIV-1の耐性獲得が著しく遅延することから、HIV-1感染症治療の第一選択剤として世界中で汎用されている。

以上の研究は社会的インパクトが非常に高いのみでなく、学術としても非常に興味深い進展をもたらすものである。

主要な論文

1. Mitsuya, H., Osaki, K., Tomino, S., Katsuki, T., and Kishimoto, S.: Pathophysiological analysis of peripheral blood lymphocytes from patients with primary immunodeficiency. I. Ig synthesis by peripheral blood lymphocytes stimulated with either pokeweed mitogen or Epstein-Barr virus *in-vitro*. *J. Immunol.*, 127: 311-315, 1981.
2. Mitsuya, H., Matis, L., Megson, M., Bunn, P. A., Murray, C., Mann, D. L., Gallo, R. C., and Broder, S.: Generations of HLA-A-restricted cytotoxic T-cell line reactive against cultured tumor cells from a patient infected with human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV). *J. Exp. Med.*, 158: 994-999, 1983.
3. Mitsuya, H., Matis, L. A., Megson, M., Cohen, O. J., Mann, D. L., Gallo, R. C., and Broder, S.: Immune T-cells reactive against human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV). *Lancet*, i: 649-652, 1984.
4. Mitsuya, H., Guo, H. G., Megson, M., Trainer, C., Reitz, M. S. Jr., and Broder, S.: Transformation and cytopathogenic effect in an immune human T-cell clone infected by HTLV-I. *Science*, 223: 1293-1296, 1984.
5. Mitsuya, H., Guo, H. G., Cossman, J., Megson, M., Reitz, M. S. Jr., and Broder, S.: Functional properties of antigen-specific T-cells infected by human T-cell leukemia-lymphoma virus (HTLV-I). *Science*, 225: 1484-1486, 1984.

6. Mitsuya, H., Popovic, M., Yarchoan, R., Matsushita, S., Gallo, R. C., and Broder, S.: Suramin protection of T cells in vitro against infectivity and cytopathic effect of HTLV-III. *Science*, 226: 172-174, 1984.
7. Mitsuya, H., Weinhold, K. J., Furman, P. A., St. Clair, M. H., Lehman, S. N., Gallo, R. C., Bolognesi, D., Barry, D. W., and Broder, S.: 3'-azido-3'-deoxythymidine (BW509U): An antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 7096-7100, 1985.
8. Mitsuya, H., and Broder, S.: Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of HTLV-III/LAV by 2', 3'-dideoxynucleosides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 1911-1915, 1986.
9. Mitsuya, H., Jarrett, R. F., Cossman, J., Cohen, O. J., Whang-Peng, J., Guo, H. G., Reitz, M. S., Jr., and Broder, S.: Infection of human T-lymphotropic virus-1 (HTLV-I)-specific immune T-cell clones by HTLV-I. *J. Clin. Invest.*, 78: 1302-1310, 1986.
10. Mitsuya, H., Jarrett, R. F., Matsukura M., Dimarzo Veronese, F., Devico, A. L., Sarraghdharan, M. G., Johns, D. G., Reitz, M. S., and Broder, S.: Long-term inhibition of HTLV-III/LAV DNA synthesis and RNA expression in T-cells protected by 2', 3'-dideoxynucleosides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 2033-2037, 1987.
11. Mitsuya, H., and Broder, S.: Strategies for anti-retroviral therapy of patients with AIDS. *Nature*, 325: 773-778, 1987.
12. Mitsuya, H., Looney, D. J., Kuno, S., Ueno, R., Wong-Staal, F., and Broder, S.: Dextran sulfate suppression of viruses in the HIV family: Inhibition of virion binding to CD4+ cells. *Science*, 240: 646-649, 1988.
13. Kassianides, C., Hoofnagle, J. H., Miller, R. H., Doo, E., Ford, H., Broder, S., and Mitsuya, H.: Inhibition of duck hepatitis virus replication by 2', 3'-dideoxycytidine: A potent inhibitor of reverse transcriptase. *Gastroenterology*, 97: 1275-1280, 1989.
14. Mitsuya, H., Yarchoan, R., and Broder, S.: Molecular targets for antiviral therapy against AIDS. *Science*, 249: 1533-1544, 1990.
15. Shirasaka, T., Yarchoan, R., O'Brien, M. C., Husson, R. N., Anderson, B. D., Kojima, E., Broder, S., and Mitsuya, H.: Changes in drug sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 during therapy with azidothymidine, dideoxycytidine, and dideoxyinosine: An in vitro comparative study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 562-566, 1993.
16. Gao, W.-Y., Shirasaka, T., Johns, D. G., Broder, S., and Mitsuya, H.: Differential phosphorylation of azidothymidine, dideoxycytidine, dideoxyinosine in activated and resting peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Invest.*, 91: 2326-2333, 1993.
17. Maeda, K., Yoshimura, K., Shibayama, K., Habashita, H., Tada, H., Sagawa, K., Miyakawa, T., Aoki, M., Fukushima, D., and Mitsuya, H.: Novel low molecular weight spirodiketopiperazine derivatives potently inhibit R5 HIV-1 infection through their antagonistic effects on CCR5. *J. Biol. Chem.*, 276: 35194-35200, 2001.
18. Koh, Y., Maeda, K., Ogata, H., Biler, G., Devassamudram, T., Kincaid, J. F., Boross, P., Wang, Y.-F., Tie, Y., Volarath, P., Gaddis, L., Louis, J. M., Harrison, R. W., Weber, I. T., Ghosh, A. K., and Mitsuya, H.: Novel bis-tetrahydrofuran-urethane-containing nonpeptidic protease inhibitor (PI) UIC-94017 (TMCI14) potent against multi-PI-resistant human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47: 3123-3129, 2003.
19. Nakata, H., Amano, M., Koh, Y., Kodama, E., Yang, G., Bailey, C. M., Kohgo, S., Hayakawa, H., Matsuo, M., Anderson, K. S., Cheng, Y.-C., and Mitsuya, H.: Antiviral activity against HIV-1, intracellular metabolism, and effects on human DNA polymerases of 4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 51: 2701-2708, 2007.

20. Hayashi, H., Takamura, N., Nirasawa, T., Aoki, M., Moriguchi, Y., Das, D., Koh, Y., Ghosh, A.K., Misumi, S., and Mitsuya, H.: Dimerization of HIV-1 protease occurs through two steps relating to the mechanism of protease dimerization inhibition by darunavir. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111: 12234-12239, 2014.