

< 中四国エイズセンター部内学習資料：翻訳 >

HIV-1 の変異と薬物耐性

原題：Special Contribution - Drug Resistance Mutations

著者：Richard T. D'Aquila, MD, Jonathan M. Schapiro, MD, Françoise Brun-Vézinet, MD, PhD, Bonaventura Clotet, MD, PhD, Brian Conway, MD, Lisa M. Demeter, MD, Robert M. Grant, MD, MPH, Victoria A. Johnson, MD, Daniel R. Kuritzkes, MD, Clive Loveday, MD, PhD, Robert W. Shafer, MD, and Douglas D. Richman, MD

出典：Topics in HIV Medicine 2003;11(3):92-96.

<http://www.iasusa.org/>

翻訳：広島大学病院エイズ医療対策室 西村 裕、高田 昇

The International AIDS Society-USA (IAS-USA) の変異による薬物耐性研究グループが HIV の臨床的な薬物耐性と関連した現在の変異リストを維持させつつ HIV の薬物耐性の新しいデータを総説する。このリストは IAS-USA の変異図として提供されるが、最近報告された V106M 変異の NNRTIs に対する関係¹も含めて修正している。

ここで提供される図は 2003 年 5 月のもので、この雑誌で発表された 2002 年の 11 月/12 月のものを変更するものである。

変異図に対する追加事項

この最新版はすべての NNRTI に対する - nevirapine、delavirdine、efavirenz 変異である V106M を含んでいる。V106M 変異は初めての複数の NNRTI 剤に対する変異としても掲載されることになる。

最近の研究報告によると¹、V106 (GTG) と 106M (ATG) の臨床的な頻度に関して分析がなされた。ほとんどのサブタイプ B でコドン 106 が GTA (valine) となっており (97%)、GTG (valine) の多形は一般に clade C ウイルスに存在した (94%)。

さらに、表現型分析によると、efavirenz 存在下での (nevirapine や delavirdine ではなく) 組織培養では V106M 変異 (GTG → ATG) は高いレベルですべての NNRTIs に対する交差耐性をもつ (IC₅₀ で 100 倍から 1000 倍)¹。

新しいユーザーノート 12 でも触れているが、この変異は HIV clade C の臨床型でのみみられていたが、部位直接的遺伝子変異誘発によると V106M は HIV clade B ウイルスにおいてすべての NNRTIs に対する交差耐性をおこすようである。さらに、この新しい版の図では enfuvirtide (T-20) は、拡大された経路からだけの利用ではない。2003 年の 3 月に FDA によって承認された、初めての融合阻害剤として位置づけられている。

コメント

IAS-USA の薬剤耐性変異研究グループでは図やユーザーノートに関するコメントを歓迎する。エビデンスに基づいたコメントを適切な引用を含めて、IAS-USA にお送りいただきたい。[メールでは resistance@iasusa.org](mailto:resistance@iasusa.org) へ、また FAX では (415) 544-9401 へ。名前と所属を明記すること。

MUTATIONS IN THE REVERSE TRANSCRIPTASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS

Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors

Multi-nRTI Resistance: 151 Complex	A	V	F	F	Q					
	62	75	77	116	151					
	V	I	L	Y	M					
Multi-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex ¹	M	A	D	▼	K			L	T	K
	41	62	67	69	70			210	215	219
	L	V	N	insert	R			W	Y	Q
									F	E
Multi-nRTI Resistance: NAMs ²	M	≡	D	K		V		L	T	K
	41	44	67	70		118		210	215	219
	L	D	N	R		I		W	Y	Q
									F	E
Zidovudine ^{3,4}	M	E	D	K		V		L	T	K
	41	44	67	70		118		210	215	219
	L	D	N	R		I		W	Y	Q
									F	E
Stavudine ³⁻⁵	M	E	D	K		V		L	T	K
	41	44	67	70		118		210	215	219
	L	D	N	R		I		W	Y	Q
									F	E
Didanosine ^{6,7}			K		L					
		65			74					
		R			V					
Zalcitabine			K	T	L					M
		65	69	74						184
		R	D	V						V
Abacavir ⁸			K		L	Y				M
		65		74		115				184
		R		V		F				V
Lamivudine ⁹	E					V				M
	44					118				184
	D					I				V
										I
Tenofovir ^{3,10}			K							
		65								
		R								

Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

Multi-NNRTI Resistance ^{11,12}			K	V		Y			
			103	106		188			
			N	M		L			
Multi-NNRTI Resistance: Accumulation of Mutations ¹³	L	V				Y	G		M
	100	106				181	190		230
	I	Δ				C	S		I
						I	A		
Nevirapine	L	K	V	V		Y	Y	G	
	100	103	106	108		181	188	190	
	I	N	A	I		C	C	A	
				M		I	I	I	
Delavirdine ¹⁴		K	V			Y	Y		P
		103	106			181	188		236
		N	M			C	I		L
Efavirenz ¹⁴⁻¹⁶	L	K	V	V		Y	Y	G	P
	100	103	106	108		181	188	190	225
	I	N	M	I		C	L	S	I
						I	A		

MUTATIONS IN THE PROTEASE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO PROTEASE INHIBITORS

Protease Inhibitors¹⁷

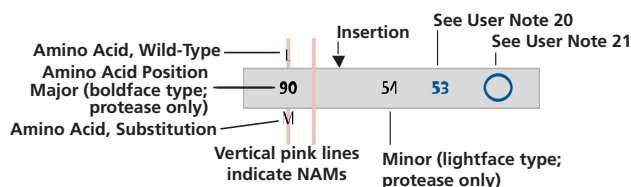
Protease Inhibitor	10	20	24	32	33	36	46	54	71	73	77	82	84	88	90	
Multi-PI Resistance: Accumulation of Mutations¹⁸	-						M	I				V	I		L	
	10			46			54	82	84	90						
	F			I			V	Δ	V			Δ	V		M	
	I			L			L	E				T				
	R							S								
	V															
Indinavir¹⁹	-	K	L	V	M	M		I	A	G	V	V	I		L	
	10	20	24	32	36	46	54	71	73	77	82	84	90			
	I	M	I	I	I	L	V	V	S	I	Δ	V			M	
	R	R						T	A		Δ					
	V										T					
Ritonavir	-	K		V	L	M	M		A		V	V	I		L	
	10	20		32	33	36	46	54	71	77	82	84	90			
	F	M		I	F	I	L	V	V		Δ	V			M	
	I	R						L	T		E					
	R										T					
	V										S					
Saquinavir	-							G	I	A	G	V	V	I	L	
	10						48	54	71	73	77	82	84	90		
	I						V	V	V	S	I	Δ	V		M	
	R							L	T			E				
	V											T				
Nelfinavir	-			D		M	M			A		V	V	I	N	L
	10			30		36	46		71	77	82	84	88	90		
	F			N		I	L		V		I	Δ	V	D	M	
	I								T			E		S		
												T				
												S				
Amprenavir	-			V		M	I	I		G			I		L	
	10			32		46	47	50	54	73		84	90			
	F			I		I	V	V	L	S		V			M	
	I					L			V							
	R								M							
	V															
Lopinavir/Ritonavir^{20,21}	L	K	L	V	L	M	I	I	F	I	L	A	G	V	I	L
	10	20	24	32	33	46	47	50	53	54	63	71	73	82	84	90
	F	M	I	I	F	L	V	V	L	V	P	V	S	Δ	V	M
	I	R				L					-	T		E		
	R													T		
	V													S		
Atazanavir²² (expanded access)				V		M		I	I	A		V	I	N	L	
				32		46		50	54	71		82	84	88	90	
				I		I		L	L	V		Δ	V	S	M	

MUTATIONS IN THE GP41 ENVELOPE GENE ASSOCIATED WITH RESISTANCE TO ENTRY INHIBITORS

Enfuvirtide²³



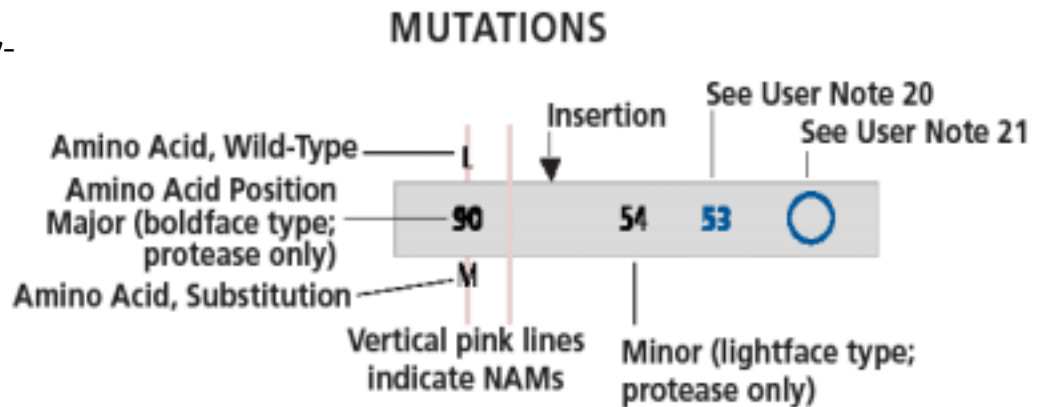
MUTATIONS



For each amino acid residue, the letter above the bar indicates the amino acid associated with wild-type virus and the letter(s) below indicate the substitution(s) that confer viral resistance. The number shows the position of the mutation in the protein. Mutations selected by protease inhibitors in Gag cleavage sites are not listed because their contribution to resistance is not yet fully defined. HR1 indicates first heptad repeat; NAMs indicates nRTI-associated mutations; nRTI indicates nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI indicates nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI indicates protease inhibitor. The figures were last published in *Topics in HIV Medicine* in November/December 2002.

Amino acid abbreviations: A, alanine; C, cysteine; D, aspartate; E, glutamate; F, phenylalanine; G, glycine; H, histidine; I, isoleucine; K, lysine; L, leucine; M, methionine; N, asparagine; P, proline; Q, glutamine; R, arginine; S, serine; T, threonine; V, valine; W, tryptophan; Y, tyrosine.

アミノ酸、野生型
 アミノ酸の位置
 Major (太字; 7ア-
 ゼの表のみ)
 アミノ酸、変化



縦のピンクの線はNAMs Minor (細字; 7ア-ゼの表のみ)

それぞれのアミノ酸に関して、バーの上の文字は野生型のウイルスのもので、下の文字は耐性ウイルスの構造を示している。番号は蛋白質の変異の場所を示す。Gag切断部のプロテアーゼ阻害剤によって選択される変異は、薬剤耐性への関与が十分に定義されていないので、リストにない。HRIは最初の7個の繰り返し構造である; NAMsはnRTI関連の変異を示す; nRTIはヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤; NNRTIは非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤; PIはプロテアーゼ阻害剤。図は2002年11月と12月の*Topics in HIV Medicine*にて最後に発表された。アミノ酸の略称; A, アラニン; C, システイン; D, アスパラギン酸; E, グルタミン酸; F, フェニルアラニン; G, グリシン; H, ヒスチジン; I, イソロイシン; K, リジン; L, ロイシン; M, メチオニン; N, アスパラギン; P, プロリン; Q, グルタミン; R, アルギニン; S, セリン; T, スレオニン; V, バリン; W, トリプトファン; Y, チロシン

ユーザーノート

IAS-USA 薬剤耐性変異研究グループはHIVの臨床的な薬剤耐性と関連した最新の変異リストを維持する目的で新しいデータを総括する。このリストはIAS-USAによって示される変異図であり、ウイルス学的に薬剤の反応を減ずる可能性のある変異を含んでいる。これらの変異はひとつかそれ以上の次の分類によって認識されている。: (1) インビトロでの通過実験; (2) 臨床分離株の感受性検査; (3) 治療失敗症例から得られたウイルスの遺伝子配列検査; (4) 薬剤投与を受けた患者でのベースラインでの遺伝子型とウイルス学的反応との相関研究。FDAによって承認された薬剤や拡大プロトコールで利用可能な薬剤が含まれる。変異に関する追加情報は必要なところで、これらのユーザーノートで追加される。

1 . 69挿入複合体はコドン69の変異で、典型的にはT69Sであるが、2つかそれ以上のアミノ酸挿入によっておこり (S-S, S-A, S-G, その他)、すべてのFDA承認のnRTIs剤に対する耐性と関連している。69挿入変異はしばしば他部位の変異と合併している。挿入のないコドン69におけるTから他のアミノ酸への変化は広汎なnRTI耐性と関連している可能性がある。

2 . NRTI関連の変異 (NAMs) は、M41L, E44D, D67N, K70R, V118I, L210W, T215Y/F そ

して K219Q/Eを含むが、図の縦のピンクのラインに代表されるような交差耐性を示す。Zidovudineとstavudineを例にとると、部位と変異がピンクの線で示されている。他のnRTIsに関してはNAMsは一般的にはこれらの薬剤では見られないが、NAMsの存在は交叉耐性を考慮しなければならない。ピンクの線ではその場所だけを示している。

E44DとV118IはNAMsとして記載されているが、最近の研究によるとE44DとV118Iはzidovudineとlamivudineで治療された患者からのウイルスでより多く見られ、zidovudineに対する高度耐性と関連しているという(Kuritzkes et al, *Antimicrob Agents Chemother*, in press)。他のNAMsが存在していると、E44D変異とV118I変異はlamivudineに対する耐性をおこす。ACTGの分析によると136例のV118I変異をもった症例では、多くがzidovudine/didanosineのレジユメを行っていたという (Shafer et al, *J Infect Dis*, 1995)。さらに、ACTGの研究によると241例のE44D変異をもった症例では、多くがzidovudine/didanosineのレジユメを行っていた (Hanna et al, *J Infect Dis*, 2002)。そしてE44D変異があると、nevirapineの併用、非併用にかかわらず、zidovudineとdidanosineの反応が有意に悪くなるという(Precious et al, *AIDS*, 2000)。E44DやV118I変異のそれぞれの起きる時期の重要性は不明である (Romano et al, *J Infect Dis*, 2002; Walter et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; Girouard et al, *Antivir Ther*, 2002)。

3 . M184V変異はzidovudine, stavudine, tenofovir への感受性を増強する。この効果はNAMsや他の変異の蓄積によって打ち消される可能性がある。この効果の臨床的な重要性は不明である。

4 . 最近のコドン215の復帰突然変異のデータによると、T215D/C/S/E/N/A/V への変化は、未治療の成人に対して、治療をzidovudineとstavudineで開始した場合のウイルス学的失敗をおこす危険が高くなることが示された (Riva et al, *Antivir Ther*, 2002)。インビトロの研究で、予備的な臨床研究ではあるが、T215Y変異はzidovudineかstavudineの存在下でこれらの変異から急激に起こってくる可能性がある (Garcia-Lerma et al, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001; Lanier et al, *Antivir Ther*, 2002; Riva et al, *Antivir Ther*, 2002)。

5 . コドン75の変異 (V75T/M/S/A) はインビトロでstavudineの感受性を低下させる可能性が示されている (Lacey et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 1994)。

6 . K65R 変異, L74V 変異はNAMsあるいはT69D/Nと単独もしくは組み合わせでdidanosine耐性を誘導する。

7 . 予備的でまだ発表されていないデータだが、M184V 変異はインビトロではdidanosineの感受性を低下させるが、インビボではさほどでもないようである (Winters et al, *Antivir Ther*, 2002; Eron et al, *Antivir Ther*, 2002; Pozniak et al, *Antivir Ther*, 2002)。

8 . NAMs の存在下で、M184V変異はabacavirの感受性を減じ、インビボでも効果の減弱と関係している。しかし、単独ではM184V変異はインビボでのウイルス学的失敗とは関連しないようである。(Harrigan et al, *J Infect Dis*, 2000)。

9 . E44D 変異とV118I 変異はいくつかの他のnRTI関連の変異 (M41L, D67N, L210W,

T215Y/F, K219Q/E)があると、M184V変異がなくても低レベルのlamivudine耐性を起こすことが報告されている (Hertogs et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000)。データは存在するがまだ公表されていない(D'Arminio-Monforte et al, 8th CROI, 2001)、そしてlamivudineを含むレジюмеにおけるウイルス学的反応とE44D変異あるいはV118I変異の間には短期間の報告しかない(ユーザーノート2参照)。

10. NAMsの蓄積 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E [注: ここではE44DとV118Iは含まない]) はtenofovir への耐性を増加する。M41LとL210Wはとくにそうである。そのため、NAMsの数と型は薬剤反応の指標となる。T69D/N/S もまたtenofovirへの反応を減少させる可能性がある (Miller et al, *Antivir Ther*, 2002; Lu et al, *Antivir Ther*, 2002; Masquelier et al, *Antivir Ther*, 2002)。

11. K103N あるいは Y188L 変異は単独で現在承認されているすべてのNNRTIs剤の臨床的効果を減ずる可能性がある。

12. V106M 変異はインビトロで高度の nevirapine, delavirdine, efavirenz に対する耐性を得る (Brenner et al, *AIDS*, 2003)。この変異はHIVのclade Cの臨床株でのみ発見されているが、部位直接的遺伝子変異誘発によるとV106MはHIV clade BウイルスにおいてすべてのNNRTIsに対する交差耐性をおこすことが示されている。

13. これらの変異の2つかそれ以上の蓄積は現在承認されているすべてのNNRTIs剤の臨床的効果を減ずる可能性がある。

14. 臨床株でのY318F 変異のK103N, Y181C, P236L との合併率はそれぞれ5%, 2%, 15%とされた (Kemp et al, *Antivir Ther*, 2001)。インビトロでこれらの変異はnevirapine, delavirdine, efavirenzに対する耐性を起こす。

15. Y181C/I 変異はefavirenzでは選択されないが、低レベルの交差耐性を示す。この変異の臨床的な影響力は完全な強力な抗レトロウイルスレジюмеに打ち勝つものかもしれないが、この問題を解決できる臨床的データはまだない。

16. V108I 変異と P225H 変異は他のNNRTI関連変異とともに存在するとefavirenz耐性となる。V108I 変異と P225H 変異は単独ではHIV-1の実験室でのデータではさほど耐性を示さないが、臨床株においてはefavirenz耐性変異株として有意である。

17. プロテアーゼ遺伝子の耐性変異は“ major ” あるいは“ minor ” なもので分類される(判明していれば)。

Major: 一般的にmajorな変異は (1) 薬物の存在下でまずおこるもの、(2) ウイルスの複製、ウイルスの活性の抑制、薬物結合の変化をおこすような生化学的、ウイルス学的レベルにおいてみられるものである。それ自体、majorな変異は表現型に対する効果をもっている。一般的にこれらの変異は薬物の結合に関してmajorな接着の残余となる傾向がある。
Minor: 一般的にminorな変異はmajorな変異よりも遅れて発現し、それ自体は表現型に対して重要な効果はもっていない。いくつかのケースではこれらの効果はmajorな変異をも

っているウイルスの複製機能を改善させる可脳性がある。

18 . 4つかそれ以上のこれらの変異は多くのPI剤に対して耐性を獲得する (Palmer et al, *AIDS*, 1999; Shafer et al, *Ann Intern Med*, 1998)。

19 . Indinavirに対してmajorとして示された変異は最初に現れるものではないが、他の変異と組み合わせで臨床株でもっともよく見られる。

20 . Major, minorはlopinavir/ritonavir関連の耐性変異としてはデザインされていない。これはこの薬剤の組み合わせの影響の程度を定義する明確なデータがないためである。6つかそれ以上のこの変異の組み合わせはlopinavir/ritonavirの反応を減少させる。薬剤製造元の情報によると7つか8つの組み合わせになると耐性となる。しかし、最近のデータでは4つの変異でも高度耐性と関連しているという (Prado et al, *AIDS*, 2002)。lopinavir/ritonavir の臨床的効果に与える変異の影響についてはさらなる経験と研究が必要である。表現型の分析が理にかなっている。

21 . プロテアーゼ変異のL63PはPI剤の投与を受けていないウイルスで一般的に見られる。(Kozal et al, *Nat Med*, 1996) そして、PI剤のレジユメで失敗した患者由来のウイルスでもよく見られる。しかし、L63Pそれ自体はPIに対しては有意なIC50の増加はみられない。L63Pはlopinavir/ritonavirでのみみられ、他のPI剤ではみられないが、これは他の多数の変異が存在している時の臨床的失敗に関連した研究でしめされた変異だからである。

22 . Atazanavirは現在拡張プロトコールを通して利用可能であるが、FDAには承認されていない。最初のPIとして投与された場合、atazanavirはI50L変異とA71V変異を持つ (Colonno et al, *Antivir Ther*, 2002)。代替薬としてsaquinavirと同時に使用されると、atazanavirはI54L変異とI84V変異を獲得する (Colonno et al, *Antivir Ther*, 2002)。インビトロではatazanavirはV32I, M46I, I84V, N88Sの変異を獲得する (Gong et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 2000)。他のmajorな変異である、V82AやL90Mはインビトロでもインビボでもatazanavirでは見られないが、これらの変異はとくに他のすでに判明しているPI耐性となる変異を併せ持っている時には交差耐性を獲得することが示されている (Colonno et al, *Antivir Ther*, 2000)。

23. 現在のところ、gp41 envelope遺伝子における耐性変異は36番目から45番目の最初の繰り返し構造 (HR1) で同定されている。これらの変異はこの薬剤の投与を受けた患者の「ウイルスから発見され、耐性獲得か感受性の低下が見られた (Wei et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 2002; Sista et al, *Antivir Ther*, 2002; Mink et al, *Antivir Ther*, 2002)。重要なことは、この部位が野生型のウイルスは感受性に500倍の幅があり、envelopeの他部位の変異がenfuvirtideの感受性に影響するかもしれないということである。これらの変異の臨床的な意味については更なる研究が必要である。

協力機関の公開：この論文に関連したサポーターの方々の所属は以下のとおりです。

Dr Brun-Vezinet has received grant support from bioMerieux, Bristol-Myers Squibb, Glaxo-SmithKline, PE Biosystems, and Visible Genetics and has served as a consultant to GlaxoSmith-

Kline and Visible Genetics.

Dr Clotet has received grant support from Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche, and Visible Genetics.

Dr Conway has received research support from Boehringer Ingelheim and research funding from Abbott, Agouron, Bristol-Myers Squibb, Schering, and Triangle.

Dr D' Aquila has served as a speaker or on a speakers bureau for Agouron, Bristol-Myers Squibb, Gilead, ViroLogic, and Visible Genetics and as a consultant to Bristol-Myers Squibb and GlaxoSmithKline. He also receives research grant support from Bristol-Myers Squibb.

Dr Demeter has served on the speakers bureau and scientific advisory committee for GlaxoSmithKline and has received research support from Applied Biosystems, Bristol-Myers Squibb/DuPont Merck, and Visible Genetics.

Dr Grant has served as a consultant to Visible Genetics. He has received honoraria from Agouron, GlaxoSmithKline, and ViroLogic and research support from Virco, ViroLogic, and Visible Genetics.

Dr Johnson has served as a consultant to GlaxoSmithKline and Bristol-Myers Squibb and as a speaker or on a speakers bureau for Abbott, Boehringer Ingelheim/Roxanne, Bristol-Myers Squibb, Chiron, GlaxoSmithKline, Merck, Roche, Vertex, and ViroLogic. She has received grant support from Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and Visible Genetics.

Dr Kuritzkes has served as a consultant to Abbott, Bristol-Myers Squibb, Chiron, Gilead, GlaxoSmithKline, Ortho Biotech, Roche, Shire, Serono, Triangle, Trimeris, ViroLogic, and Visible Genetics. He has received honoraria from Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Roche, and ViroLogic and grant support from Abbott, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Roche, Tanox, Triangle, Trimeris, and Visible Genetics.

Dr Loveday has served as a consultant to GlaxoSmithKline and Visible Genetics and as a scientific advisor to Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Roche, and Visible Genetics. He has received grant support from Abbott, GlaxoSmithKline, Roche, and Visible Genetics.

Dr Richman has served as a consultant to Abbott, Achillion, Bristol-Myers Squibb, Chiron, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck, Novirio, Pfizer, Roche, Tibotec-Virco, Triangle, and ViroLogic.

Dr Schapiro has served as a scientific advisor to Roche and Visible Genetics and on the speakers bureau for Abbott, Bristol-Myers Squibb, and Roche. He has received other financial support from GlaxoSmithKline and Virology Education.

Dr Shafer has served on the speakers bureau for Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and Merck and has received grant support from Abbott, Agouron, Applied Biosystems, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Merck, Roche, and Visible Genetics.

参考文献

Brenner B, Turner D, Oliveira M, et al. A V106M mutation in HIV-1 clade C viruses exposed to efavirenz confers cross-resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 2002;17:F1-F5.