Institute of SCIENCE TOKYO

Press Release

2025 年 12 月 16 日
東京科学大学

HIV 感染症に対する新しい抗体薬物複合体（ADC）を開発

－ウイルスの侵入を阻む新しい作用機序で根治を目指す治療薬候補に－

【ポイント】

○ヒト免疫不全ウイルス HIV に高い効果を示す新規抗体薬物複合体（ADC）を、CD4 ミミックと中和抗体を組み合わせて創製しました。

○この ADC は HIV 外被タンパク質 gp120 を標的とする、既存の ADC とは異なる新しいタイプの高活性分子です。

○中和抗体の作用を大幅に高め、副作用の少ない HIV 感染症・エイズの新たな治療薬候補として期待されます。

【概要】

東京科学大学（ScienceTokyo） 総合研究院 生体材料工学研究所 メディシナルケミストリー分野の玉村啓和教授と、熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 臨床レトロウイルス学分野の松下修三特任教授を中心とする研究チームは、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）に有効な新規**抗体薬物複合体**（**ADC**、用語 1）の創製に成功しました。

本 ADC は、同研究グループがこれまでに創出してきた低分子化合物である **CD4 ミミック**（用語 2）と、松下教授が開発した**中和抗体**（用語 3）をコンジュゲートした分子であり、CD4 ミミックや中和抗体の単独投与あるいは併用と比べて、高い抗 HIV 活性を示しました。

現在、臨床でのエイズ治療では、酵素阻害剤などの低分子医薬品を 2～3 剤併用する治療法が用いられています。本研究で見いだされた ADC を基盤として、さらに効果的な ADC を開発できれば、HIV 感染症・エイズの根治を目指す新規治療法の創出につながると考えられます。

本成果は、12 月 15 日正午（米国東部時間）に、国際科学誌「アメリカ化学会誌 *Journal of Medicinal Chemistry*（ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー）」オンライン版に掲載されました。

●背景

後天性免疫不全症候群であるエイズ（acquired immune deficiency syndrome、AIDS）の原因ウイルスである HIV が発見されてから 40 年以上が経過した現在、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、カプシドの阻害剤など、多くの抗 HIV 剤が開発されてきました。そして、これら 2～3 剤の併用療法により、HIV 感染症・エイズの治療は飛躍的に発展しました。

しかし、いずれの抗ウイルス療法を用いても、感染者の体内から HIV を完全に排除することはできず、根治には至っていません。感染者は一生薬を飲み続ける必要があり、その身体的負担は大きいものとなります。そのため、抗体などを利用したより穏和な治療法や、これまでとは異なる作用点をターゲットとした治療法の開発が強く望まれています。

このような背景のもと、HIV が細胞へ侵入する過程はウイルス複製サイクルの最初のステップにあたり、魅力的な創薬ターゲットであると考えられます（図 1）。

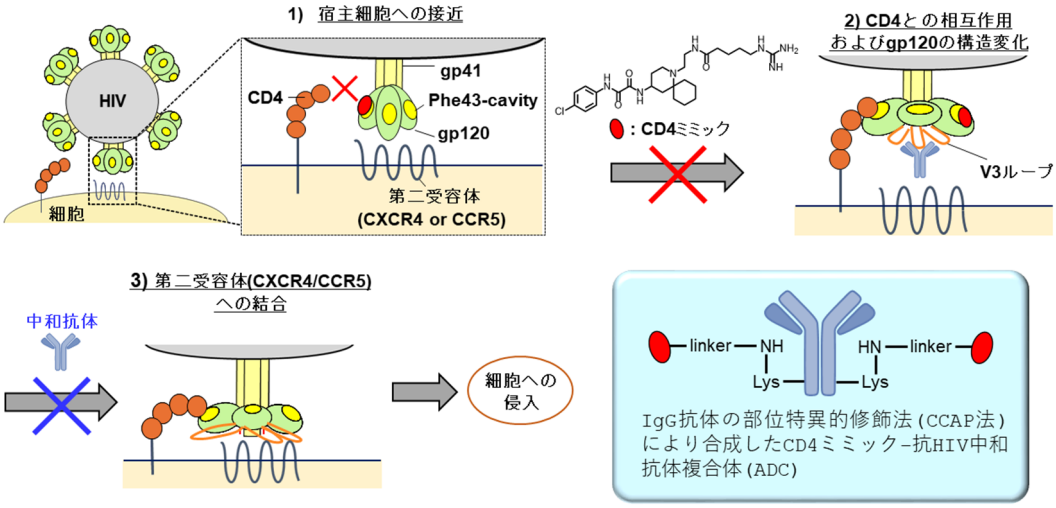

図 1　HIV の細胞への侵入機構と CD4 ミミックおよび中和抗体によるブロック。2）の構造変化に伴い HIV 外被タンパク質 gp120 の V3 ループが露出する。1）から 2）への進行（一つ目の矢印）を CD4 ミミックがブロックし、2）から 3）への進行（二つ目の矢印）を中和抗体がブロックする。四角内に記載した、この 2 種の薬剤のコンジュゲート分子 ADC は、効果的に HIV の細胞への侵入をブロックする。

●研究成果

HIV がヒト細胞へ侵入する際に利用する第一受容体は、細胞表面タンパク質である CD4 です。本研究グループは HIV 侵入阻害剤の創製を精力的に進めており、その一環として、CD4 の HIV 外被タンパク質 gp120 への結合部位を模倣したジペプチドミミックである CD4 ミミックを創出してきました［参考文献 1］（図 1）。

また、CD4 ミミックの gp120 への結合は、CD4 と同様に gp120 の構造変化を誘起し、松下教授らが開発した抗 HIV 中和抗体が認識する共受容体結合部位である V3 ループを露出させます。そのため、中和抗体を用いた抗体療法において、本 CD4 ミミックは中和抗体の効果を飛躍的に増強することが明らかとなっています［参考文献 2］。

本研究では、CD4 ミミックと中和抗体を組み合わせることで、ウイルスの CD4 発現細胞への吸着を必要としない、より安全な新規 CD4 ミミック–中和抗体複合体（ADC）の創製を試みました。さらに、ADC 化することで、gp120 に CD4 ミミック部位が結合した直後に、同一分子内の中和抗体が V3 ループへアクセスできるようになり、相乗効

果が期待されます。

まず、非特異的修飾法による ADC の合成を行いました。その結果、抗体に対して適切な比で CD4 ミミックを導入した ADC では、抗体単独または CD4 ミミック単独と比較して、抗 HIV 活性の向上が認められました。

次に、CD4 ミミックの導入効率や導入数による物性変化を制御するために、**部位特異的修飾法**（**CCAP 法**、用語 4）を用いて ADC を合成しました（図 1）。その結果、抗体単独あるいは CD4 ミミック単独の場合と比較して、最適なリンカー長を持つ ADC において、顕著な抗 HIV 活性の上昇が確認されました。

今後、他の中和抗体や IgG 抗体の部位特異的修飾法を検討することで、さらに有用な ADC の創製につながると期待されます。

●社会的インパクト

本研究グループが創出した CD4 ミミック–抗 HIV 中和抗体複合体（ADC）は、既存薬とは作用機構が異なることから、有力な新規治療薬候補です。また、副作用が少なく、根治を目指した治療法として大きな期待が寄せられます。

●今後の展開

上記の結果から、今後さらなる最適化を行うことで、実際に ADC として抗 HIV 薬へ応用できる可能性が示されました。

●付記

この研究は日本医療研究開発機構（AMED）エイズ対策実用化研究事業「中和抗体による HIV 感染症の治癒を目指した研究開発」、「CD4 mimic 分子による gp120 構造変化を起点とする新規抗 HIV 剤の創製研究」ならびに文部科学省科学研究費助成事業、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（BINDS）、共同利用・共同研究システム形成事業～学際領域展開ハブ形成プログラム～「多プローブ×多対象×多階層のマルチ 3 構造科学拠点形成」、TMDU-SPRING の支援のもとで行われたものです。

【参考文献】

[1] Ohashi, N., et. al.：ChemMedChem 2016, 11, 940–946.
[2] Kobayakawa, T., et. al.：J. Med. Chem. 2021, 64, 1481–1496.

【用語説明】

（1）**抗体薬物複合体**（**ADC**）：抗体と薬物を結合させたバイオ医薬品である。主にがんの治療薬として開発されており、抗体が持つがん細胞表面の特定分子に結合する性質を利用して、化学療法で使用される抗がん剤を直接がん細胞内まで特異的に届けることができるので、副作用が少なく、有効性が高い治療薬として期待され

ている。本研究の ADC は、HIV の中和抗体と侵入阻害剤である CD4 ミミックの複合体である。

（2）**CD4 ミミック**：CD4 はヒトの細胞表面タンパク質であり、HIV が細胞へ侵入するときの第一受容体である。CD4 ミミックは CD4 の HIV 外被タンパク質 gp120 への結合部位を模倣したジペプチドミミックであり、gp120 と CD4 の相互作用を阻害する。また、CD4 と類似した構造変化を gp120 に対して誘導することから、構造変化に伴い露出する V3 ループを認識するウイルス中和抗体の効果を増強する作用も有する。

（3）**中和抗体**：ウイルスや細菌毒素などの特定のタンパク質に結合して、その病原体や感染性粒子が細胞へ及ぼす影響を中和（生物学的活性を阻害）して、細胞を防御する抗体である。「中和」は病原体や感染性粒子の重要な機能部位を攻撃して、その機能を阻止することに由来する。中和抗体は、ウイルス、細胞内細菌、微生物毒素に対する体液性免疫応答に含まれる。本研究では、松下教授らが開発した HIV コレセプター結合部位である V3 ループを認識する KD-247 等を用いている。

（4）**部位特異的修飾法（CCAP 法）**：IgG 抗体の Fc 領域に特異的に結合するペプチドを用いて、Fc 領域に標識物質や薬物などを部位特異的かつ定量的に結合させる方法である。この方法により、抗体の抗原認識部位を修飾することなく、抗体薬物複合体（ADC）の作製や、PET イメージングのプローブの付加などが可能となり、高機能化抗体の創製ができる。

【論文情報】

掲載誌：*Journal of Medicinal Chemistry*
論文タイトル：Antibody-drug conjugates using CD4 mimics and a neutralizing antibody as HIV-1 entry inhibitors
著者：Miura, Yutaro; Tsuji, Kohei; Kobayakawa, Takuya; Matsumoto, Kaho; Kuwata, Takeo; Matsuzaki, Riku; Matsushita, Shuzo; Tamamura, Hirokazu
DOI：10.1021/acs.jmedchem.5c01552

【研究者プロフィール】

玉村 啓和（タマムラ ヒロカズ）Hirokazu Tamamura
東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所
メディシナルケミストリー分野　教授／副学長（湯島地区安全担当）
研究分野：創薬化学、ペプチド化学、ケミカルバイオロジー、有機化学

三浦 裕太郎（ミウラ ユウタロウ）Yutaro Miura
東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 生命理工医療科学専攻
メディシナルケミストリー分野
博士後期課程 3 年（Science Tokyo SPRING 生）
研究分野：創薬化学、ペプチド化学

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）
東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所 メディシナルケミストリー分野　教授
／副学長（湯島地区安全担当）
玉村 啓和
Email：tamamura.mr@tmd.ac.jp
TEL: 03-5280-8036　FAX：03-5280-8039

（報道取材申し込み先）
東京科学大学 総務企画部 広報課
取材申し込みページ：https://www.isct.ac.jp/ja/001/media
Email：media@adm.isct.ac.jp
TEL：03-5734-2975　FAX： 03-5734-3661