

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：中和抗体を用いた HIV 感染症の「機能的治癒」をめざす新規治療法の開発
2. 研究開発代表者： 松下 修三（熊本大学エイズ学研究センター）
3. 研究開発の成果

本研究の目的は、中和抗体を用いた HIV 感染症の「機能的治癒」をめざした治療法の開発である。抗ウイルス療法（cART）の進歩により、HIV-1 感染症の予後は著名に改善したが、治癒は得られず、cART は一生継続されなければならない治療法のままである。また cART 治療下に残存するウイルスによる様々な病態が問題になっている。我々は、HIV-1 を中和するヒト型単クローン抗体（KD-247）を用いた第 I 相 B 臨床試験(NCT00917813)を米国で行い、ヒトにおける安全性と有効性を確認した。注目すべきは KD-247 の投与が終了し、血中濃度低下後も HIV-RNA のリバウンドが見られない症例が観察された点で、KD-247 は HIV の中和ばかりでなく、慢性感染細胞を排除し、ウイルス量のセットポイントを下げることが示唆された。本研究班では、臨床試験で示唆された KD-247 の感染細胞に対する効果の検討とともに、問題点として明らかになった課題に取り組み、真に革新的な治療法に近づけるための非臨床研究を行う。その一つは、抗体の必要量を減らすことであり、もう一つは耐性ウイルス出現の抑制である。HIV-1 感染細胞を攻撃する抗体の機能として KD-247 の ADCC と ADCVI の機能を証明した。KD-247 は BaL や YU2 などの実験室株ばかりでなく、様々な臨床株の感染細胞に対しても ADCC 活性を認めた。一方、ADCVI 活性の評価は、BaL 感染細胞を用いた。KD-247 は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  の濃度でウイルスの増殖を 80%以上抑制した。一方、KD-247 の中和能を飛躍的に増強する CD4-mimic として、開発してきた YYA-021 の有効性に関して、高病原性 SHIV KS661 株を用いた個体レベルでの POC 試験を行った。SHIV KS661 感染アカゲザルに感染 24 時間、8 日および 15 日後に KD-247 (16 mg/kg)および YYA-021 (6.25 mg/kg)を静脈内投与した結果、非投与群と比較して、投与群では、血漿ウイルス RNA 量を有意に抑制し、CD4<sup>+</sup>細胞数の減少を阻止した。しかし、KD-247 単独投与群においても同様の効果が見られ、今回用いた YYA-021 の投与量では個体レベルでの中和活性増強は明らかにできなかった。YYA-021 の投与量は、霊長類での毒性試験から設定したが、*in vitro* では有効性を認めるものの、*in vivo* では急速な組織移行性のため、十分な効果を認めなかった。この結果を踏まえ、これまで検討してきた CD4-mimic の中から、有効性と安全性が YYA-021 と同等で、構造の異なる化合物 MTA-103 を選定した。MTA-103 は、YYA-021 よりもアカゲザルでの毒性が低く、血中半減期は 105.5 分と組織移行性が低い優れた動態プロファイルを示した。しかし、SHIV-KS661 に対する KD-247 の中和増強効果は低下していた。一方、これらのリード化合物を基にして、gp120 の結合ポケット Phe43 cavity に効率的に相互作用するよう、ピペリジン環部位を変換し、より有用な新規 CD4-mimic を創出した。中でも YIR-821 は、細胞毒性が低く、エンベロープ 3 量体の立体構造変化を強力に引き起こすなどの良好な性質を示した。我々は、より広範囲のウイルスに交差反応する抗 V3 中和単クローン抗体 0.5  $\gamma$  (1C10) 及びその誘導体である 0.5  $\gamma$  scFv を作成した。前臨床試験用の 0.5  $\gamma$  作成のため、GMP grade のベクターへの組み換えを行った。中和抗体の治療効果及び感染予防効果を検証するため、SHIV のカニクイザルにおける感染系を樹立した。

4. その他  
なし