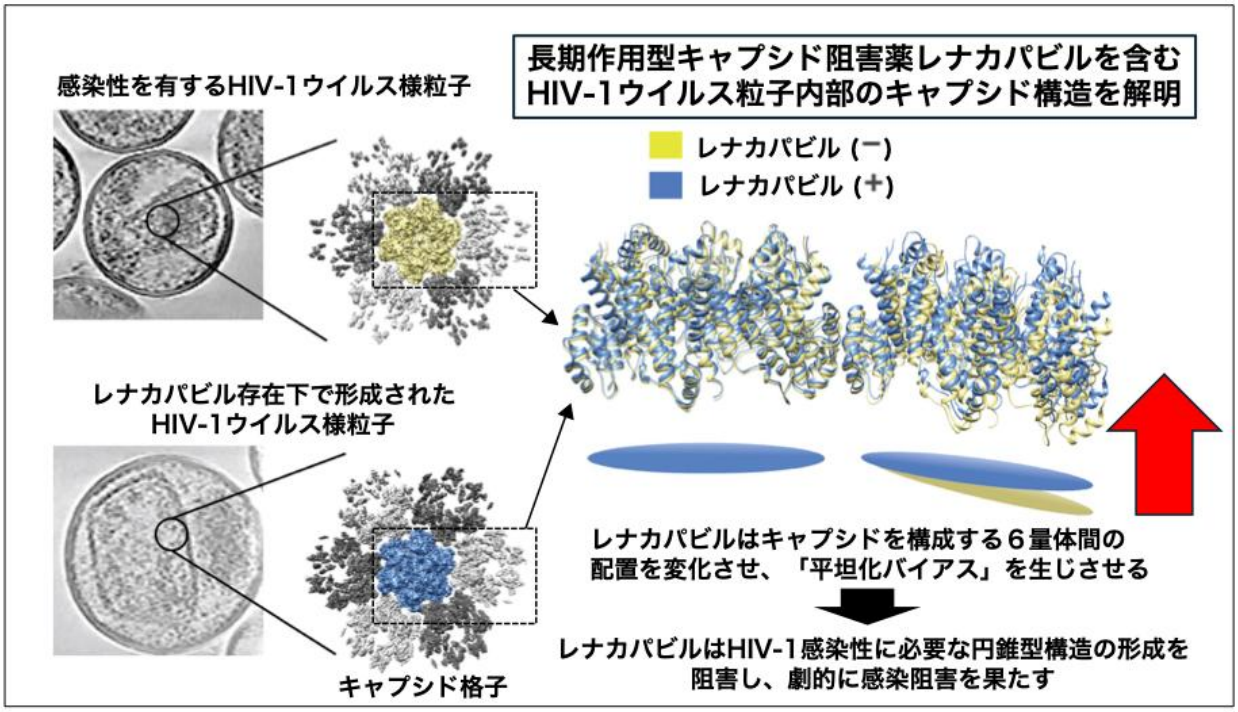
2026 年 9 月 24 日
国立健康危機管理研究機構（JIHS/ｼﾞｰｽ）
北海道大学

HIV-1 治療・予防薬レナカパビルの新たな作用機序を解明
-ウイルスキャプシドの形を変え、感染性 HIV-1 の産生を劇的に抑制-

【発表（または研究成果）のポイント】

- ファーストインクラスの長期作用型キャプシド阻害薬レナカパビルが極めて高い臨床効果を示す一方で、その作用機序のうちウイルス複製後期過程に対する影響が未解明であった。
- クライオ電子顕微鏡解析により、レナカパビル存在下で形成された HIV-1 ウイルス粒子内のキャプシドの立体構造を世界に先駆けて解明した。
- レナカパビルがキャプシドを構成する六量体間の配置を変化させ、「平坦化バイアス」を生じさせることで、感染性に必要なキャプシドの曲率形成と円錐型構造の形成を阻害するという、新たな作用機序を明らかにした。
- 本成果をもとに、次世代キャプシド阻害薬開発が期待される。



ファーストインクラス HIV キャプシド阻害薬レナカパビルの作用機序を構造レベルで解明

【概要】

ファーストインクラスの長期作用型 HIV-1 キャプシド阻害薬レナカパビル (ギリアド・サイエンシズ) は、多剤耐性 HIV-1 の治療や HIV 感染予防において極めて高い臨床効果を示しています。年 2 回投与に

よる HIV 感染予防の成果は、Science 誌の「2024 Breakthrough of the Year」に選出され、HIV 感染症の克服に向けた大きな前進として注目されています。一方、レナカパビルが感染性 HIV-1 の産生を劇的に抑制する分子メカニズムは十分に明らかになっていませんでした。

国立健康危機管理研究機構（JIHS）国立国際医療研究所 ウイルス構造機能研究部の町田晋一テニュアトラック部長、田中大貴上級研究員らは、北海道大学の前仲勝実教授らとの共同研究により、レナカパビル存在下で形成された HIV-1 ウイルス粒子内のキャプシド格子構造を世界に先駆けて決定しました。その結果、レナカパビルがウイルスキャプシドの形を変え、感染性を発揮するために必要な円錐型キャプシドの形成を妨げることで、感染性 HIV-1 の産生を著しく抑制するメカニズムを明らかにしました。

【発表内容・研究の背景】

HIV-1（ヒト免疫不全ウイルス 1 型）（注 1）は、後天性免疫不全症候群（エイズ）（注 2）を引き起こすウイルスであり、現在も世界的に重要な感染症のひとつです。抗 HIV 薬の進歩により、HIV 感染症は長期的にコントロールできる疾患となってきましたが、体内からウイルスを完全に排除することは難しく、生涯にわたる治療が必要です。また、薬剤耐性ウイルスの出現や、継続的な服薬の負担も治療上の課題となっています。

近年、HIV-1 キャプシド（注 3）を標的とするファーストインクラスの阻害薬として、レナカパビル（注 4）が開発されました。レナカパビルは極めて高い抗ウイルス活性と長期作用性を有し、年 2 回の投与を可能とする薬剤です。さらに、年 2 回投与による曝露前予防（PrEP）においても、HIV 感染リスクを大きく低減する高い予防効果が示されています。しかし、レナカパビルが感染性 HIV-1 の産生を劇的に抑制する分子メカニズムは十分に明らかになっていませんでした。

【研究の手法】

レナカパビルは、HIV-1 の遺伝情報を保護する「コンテナ」としての役割に加え、細胞内輸送や免疫回避など、HIV-1 感染の中枢を担うキャプシドを標的とします。キャプシドは、キャプシドタンパク質の 6 量体を基本単位とし、それらが規則正しく並んだ格子構造を形成することで、特徴的な円錐型の巨大な構造体を作ります。

本研究では、レナカパビル存在下で HIV-1 ウイルス粒子を作製し、ウイルス粒子内部に形成されたキャプシドをクライオ電子顕微鏡（注 5）で解析しました。特に、キャプシドを構成する 6 量体がどのように並び、互いにどのような角度で配置されているのかを、キャプシド格子レベルで詳細に調べました。さらに、生化学的解析および感染実験を組み合わせることで、レナカパビルによるキャプシド構造の変化が、キャプシドの完全性や HIV-1 の感染性にどのような影響を与えるのかを解析しました。

【研究の成果：明らかになった 3 つのポイント】

- **レナカパビル存在下で形成された HIV-1 ウイルス粒子内のキャプシド構造を解明**

本研究では、レナカパビル存在下で形成された HIV-1 ウイルス粒子内部の成熟キャプシドをクライオ電子顕微鏡で解析し、その立体構造を明らかにしました。その結果、レナカパビルがキャプシドに結合した状態をウイルス粒子内で捉えることに成功しました (図 1)。

● **レナカパビルはキャプシドの曲率形成と円錐型構造の形成を阻害し、キャプシドの完全性を損なう**

解明したレナカパビル結合キャプシドの構造を、レナカパビルが結合していないキャプシド構造と比較したところ、レナカパビルによって隣り合うキャプシド六量体の配置が変化し、キャプシドが平らな形になりやすくなることが分かりました (図２)。HIV-1 が正常な円錐型キャプシドを形成するためには、キャプシド格子が適切に湾曲する必要があります。レナカパビルはこの曲率形成を妨げることで、正常に閉じた円錐型キャプシドの形成を阻害することが明らかになりました。

さらに、レナカパビル存在下で形成されたキャプシドでは、ウイルスの遺伝情報である RNA やインテグラーゼは保持されていた一方、HIV-1 の増殖に不可欠な逆転写酵素が失われていました。これらの結果から、レナカパビルによるキャプシド構造の変化が、キャプシドの完全性を損なうことが明らかになりました。

● **レナカパビルによるキャプシドの完全性の低下が、HIV-1 の感染性を劇的に抑制する**

レナカパビル存在下で産生された HIV-1 の感染性を解析したところ、感染性がほぼ完全に消失していました (図３)。また、感染後のウイルス DNA 合成もほぼ完全に阻害されていました。

以上の結果から、レナカパビルは HIV-1 が形成される段階でキャプシドの形を変化させ、正常な円錐型キャプシドの形成とその完全性を損なうことで、その後の逆転写を阻害し、感染性 HIV-1 の産生を劇的に抑制することが明らかになりました。

【研究の意義と今後の展望】

本研究により、レナカパビルが HIV-1 キャプシドの形を制御することで、正常な円錐型キャプシドの形成を妨げ、感染性 HIV-1 の産生を劇的に抑制するというメカニズムが明らかになりました。これまでレナカパビルは、感染後の HIV-1 キャプシドに作用してウイルス増殖を阻害することが知られていましたが、本研究は、新たなウイルス粒子が形成される複製後期過程においても、キャプシドの構造形成そのものを阻害することを構造レベルで示したものです。

今回の成果は、レナカパビルが極めて高い抗 HIV 活性を示す理由の理解を深めるとともに、HIV-1 キャプシドの「形」を制御することが新たな抗ウイルス戦略となり得ることを示しています。今後、レナカパビルによるキャプシド構造変化の詳細な分子基盤をさらに明らかにすることで、既存薬とは異なる作用機序を持つ新たな HIV-1 キャプシド阻害薬の開発につながることが期待されます。

本研究は 9 月 22 日、英国科学誌「*Nature Communications*」（オンライン版）に公表されました。

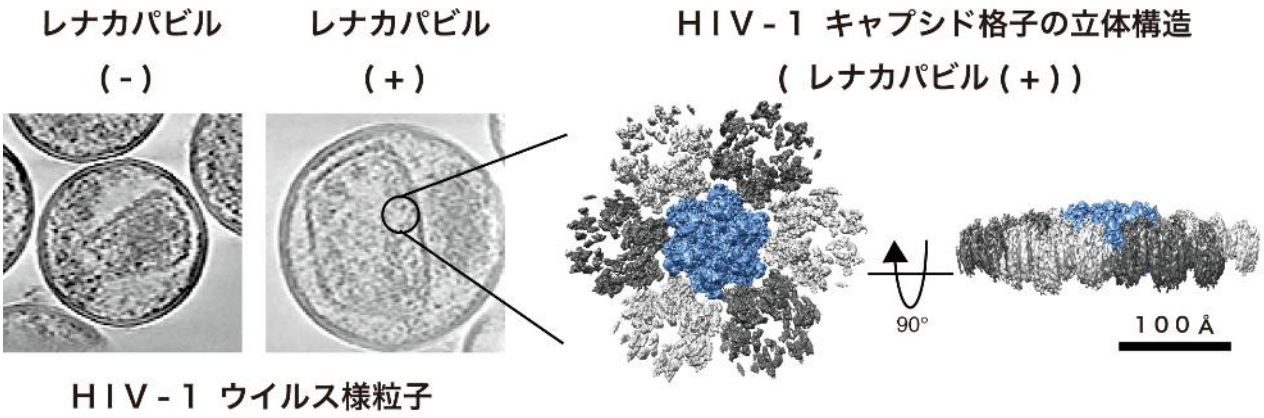


図１　レナカパビルを含む HIV-1 ウイルス粒子内部のキャプシド構造の決定

レナカパビルを含む HIV-1 ウイルス粒子内部のキャプシド格子構造をクライオ電子顕微鏡解析により解明した。

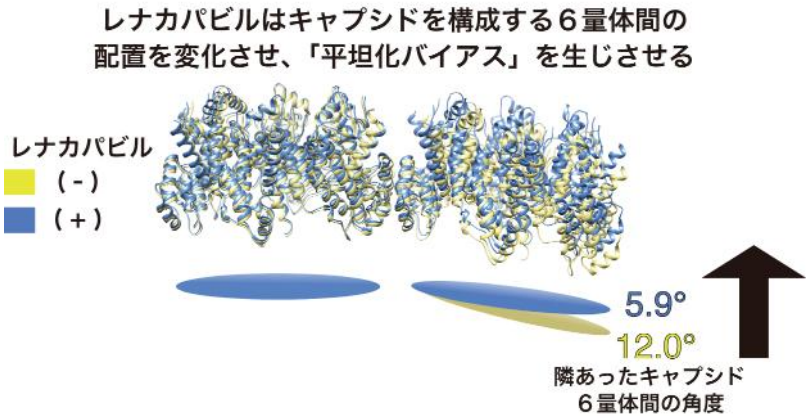


図２　キャプシド格子中の６量体間の空間配置

レナカパビルによって隣り合うキャプシド６量体の配置が変化し、キャプシドが平らな形になる。

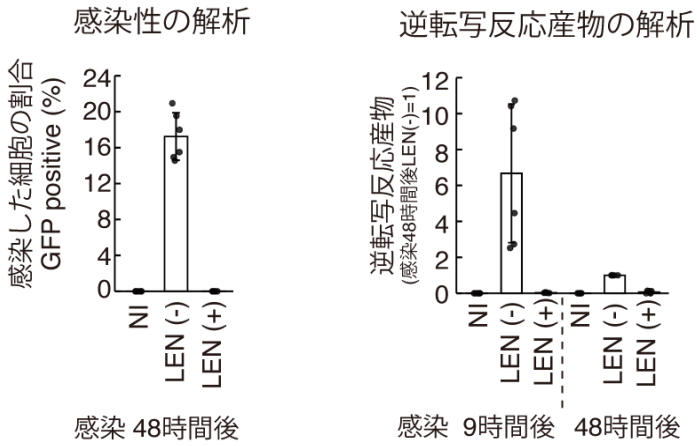


図３　レナカパビル存在下で産生された HIV-1 の感染性試験

レナカパビル存在下で産生された HIV-1 の感染性(左)と逆転写反応(右)はほぼ完全に阻害されている。

LEN: レナカパビル。

【発表者・研究者等情報】
国立健康危機管理研究機構
国立国際医療研究所 ウイルス構造機能研究部　テニュアトラック部長
熊本大学 大学院医学教育部　客員教授
町田　晋一

国立健康危機管理研究機構
国立国際医療研究所 ウイルス構造機能研究部　上級研究員
田中　大貴

北海道大学大学院薬学研究院 生体分子機能学研究室　教授
前仲　勝実

【論文情報】
雑誌名：*Nature Communications*
題　名：Structural basis of lenacapavir-induced HIV-1 capsid defects during virion maturation
著者名：Hiroki Tanaka, Reina Morita, Tomomasa Oka, Minoru Fukushima, Shunsuke Kita, Mina Sasaki, Katsumi Maenaka, and Shinichi Machida¶
¶:責任著者
〈DOI〉10.1038/s41467-026-77803-7
〈URL〉https://www.nature.com/articles/s41467-026-77803-7

【研究助成】
本研究は以下の研究資金・枠組みによる支援のもと行われました。
・日本医療研究開発機構（AMED）エイズ対策実用化研究事業等(JP25fk0410078, JP25fk0310547, JP25fk0310530, JP25fk0310527, JP22ama121037, JP243fa627005)
・文部科学省・日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（科研費）基盤研究（B）等(JP25K02504, JP20H05873)
・国立国際医療研究センター国際医療研究開発費(22T003, 23A1016, 23A1017, 26A1005)
・武田科学振興財団 医学系研究助成
・三菱財団 自然科学研究助成
・加藤記念バイオサイエンス振興財団 研究助成

【用語解説】
注 1 HIV-1（ヒト免疫不全ウイルス 1 型）：
後天性免疫不全症候群（エイズ）の原因となるウイルスです。主に免疫を担う CD4 陽性 T 細胞に感染し、長期にわたって免疫機能を低下させます。現在は抗 HIV 薬によってウイルス増殖を強く抑えることがで

きますが、体内からウイルスを完全に排除することは難しく、継続的な治療が必要です。そのため、薬剤耐性などの問題があり、未だ効果的な治療法開発が必要な状況です。

注 2 後天性免疫不全症候群（エイズ）：
HIV 感染によって免疫機能が著しく低下し、健康な人では通常は発症しにくい感染症や悪性腫瘍などを発症する状態です。HIV 感染後、適切な治療を行わずに免疫機能の低下が進行すると発症します。現在は、抗 HIV 薬による治療によって HIV の増殖を抑えることで、エイズの発症を予防することが可能です。

注 3 HIV-1 キャプシド：
HIV-1 の遺伝情報を包み込む円錐型の構造体です。キャプシドタンパク質が 6 量体を基本単位として規則正しく並ぶ(キャプシド格子)ことで形成されます。単にウイルスの遺伝情報を保護する「容器」として働くだけでなく、感染後の逆転写、細胞内輸送、核内移行、宿主の免疫反応からの回避など、HIV-1 感染のさまざまな過程で重要な役割を担っています。

注 4 レナカパビル：
ギリアド・サイエンシズ社が開発した、HIV-1 のキャプシドを標的とするファーストインクラスの長期作用型抗 HIV 薬です。高い抗ウイルス活性と長期作用性を有し、年 2 回の投与が可能です。また、年 2 回投与による HIV 曝露前予防（PrEP）で極めて高い感染予防効果が示され、Science 誌の「2024 Breakthrough of the Year」に選出されました。

注 5 クライオ電子顕微鏡：
ウイルスやタンパク質複合体などの試料を非結晶の氷（アモルファスアイス）中に閉じ込め、極低温下で電子線を照射して高解像度の画像を取得する装置です。得られた画像をコンピューターによる画像処理技術により計算することで、試料の立体構造を原子レベルの精度で再構築することが可能です。本研究は、北海道大学および国立健康危機管理研究機構が保有するクライオ電子顕微鏡 (Titan Krios G4) にて、解析を進めました。

【問い合わせ先】

《研究に関すること》
国立健康危機管理研究機構　国立国際医療研究所 ウイルス構造機能研究部
氏名 町田　晋一
Tel：03-3202-7181

《取材に関すること》
国立健康危機管理研究機構　危機管理・運営局　広報管理部
Tel：03-3202-7181　E-mail：press@jihs.go.jp