

2026年2月12日
東京科学大学

抗体薬物複合体（ADC）による HIV 感染症への 新たな治療アプローチ

－CD4 ミミックと中和抗体を融合した侵入阻害型 ADC の創製－

【ポイント】

- ヒト免疫不全ウイルス HIV を標的とした新規抗体薬物複合体（ADC）として、侵入阻害剤 CD4 ミミックと抗 HIV 中和抗体を結合させた複合体を創製しました。
- IgG 抗体 Fc 領域に対する部位特異的の化学修飾法（tCAP 法）を用い、CD4 ミミックを高効率に導入した高い抗 HIV 活性を示す ADC の創製に成功しました。
- 本 ADC は既存の低分子抗 HIV 薬とは異なる作用機序を有し、HIV 感染症・エイズの寛解を目指す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（Science Tokyo）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、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、鹿児島大学大学院 理工学研究科の伊東祐二教授、株式会社ペプチド研究所の吉矢拓博士を中心とする研究チームは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症に有効な**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た低分子 HIV 侵入阻害剤である **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、IgG 抗体の部位特異的修飾法である **tCAP 法**（用語 4）を用いて作製したものです。本 ADC は、CD4 ミミックまたは中和抗体の単独投与時、あるいはそれらの併用投与時と比べて、高い抗 HIV 活性を示しました。

現在、HIV 感染症・エイズの治療には、複数の低分子医薬品を併用する治療法が用いられています。本研究で見出された「抗ウイルス薬としての ADC」に関する知見を基に、さらなる ADC の開発を進めることで、HIV 感染症・エイズの寛解を目指す新規治療法の開発につながることを期待されます。

本成果は、2月12日（現地時間）に、国際科学誌「Chemistry Europe（ケミストリーヨーロッパ）」が発刊する「*ChemMedChem*（ケムメドケム）」誌に掲載されました。

●背景

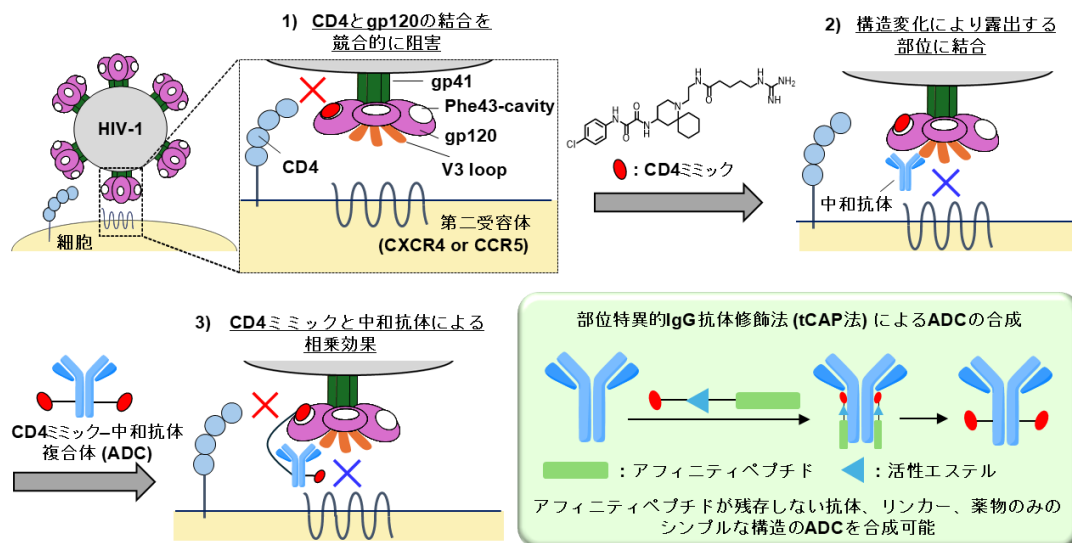
後天性免疫不全症候群（エイズ、acquired immune deficiency syndrome : AIDS）の

原因ウイルスである HIV が発見されてから、40 年以上が経過しました。これまでに、逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ、カプシドなどを標的とした阻害剤を含む、数十種類の抗 HIV 剤が開発・承認されてきました。そして現在では、これら 2~3 剤の併用療法により、HIV 感染症・エイズはコントロール可能な感染症となってきました。

しかし、既存の抗ウイルス療法では、感染者の体内から HIV を完全に排除することは困難であり、感染者は一生にわたって薬を飲み続ける必要があります。その身体的・精神的負担は大きく、今後の抗 HIV 薬には、抗体などを利用したより穏和な治療法や、既存薬とは異なる阻害メカニズムを有する薬の開発が強く望まれています。

このような背景のもと、本研究では、HIV が細胞へ侵入する最初の過程である、細胞表面の受容体とウイルス粒子との相互作用に着目し、これを標的とした創薬研究を行っています (図 1)。

図 1 HIV の細胞への侵入機構を標的とした CD4 ミミックおよび中和抗体による感染阻害戦略。
1) CD4 ミミックは、第一受容体 CD4 とウイルス外被タンパク質 gp120 の結合を阻害する。2) 抗 HIV 中和抗体は、CD4 もしくは CD4 ミミックの結合による gp120 の構造変化に伴い露出する部位に結合



る領域 V3 ループを認識し、ウイルスの第二受容体への結合を阻害する。3) CD4 ミミック-中和抗体複合体は、ウイルスの宿主細胞への結合を経ずに、同一ウイルス粒子を効率的に標的とすることができる。

●研究成果

HIV がヒトの細胞へ侵入する際、最初に結合する受容体は、細胞表面タンパク質である CD4 です。本研究グループは、HIV 侵入阻害剤として、この CD4 と HIV 外被タンパク質 gp120 との相互作用を阻害する CD4 模倣型分子である CD4 ミミックを創出してきました [参考文献 1] (図 1-1))。

CD4 や CD4 ミミックの結合は、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 (図 1-2))。すなわち、本 CD4 ミミックを共投与することで、中和抗体の効果を飛躍的に増強することが可能です [参考文献 2]。

本研究では、伊東教授、吉矢博士らが開発した新規 ADC 合成技術である tCAP 法を用いて、CD4 ミミックを中和抗体に結合させた抗体薬物複合体 (ADC) を創製しました [参考文献 3] (図 1-3))。本 ADC の利点として、ウイルスが CD4 発現細胞へ吸着することを必要としない点、ならびに CD4 ミミック部位と抗体部位が同一のウイルス外被タンパク質 gp120 を標的とできるため、相乗効果が期待できる点が挙げられます。

また、玉村教授と松下教授らが最近報告した部位特異的修飾法の一つである **CCAP 法** (用語 5) を用いて合成した ADC においても同様な効果が認められましたが、本法ではアフィニティペプチドが残存していました [参考文献 4]。一方、tCAP 法を用いて合成した ADC では、アフィニティペプチドが残らないという利点があります。

tCAP 法は、IgG 抗体の Fc 領域を特異的に修飾できる手法であり、CD4 ミミックの導入効率や導入数に応じた物性変化を制御することが可能です (図 1-3))。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、顕著な抗 HIV 活性の向上が確認されました。

今後、さらなる構造最適化や、他の中和抗体を用いた ADC の創製を進めることで、より有用な抗 HIV 薬としての ADC の創製につながることを期待されます。

●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、既存薬とは異なる作用機序を有しており、HIV 感染症の寛解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、ADC が実際に有望な抗 HIV 薬とな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 (24K02144, 22K15243, 25K08852, 23K14318)、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」、Science Tokyo-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.
- [3] Ito, Y., et al. : WO 2023/038082 A1. 2023.
- [4] Miura Y., et al. : J. Med. Chem. in press. DOI : 10.1021/acs.jmedchem.5c01552

【用語説明】

- (1) **抗体薬物複合体 (ADC)** : 抗体と薬物をハイブリッドしたバイオ医薬品である。がんの治療薬として主に開発されており、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、有効性が高く、副作用が少ない治療薬として期待されている。本研究の ADC は、HIV 侵入阻害剤である CD4 ミミックと抗 HIV 中和抗体の複合体である。
- (2) **CD4 ミミック** : ヒトの細胞表面タンパク質 CD4 は、HIV が細胞へ侵入する際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る。それ自体の侵入阻害活性に加え、CD4 様の構造変化を gp120 に対して誘導するため、構造変化に伴い露出する第二受容体結合領域である V3 ループを認識する抗 HIV 中和抗体の効果を向上させる作用も有する。
- (3) **中和抗体** : 細菌毒素やウイルス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、細胞を保護する抗体である。「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、細胞内細菌、微生物毒素、ウイルスに対する体液性免疫応答によって産生される。本研究では、松下教授らが開発した HIV 第二受容体の結合部位である V3 ループを認識する中和抗体 KD-247 等を用いている。
- (4) **tCAP 法** : 伊東教授、吉矢博士らによって開発された抗体化学修飾法の一つである部位特異的修飾法。IgG 抗体の Fc 領域に特異的に結合するペプチドを利用し、当該ペプチド近傍に存在するリジン残基の側鎖アミノ基に、薬物や標識物質を定量的に結合させる手法である。本手法では、修飾反応後に Fc 領域に結合していたアフィニティペプチドが抗体上に残存しない点が特徴であり、従来法 (CCAP 法) と比べて、抗体本来の構造や機能への影響を抑えた ADC の創製が可能となる。
- (5) **CCAP 法** : 伊東教授らによって開発された抗体化学修飾法の一つである。上記の tCAP 法と同様、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、ADC の創製や PET イメージングのプロープの付加などが可能であるが、合成した ADC に Fc 領域アフィニティペプチドが残るというデメリットがある。

【論文情報】

掲載誌： *ChemMedChem*

論文タイトル： CD4 Mimic-Neutralizing Antibody Conjugates Synthesized by Site-specific Modification Methods as HIV-1 Entry Inhibitors

著者： Kohei Tsuji, Yutaro Miura, Takeo Kuwata, Riku Matsuzaki, Takuya Kobayakawa, Kaho Matsumoto, Yuji Ito, Taku Yoshiya, Shuzo Matsushita, and Hirokazu Tamamura

DOI： 10.1002/cmdc.202500820

【研究者プロフィール】

玉村 啓和（タムムラ 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