PDBj 入門　今月の分子

Protein Data Bank Japan

この記事は RCSB PDB の生体高分子学習ポータルサイト PDB-101 で提供されている「Molecule of the Month」2026 年 3 月の記事を日本語に訳したものです。

レナカパビル
Lenacapavir

著者：Janet Iwasa
翻訳：工藤 高裕（PDBj）

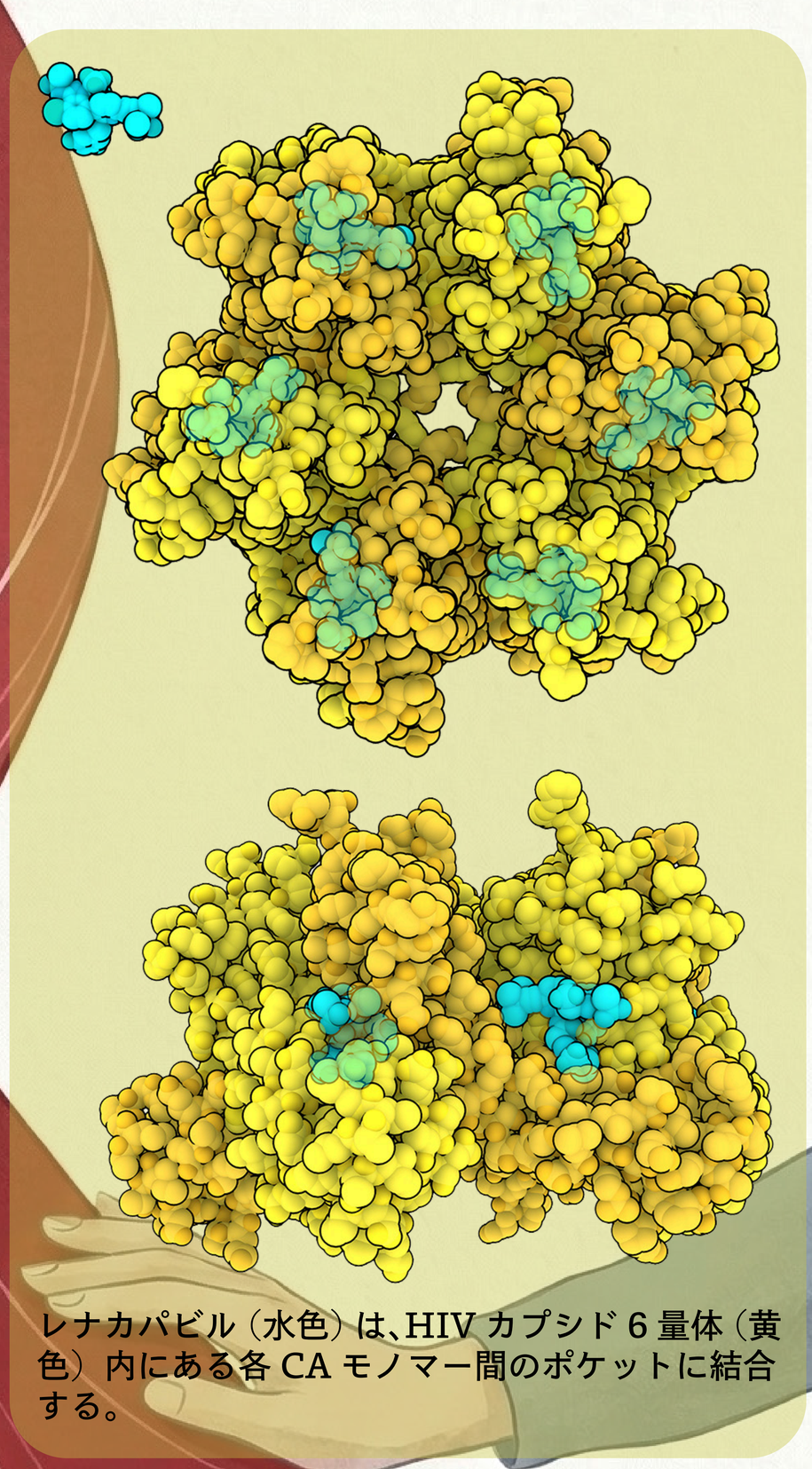
1980 年代初頭に始まったエイズの流行は、免疫系を攻撃するレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス（HIV）（human immunodeficiency virus）によって引き起こされる。現在、HIV を完治する治療法はないが、抗レトロウイルス療法（antiretroviral therapy）を続けることでウイルスの複製を抑制し、病気の進行や感染拡大を防ぎ、HIV 陽性者が長く健康な生活を送ることができるようになっている。しかし、HIV と共に生きる多くの人にとって、生涯にわたり厳格に毎日服薬し続けるのは容易ではなく、服薬を怠るとウイルスの増殖につながり、ウイルスの感染拡大を許してしまうかもしれない。1990 年代のピーク以降、HIV の新規感染者数は大幅に減少しているが、エイズの流行は世界中で続いており、2024 年には 130 万人が新たに HIV に感染したものと推定されている。

カプシドを標的とする薬剤の発見

数十年にわたり、HIV 治療薬の開発は、逆転写酵素（reverse transcriptase）、タンパク質分解酵素（protease）、インテグラーゼ（integrase）などのウイルス酵素、あるいは外被糖タンパク質（envelope protein）などのウイルス表面にある構造タンパク質を標的とすることに重点を置かれてきた。ウイルスゲノムの周囲に自己集合して円錐状のカプシドタンパク質殻を形成する CA タンパク質は、「創薬可能な」標的とは広く考えられていなかった。しかし、1990 年代後半以降、HIV 研究者による科学的研究が蓄積されて、CA とカプシド殻の構造が解明され、ウイルスの複製はカプシドの完全性に依存していることが示された。これらの知見を受け、ギリアド・サイエンシズ（Gilead Sciences）のチームは、既存の抗レトロウイルス療法を補完できるカプシド標的薬の発見・開発プログラムを開始した。

その後 10 年間、ギリアドの科学者たちは、数千ものカプシド結合化合物を繰り返し設計、改良、試験し、薬効、安定性、そして生物学的利用能を最適化した（これら化合物の一部は、後に記す「構造をみる」の節で示している）。そうして最終的にできあがったのが、レナカパビル（lenacapavir）と呼ばれる画期的なカプシド阻害剤であり、2022 年には多剤耐性 HIV の治療薬として、そして 2025 年には曝露前予防（pre-exposure prophylaxis、PrEP）の薬として承認された。レナカパビルは驚異的な高い効力を持ち体内半減期が長いので、投与は年 2 回の注射で済むようになり、毎日服薬する必要がある経口抗レトロウイルス療法と比べて薬を飲む（打つ）周期が大幅に守りやすいものになった。

右の図に示すように、レナカパビルは隣接する 2 つの CA サブユニット間の界面に結合する。研究により、レナカパビルは HIV ライフサイクルの様々な段階を阻害することが示されている。特にウイルスを核に取り込む過程、そしてそれに続くウイルス DNA の宿主ゲノムへの組み込み、そして新たに形成されたウイルスの組み立てと成熟に大きく影響している。



レナカパビル（水色）は、HIV カプシド 6 量体（黄色）内にある各 CA モノマー間のポケットに結合する。

続きはこちら（日本語）
https://numon.pdbj.org/mom/315?l=ja

For the original article,
please scan this QR code
https://pdb101.rcsb.org/motm/315