

「医療を変えた新薬— 2. アシクロビル」

白神 誠
白神芳世

■ ウイルスとの戦い

人に病気を引き起こし、人から人に感染させていく原因となる微生物の代表格は、細菌とウイルスでしょう。細菌は長い間人類を苦しめてきましたが、フレミングによるペニシリンの発見は細菌感染症の治療の発展に革命をもたらしました。その後様々な抗生物質が開発され、細菌感染症は次々と克服されていきました。日本でも1950年ぐらいまでは、細菌が引き起こす結核や肺炎は死亡原因の上位に位置していましたが、現在では激減しています。

一方、ウイルスには全く歯が立ちませんでした。ワクチンで予防することが効果的ですが、ワクチンは対抗できるウイルスの種類が限定されているので、ウイルスの型が変化していくインフルエンザやAIDSに対しては、どんなウイルスにも有効なワクチンの開発は困難です。また、有効なワクチンが開発されても、一旦ウイルスにかかると治療する方法がありませんでした。それはなぜなのでしょう？ウイルスを「微生物」とよびましたが、ウイルスは生物ではないとも言われています。生物の定義の一つである、「自力で子孫を増やすことができる」に当てはまらないからです。ウイルスが増えるときには、感染した細胞の力を借りて増えます。だから、ウイルスをやっつける薬を開発しても、細胞にも害を及

ぼしてしまうのです。

■ アシクロビルの発見

今回紹介するアシクロビルは、この難関を突破した画期的な薬です。ウイルスの一種であるヘルペスウイルスに対し、ウイルスには毒性を発揮するが感染した人には安全な薬を開発するという夢を実現したのです。このアシクロビルの発見は、ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）の研究者たちによるもので、1974年のことでした。アシクロビルの開発を含む一連の功績により、ウエルカム社の子会社である米国バローズ・ウエルカム社のジョージ・ヒッチングスとガートルード・エリオンは1988年のノーベル医学生理学賞を受賞しています。

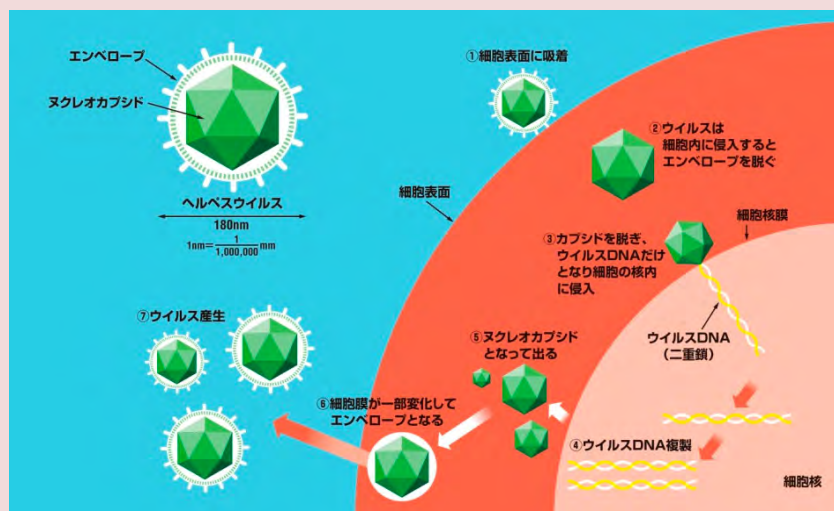
アシクロビルの発見は決して偶然ではありません。ヒッチングスは、1940年ごろから「DNAやRNAといった核酸は生物の細胞の生存・分裂に必須のものであり、核酸の構成成分に似た化合物はそれを阻害することにより有用な薬になりうる」という信念を持ち続けていました。そして、その信念に基づき、1952年には抗マラリア剤ピリメタミン、1962年には免疫抑制剤アザチオプリン、1966年には抗痛風剤アロプリノール、そして1968年には抗菌剤トリメトプリムと、幅広い領域の薬を次々と開発してきました。このように20年以上も研究を続けてきたにも

かかわらず、有効な抗ウイルス薬は見いだせませんでした。ウイルスに選択毒性を持ち、安全性の高い薬の開発は不可能なのではないかと考えていた1960年代の後半に、再び抗ウイルス薬の開発に取り組むことを決心させる発見が米国の製薬企業からあったのです。核酸構成成分の誘導体であるアデニンアラビノシドが全身投与できる可能性があるというのです。当時部門の責任者となっていたエリオンの指導の下、バローズ・ウエルカム社の研究所の研究者たちは多くの化合物を合成したのです。合成した化合物を英国ウエルカム社の研究所で効果を確認するという作業が繰り返され、1974年についてこれまでの化合物の数百倍も強い化合物、アシクロビルを見出すことができたのでした。

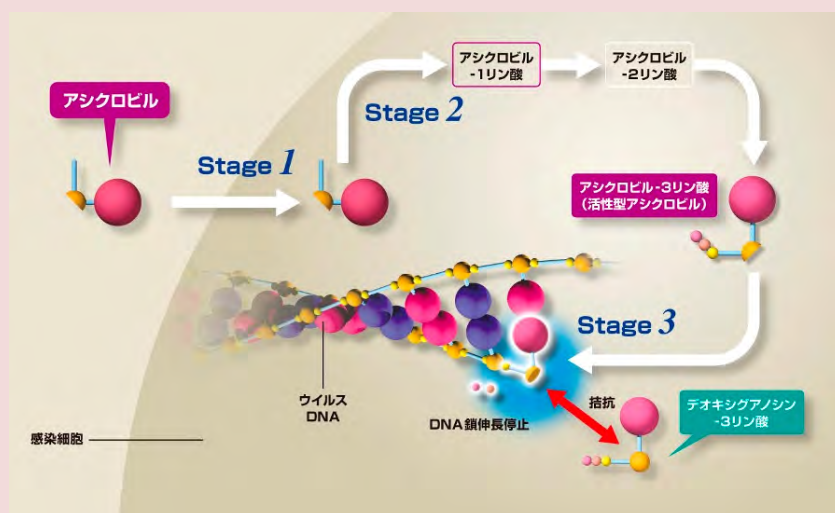
■ アシクロビルがウイルスに有効なわけ

アシクロビルは、何故、ウイルスにだけ毒性を発揮することができるのでしょうか？ヘルペスウイルスやウイルスが感染した細胞が増殖するためには、その遺

伝情報を担っているDNAが複製されなければなりません。DNAは二本鎖の構造をしています。その鎖をほどいて、それを鋳型に対となる核酸構成成分を取り込んでつないでいくことで達成されます。アシクロビルは核酸構成成分と似た構造をしていて、細胞内でリン酸化という操作を受けると、核酸構成成分と間違っ取り込まれDNAの複製を止めてしまうのです。アシクロビルは、ヘルペスウイルスが感染した細胞内でヘルペスウイルスから誘導されるリン酸化のための酵素があればリン酸化されるのですが、細胞から誘導されるリン酸化のための酵素ではリン酸化されません。ですから、ヘルペスウイルスが感染していない細胞のDNAの複製を止めることはないのです。また、アシクロビルが効果を発揮するためには細胞の中に入らなければなりません。ヘルペスウイルスが感染した細胞と感染していない正常細胞とを比べると、感染した細胞の方がよりアシクロビルを取り込みやすいという性質もあるのです。このような理由により、ウイルスに選択的に毒性を発揮することができるのです。



【図】 ヘルペスウイルスの増殖過程



【図】 アシクロビルの作用機序

■ ヘルペスウイルスが引き起こす病気

アシクロビルが効果を発揮するのは、ヘルペスウイルスのうち、単純ヘルペスウイルスと水痘・帯状疱疹ウイルスです。これらのウイルスは、たいていの人に幼児期に感染し、その後神経の中に潜伏し、大人になって再発を繰り返します。単純ヘルペスウイルスは、初めに唇や性器に感染して疱疹を生じます。不思議なことに再発のときは、初めに感染した部位と同じ部位に水疱を出現させます。母親が性器ヘルペスに罹り、出産時にウイルスを排出していた場合には、新生児がヘルペスウイルスに感染し、死亡率の高い新生児ヘルペスを発症する危険性が高くなります。性器ヘルペスの年間の患者数は72,000人ほどと推計されています。単純ヘルペスウイルスは皮膚と体表面に感染するのが普通ですが、まれに脳などの内臓にも感染します。ヘルペス性脳炎は、致死的な病気です。

一方、水痘・帯状疱疹ウイルスは、初

感染で全身に水疱が出る水ぼうそう（水痘）を起こし、再発で強い痛みを伴うことの多い帯状疱疹を起こします。三叉神経とよばれる神経に帯状疱疹ができると、髄膜炎や脳炎になるおそれもあり、また目の中にできると角膜炎や結膜炎を併発して失明に至ることもあります。ある報告によると、わが国での帯状疱疹の発症率は、1000人当たり4.33人で、年代が上がるにつれて、発症率は高くなっていきます。

■ アシクロビルがもたらしたこと

1980年代の初めには、米国では性器ヘルペス患者が2000万人いるともいわれ社会問題となっていました。アシクロビルにより原因ウイルスに対する治療が可能となりました。急性白血病の治療などで行う骨髄移植では、患者の骨髄を薬剤やX線によりほぼ完全に抑えつけてから行うため、免疫能が極度に低下し、感染しやすくなるため無菌室で治療しなければなりません。しかし、いくら無菌室で

治療してももともと体内に潜伏しているウイルスを抑えることはできません。ウイルス感染症が起こると重篤化し、死亡率も高く、回復の期間も大幅に遅れることが多かったのですが、アシクロビルはこのような多くの患者を救うことができました。また、アシクロビルの開発により、新生児ヘルペスの致死率を90%から30%へ、またヘルペス性脳炎の致死率を70%から20%に下げたと報告されています。その後、アシクロビルの改良品バラシクロビルが開発され、性器ヘルペスの再発も抑制できるようになりました。

このように、アシクロビルの発見は、ペニシリンの発見に匹敵するものともいえるでしょう。その後、バローズ・ウエルカム社が成し遂げた世界初のAIDS薬ジドブジンの開発を始め、ウイルス感染症治療の分野の発展に大きく貢献したのです。