

1. 抗ウイルス薬研究の歩み

馬場 昌範

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・難治ウイルス病態制御研究センター・抗ウイルス化学療法研究分野

抗ウイルス薬の研究は、常にウイルス学の発展とともに歩んできた。初期の抗ウイルス薬はウイルスの増殖を抑えるとともに、宿主細胞に対しても大きな影響を与える「ウイルス非特異的阻害薬」であったが、抗ヘルペス薬アシクロビルの発見は、宿主細胞にほとんど影響を与えない「ウイルス特異的阻害薬」の開発が可能であることを証明した。また、AIDSの世界的な蔓延は、抗ウイルス薬の開発を加速させ、逆転写酵素阻害薬の発見を契機として、現在では作用機序の異なる複数の抗HIV-1薬を用いた併用療法が確立され、AIDSは不治の病から制御可能な病へと大きな変貌を遂げた。また、インフルエンザなど、従来はワクチンでのみ制御可能と考えられた急性ウイルス感染症に対しても、有効な薬剤が開発されるに至っている。一方、抗ウイルス薬開発の中では、ソリブジン事件のような重大な薬害も生じてしまった。このように、抗ウイルス薬の現状と将来を議論するためには、抗ウイルス化学療法がこれまで歩んできた道をもう一度振り返る必要があると思われる。

抗ウイルス化学療法の夜明け

ウイルスの大部分は、自己の複製に必要な最小限の遺伝子情報しか持たず、複製の大部分を宿主細胞の生存および増殖機構に依存している。従って、ウイルス感染症を化学療法により制御することは非常に難しいと以前は誰もがそう考えていた。しかし、1951年にはHamreらによって、既にチオセミカルバゾンの抗ワクシニアウイルス効果が記載されている¹⁾。また、1955年には我が国の研究者によって、チオセミカルバゾンがインフルエンザウイルスやニューカッスル病ウイルスの複製を抑えるとの論文が発表された²⁾。しかしながら、チオセミカルバゾンの抗ウイルス効果は、とてもウイルス特異的であるとは言えず（アデノウイルスやヘルペスウイルスの増殖も抑える）、後にそのプロトタイプであるmethisazone (Marboran, 図1)は痘瘡の治療などに試されたが、副作用はかなり強いものであった³⁾。また、この頃、インターフェロンがIsaacsとLindenmann

および長野と小島によって、独立に発見されている⁴⁾。インターフェロンは発見当初、ウイルス感染症治療薬として発展が期待されたものの、抗ウイルス作用の他に種々の生理活性作用を有すること、従って副作用がかなり強いことなどから、実際にB型肝炎やC型肝炎の治療薬として使われるようになるまでには、かなりの時間を必要とした。

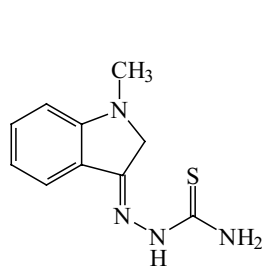
ウイルス非特異的阻害薬の発見

1960年代に入ると、ウイルスの増殖を抑制する低分子物質が次々に報告された。最初の抗ヘルペス薬であるiodoxuridine (IDU, 図1)がPrusoffにより1959年に合成され⁵⁾、1962年にはKaufmanらによって、ウサギとヒトの単純ヘルペス性角膜炎に有効であることが証明された^{6,7)}。また、その2年後には、類似の薬剤であるtrifluridine (TFT, 図1)が開発された⁸⁾。残念ながら、これら薬剤は毒性が強いため、全身投与をすることが出来ず、その使用は局所投与に限られている。

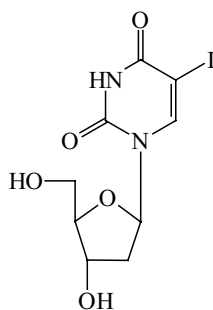
今日においても抗インフルエンザウイルス薬として使用されているamantadine (図1)や、全身投与が可能な最初の抗ヘルペス薬であるvidarabine (Ara-A, 図1)が初めて記載されたのもこの頃(1964年)である^{9,10)}。AmantadineはHoffmannらによってA型インフルエンザウイルスに対する特異的阻害薬として報告された。後にamantadineはその誘導体であるrimantadineとともに、イオンチャンネルを

連絡先

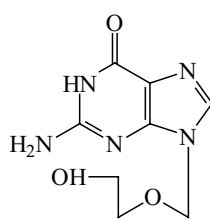
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
TEL : 099-275-5930
FAX : 099-275-5932
E-mail : baba@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp



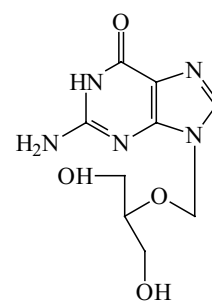
Methisazone (Marboran)



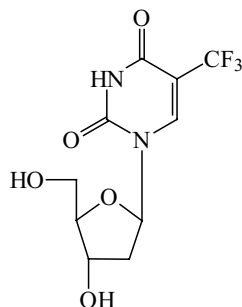
Idoxuridine (IDU)



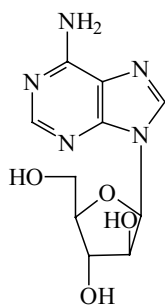
Acyclovir (ACV)



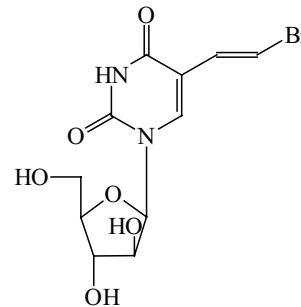
Ganciclovir (GCV)



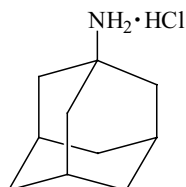
Trifluridine (TFT)



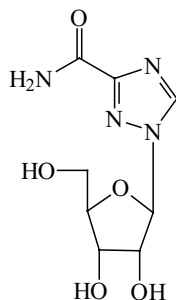
Vidarabine (Ara-A)



Sorivudine (BVaraU)



Amantadine



Ribavirin

図1 1950年後半から1970年前半に発見された主なウイルス非特異的抗ウイルス薬。

形成するウイルス由来のM2蛋白に結合することが明らかにされた¹¹⁾。一方Ara-Aは、発見から10年ほど後にWhitleyらによって、新生児の全身性単純ヘルペスウイルス(HSV)感染、免疫不全を有する患者の水痘-帯状疱疹ウイルス(VZV)感染、そして単純ヘルペス脳炎に対する、明らかな有効性が証明された¹²⁻¹⁴⁾。Ara-AはヘルペスウイルスのDNAポリメラーゼを阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮すると考えられているが、後述のacyclovir(ACV)のように、ウイルス由来のチミジンキナーゼ(TK)ではなく、宿主細胞由来のキナーゼによりリン酸化されるため、ウイルスに対する特異性と言う点ではACVよりも劣っている。

最近、種々のRNAウイルスによる新しい感染症が報告

図2 主なウイルス特異的抗ヘルペスウイルス薬。

されるようになり、再び注目を浴びている歴史の古い抗ウイルス薬がribavirin(図1)である。Ribavirinは1972年にSidwellらによって、幅広い抗ウイルススペクトラム(多くの種類のウイルスに効果を示す)薬剤として報告された¹⁵⁾。一方でribavirinはその詳細な作用機序など、不明な点も多く、またribavirinに対する薬剤耐性ウイルスの出現は何れのウイルスにおいても報告されていないため、その抗ウイルス効果は宿主細胞因子に対する作用に由来するとも考えられている¹⁶⁾。ただ、最近ではC型肝炎の治療に対して、インターフェロンとの併用により、その有効率が上昇することから、ribavirinの抗ウイルス薬としての価値は低下していない^{17,18)}。

ヘルペスウイルス特異的阻害薬の発見

先に述べたように、1960年から1970年前半にいくつかの抗ウイルス活性を有する薬剤が登場したが、いずれも抗ウイルス化学療法に大きな変革をもたらすほどのものではなかった。真にウイルスのみを標的とした化学療法は1977年のACV(図2)の発見によって始まったと言っても過言ではない¹⁹⁾。ACVはゲアノシン構造を持ちながらも、HSVやVZVのTKでリン酸化され、引き続き宿主細胞の酵素により三リン酸化体となる。これがウイルスのDNAポリメラーゼの基質として、ウイルスDNAに取り込まれると、

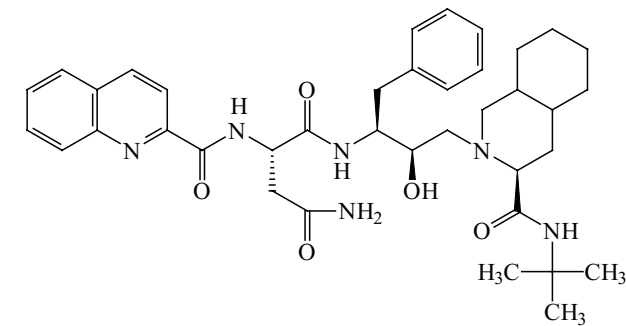
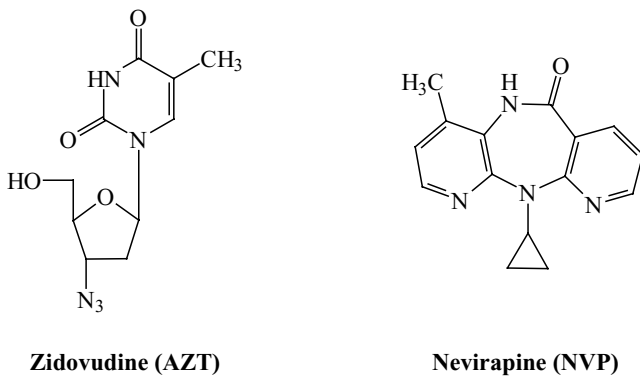


図3 臨床使用が最初に認可された各種抗 HIV-1 薬 (核酸系逆転写酵素阻害薬 zidovudine, 非核酸系逆転写酵素阻害薬 nevirapine, プロテアーゼ阻害薬 saquinavir)。

ACV には 3'-OH が存在しないため、そこで DNA の伸長が停止する、すなわち chain termination とよばれる現象を引き起こす²⁰⁾。ACV は宿主細胞の TK を初め、他のいかなる酵素によっても最初のリン酸化を受けないので、細胞毒性が少なく、非常に安全な薬剤として、既に 25 年以上も抗ヘルペス薬として使用され続けている。ACV の発見により Elion は 1988 年にノーベル医学生理学賞を授与されたが、これはまた、抗ウイルス薬の研究がサイエンスとして世界から認知されたことを意味していた。さらに ACV の発見から数年遅れて、ACV がほとんど効果を示さなかった cytomegalovirus (CMV) にも有効性を示す ganciclovir (GCV, 図 2) が発見された²¹⁾。

一方で、順調に発展して来たかに見えた抗ウイルス化学療法にとって、非常に不幸な出来事が、それも我が国で発生した。いわゆる「ソリブジン薬害事件」である。Sorivudine (BVaraU, 図 2) はそれより以前に De Clercq によって強い抗ヘルペス効果が報告されていた (*E*)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU) の類似体であり、BVDU とともに特に VZV に対して ACV をはるかに上回る抗ウイルス活性を示すことが証明されていた²²⁾。BVaraU は ACV と同様に、HSV および VZV の TK のみで最初のリン酸化が行われるため、それ自身は安全性が高く、実際に臨床試験においても VZV 感染症に対しては非常に高い有効性を示した²³⁾。

ところが、BVaraU は体内で bromovinyluracil (BVU) とアラビノースに分解され、この BVU は抗癌剤として幅広く臨床で用いられている 5-fluorouracil (5-FU) の代謝を極めて強力に阻害する²⁴⁾。従って、5-FU と BUaraU が同時に投与されると、5-FU の濃度が非常に高くなり、実際に 2 剤を同時に服用した患者に死者が出たことは、未だ記憶に新しい。

抗 AIDS 薬の発見とその発展

1983 年に後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因ウイルスとして human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) が同定され、そのウイルス学的な性質が次第に明らかになるにつれ、当然のことながら、世界中の多くの研究者が、HIV-1 の増殖を抑制する抗 AIDS 薬の発見と開発にしのぎを削るようになった。そのような状況の中で、臨床使用が可能な最初の抗 AIDS 薬である 3'-azido-3'-deoxythymidine (zidovudine, AZT, 図 3) が満屋らによって発見された²⁵⁾。その翌年、同じグループから、種々の dideoxynucleosides にも AZT と同様に強い抗 HIV-1 効果のあることが報告されている²⁶⁾。これらの薬剤は宿主細胞のリン酸化酵素により三リン酸化された後、HIV-1 の逆転写酵素 (RT) と正常な基質である核酸との相互作用に対して競合的阻害効果を発揮するとともに、それ自身が DNA に取り込まれると、ACV で観察されたような chain termination を起こすことにより、HIV-1 の増殖を阻害する。従って、これら一連の薬剤は化学構造と RT に対する阻害機序から、核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI) とよばれている。その後、さらにユニークな化学構造を有する NRTI が幾つか開発され、現在では一部の合剤を除き、8 種類の薬剤が臨床において使用可能となっている。

HIV-1 のプロテアーゼ阻害薬 (PI) は、早くからプロテアーゼの 3 次元立体構造が明らかにされたことにより^{27,28)}、NRTI に引き続き開発に成功した。プロテアーゼ阻害薬に関する最初の報告は、1990 年に Roberts らによってなされ、これが saquinavir (SQV, 図 3) への誕生につながっている²⁹⁾。その後、同様の手法により、改良されたプロテアーゼ阻害薬が次々と開発され、現在では最も新しく認可された fosamprenavir を含めて、8 薬剤が使用されている。PI の使用により、複数の NRTI と PI を併用する highly active antiretroviral therapy (HAART) が可能となり、HIV-1 感染症の予後が劇的に改善されたことは、ここで改めて述べるまでもない。一方、色素法を用いた簡便な抗 HIV-1 アッセイ法が 1988 年に Pauwels らによって確立されたことにより、短時間で多くの薬剤の抗 HIV-1 効果がスクリーニング出来るようになった³⁰⁾。このことがきっかけとなり、1989 年には多くのスクリーニング化合物の中から、NRTI とは異なる作用機序で HIV-1 の RT 活性を抑制する、いわゆる非核酸系逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) が発見された^{31,32)}。

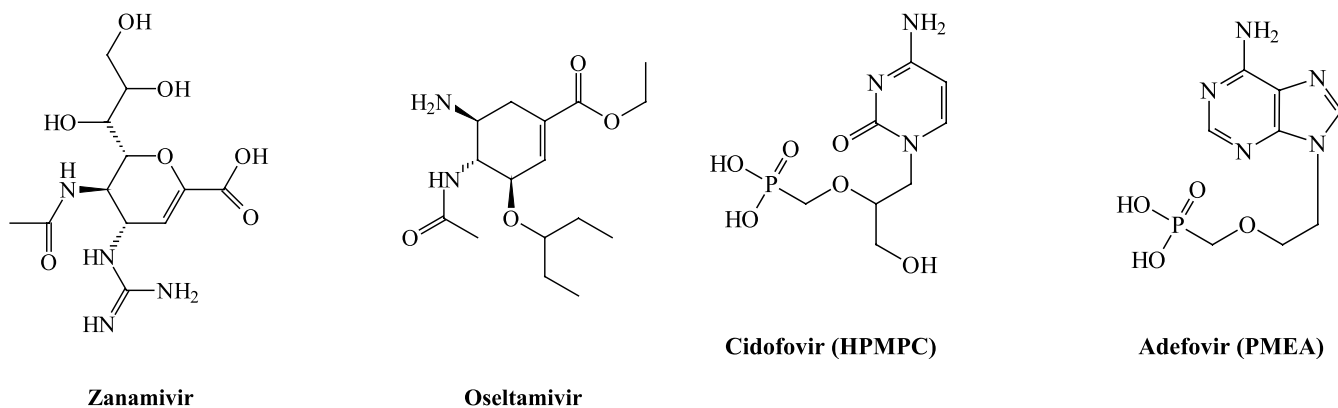


図4 抗インフルエンザノイラミニダーゼ阻害薬.

NNRTIはRTのcatalytic siteとは別の部位(allosteric site)に結合することにより、RT活性を低下させ、抗HIV-1効果を発揮する³³⁾。従って、ほぼ同じ頃に酵素を用いたcell-freeのスクリーニング系において、nevirapine(NVP, 図3)が同定されている³⁴⁾。NNRTIの発見と開発により、HAARTに用いる薬剤の選択肢がさらに広くなり、また、副作用の点からもHIV-1感染者のquality of Life(QOL)の向上に大きな役割を果たしている。さらに最近では、1998年に報告されたHIV-1エンベロープ蛋白を標的とする膜融合阻害薬enfuvirtideが認可され³⁵⁾、また1999年にはHIV-1のコレセプターCCR5を標的とした最初のウイルス侵入阻害薬が発見された³⁶⁾。その後、いくつかの新規CCR5阻害薬の開発も進みつつあるが、それらの詳細は別の総説を参考にされたい。

抗インフルエンザウイルス薬の開発

ここ数年、我が国においても特に高齢者を中心に、インフルエンザウイルスの感染をきっかけとした死亡例がマスコミで取り上げられ、本格的な高齢化社会を迎えつつある今日、インフルエンザの驚異が再認識されつつある。さらに、鳥インフルエンザウイルスによるヒトの感染例も報告されるに至って、抗インフルエンザウイルス薬はワクチンとともに、その重要性が急速に高まっている。また、急性ウイルス感染症であるインフルエンザに対する迅速診断法の確立は、インフルエンザに対する化学療法を積極的に後押しする結果となった。インフルエンザウイルスのエンベロープ抗原であるhemagglutinine(HA)とneuraminidase(NA)の結晶立体構造が明らかにされたことにより、1993年にはvon ItzsteinらがNAの立体構造を基にデザインされた、新規NA阻害薬zanamivir(図4)を同定した³⁷⁾。NA阻害薬は感染細胞からウイルスが放出される時に必要なノイラミニダーゼを阻害する効果があるため、先に述べたamantadineはA型インフルエンザウイルスのみに有効

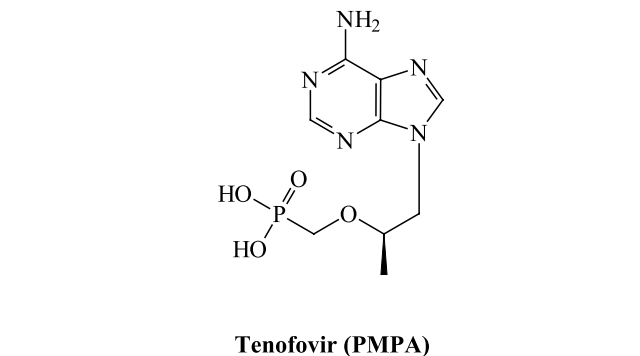


図5 主なホスホノ核酸誘導体.

であるが、NA阻害薬はB型ウイルスに対しても効果を示す。それから遅れること約5年、1998年にはGilead社のグループによってoseltamivir(図4)が報告された³⁸⁾。Zanamivirが吸入薬として用いられるのに対して、oseltamivirは経口で有効性を示すため、抗インフルエンザウイルス薬としては、現在oseltamivirがもっとも多く用いられている。

ホスホノ核酸誘導体の発見と抗肝炎ウイルス薬

1986年にDe Clercqらによって、非常にユニークな構造を持った一連の核酸誘導体が発表された。それは(S)-HPMPAと名付けられた薬剤で、通常の核酸誘導体とは異なり、糖に相当する部分に既にリンが1分子結合したものである。(S)-HPMPAは種々のヘルペスウイルスはもちろんのこと、ワクシニアウイルスやアデノウイルスまでカバーする幅広い抗ウイルススペクトラムを有していた³⁹⁾。(S)-HPMPAは臨床開発に至らなかったが、その類似体である(S)-HPMPC(cidofovir, 図5)は(S)-HPMPAと同様のスペクトラムと抗ウイルス効果を有し、特にGCVに耐性となったCMVに対しても有効性を示すことから、抗CMV薬として用いられている。さらに最近では、ポックスウイルスに対する効果が評価され、これをバイオテロ対策に備えようとする動きもある⁴⁰⁾。(S)-HPMPAおよびcidofovirはHIV-1を含むRNAウイルスに対してはほとん

ど効果を示さない。一方、1988年に Pauwels らによって、(S)-HPMPA と少し化学構造が異なる PMEA (adefovir, 図 5) が HIV-1 に対して有効性を示すことが報告された⁴¹⁾。adefovir は当初、抗 HIV-1 薬として開発が開始されたが、B 型肝炎ウイルス (HBV) にも効果を示すこと、副作用として腎毒性はあるが、HBV に対しては投与量が少なくても良いこと、また先に抗 HBV 薬として使用されている lamivudine (3TC) に耐性を示す HBV にも有効性を示すことなどから、現在では抗 HBV 薬として用いられている。その代わり、PMEA より後に発見された PMPA (tenofovir, 図 5) は、adefovir と同様に抗 HBV 効果も有しているが、これは抗 HIV-1 薬として認可され、最近我が国でも臨床使用が可能となった⁴²⁾。

おわりに

今回、私は「抗ウイルス薬の現状と将来」という本特集の中で、その総論としての「抗ウイルス薬研究がこれまで歩んできた道」について、概説させて頂いた。現在の状況と将来の展望に関しては、本稿に引き続き、各分野の専門家の方々が執筆されているので、それをご覧頂きたい。本稿では特に各分野で最初になされた年代と発見者を出来るかぎり詳細に調べたつもりではあるが、なにぶん浅学故に誤って認識している部分もあるかと思われる。お気づきの点は遠慮なくご指摘頂きたい。抗ウイルス薬の研究は歴史が浅いと思いながら、執筆を始めたが、調べて行くうちに、既に 50 年余の歴史があることが分かった。言い換えれば、ウイルス学の歴史とともに抗ウイルス薬の歴史が存在することが、改めて認識される結果となった。今後、SARS コロナウイルスやウエストナイルウイルスなど、新しいウイルス感染症から人類を守るためには、ワクチンの開発に加えて、抗ウイルス薬開発の努力を引き続き続けて行くべきであると思われる。

文 献

- 1) Hamre D, Brownlee KA, Donovan R.: Studies on the chemotherapy of vaccinia virus. II. The activity of some thiosemicarbazones. *J Immunol* 67: 305-312, 1951.
- 2) Iwasaki K, Nishimura T, Igarashi Y, Nagaki D.: Studies on the chemotherapy of influenza virus. I. Effect of thiosemicarbazones on influenza and Newcastle disease virus multiplication. *Kitasato Arch. Exp Med* 28: 31-44, 1955.
- 3) De Clercq E.: Vaccinia virus inhibitors as a paradigm for the chemotherapy of pox infections. *Clin. Microbiol Rev* 14: 382-397, 2001.
- 4) Isaacs A, Lindenmann J.: Virus interference. I. The interferon. By A. Isaacs and J. Lindenmann, 1957. *J Interferon Res* 7: 429-438, 1987.
- 5) Prusoff WH.: Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analogue of thymidine. *Biochem Biophys Acta* 32: 295-296, 1959.
- 6) Kaufman HE.: Clinical cure of herpes simplex keratitis by 5'-iodo-2'-deoxyuridine. *Proc Soc Exp Biol Med* 109: 251-252, 1962.
- 7) Kaufman HE, Martola E, Dohlman C.: Use of 5'-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 68: 235-239, 1962.
- 8) Kaufman HE, Heidelberger C.: Therapeutic antiviral action of 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine in herpes simplex keratitis. *Science* 145: 585-586, 1964.
- 9) Davies WL, Grunert RR, Haff RF, McGahen JW, Neumayer EM, Paulshock M, Watts JC, Wood TR, Hermann EC, Hoffmann CE.: Antiviral activity of 1-adamantanamine (amantadine). *Science* 144: 862-863, 1964.
- 10) Privat de Garilhe M, De Rudder J.: Effet de deux nucléosides de l'arabinose sur la multiplication des virus de l'herpès et de la vaccine en culture cellulaire. *C R Acad Sci* 259: 2725-2728, 1964.
- 11) Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH.: The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 4: 3021-3024, 1985.
- 12) Ch'ien LT, Whitley RJ, Nahmias AJ, Lewin EB, Linne-mann CC.: Jr, Frenkel L.D, Bellanti J.A., Buchanan R.A., Alford D.A. Jr. Antiviral chemotherapy and neonatal herpes simplex virus infection : a pilot study - experience with adenine arabinoside (ARA-A). *Pediatrics* 55: 678-685, 1975.
- 13) Whitley RJ, Ch'ien LT, Dolin R, Galasso GJ, Alford CA Jr.: Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. NIAID collaborative antiviral study. *N Engl J Med* 294: 1193-1199, 1976.
- 14) Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R, Galasso GJ, Ch'ien LT, Alford CA.: Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases collaborative antiviral study. *N Engl J Med* 297: 289-294, 1977.
- 15) Sidwell RW, Huffman JH, Khare GP, Allen LB, Witkowski JT, Robins RK.: Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science* 177: 705-706, 1972.
- 16) Gilbert BE, Knight V.: Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob. Agents Chemother* 30: 201-205, 1986.
- 17) Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk G S, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J.: Randomised trial of interferon α 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon α 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 352: 1426-1432, 1998.
- 18) McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK., Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK.: Interferon α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998.

- 19) Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ.: Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 74: 5716-5720, 1977.
- 20) Fyfe JA, Keller PM, Furman PA, Miller RL, Elion GB.: Thymidine kinase from herpes simplex virus phosphorylates the new antiviral compound, 9- (2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *J Biol Chem*, 253: 8721-8727, 1978.
- 21) Smee DF, Martin JC, Verheyden JP, Matthews TR.: Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9- (1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. *Antimicrob Agents Chemother*. 23: 676-82, 1983.
- 22) Shigeta S, Yokota T, Iwabuchi T, Baba M, Konno K, Ogata M, De Clercq E.: Comparative efficacy of anti-herpes drugs against various strains of varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 147: 576-584, 1983.
- 23) Hiraoka A, Masaoka T, Nagai K, Horiuchi A, Kanamaru A, Niimura M, Hamada T, Takahashi M.: Clinical effect of BV-araU on varicella-zoster virus infection in immunocompromised patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 27: 361-367, 1991.
- 24) Ogura K, Nishiyama T, Takubo H, Kato A, Okuda H, Arakawa K, Fukushima M, Nagayama S, Kawaguchi Y, Watabe T.: Suicidal inactivation of human dihydropyrimidine dehydrogenase by (E) -5- (2-bromovinyl) uracil derived from the antiviral, sorivudine. *Cancer Lett*. 122: 107-113 (1998).
- 25) Mitsuya H, Weinhold KJ, Furman PA, St Clair MH, Lehrman SN, Gallo RC, Bolognesi D, Barry DW, Broder S.: 3'-Azido-3'-deoxythymidine (BW A509U) : an antiviral agent that inhibits the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 7096-7100, 1985.
- 26) Mitsuya H, Broder S.: Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 1911-1915, 1986.
- 27) Wlodawer A, Miller M, Jaskolski M, Sathyanarayana B K, Baldwin E, Weber IT, Selk LM, Clawson L, Schneider J, Kent SB.: Conserved folding in retroviral proteases : crystal structure of a synthetic HIV-1 protease. *Science* 245: 616-21, 1989.
- 28) Lapatto R, Blundell T, Hemmings A, Overington J, Wilderspin A, Wood S, Merson JR, Whittle PJ, Danley DE, Geoghegan KF, Hawrylik SJ, Lee SE, Scheld KG, Hobart PM.: X-ray analysis of HIV-1 proteinase at 2.7 Å resolution confirms structural homology among retroviral enzymes. *Nature* 342: 299-302, 1989.
- 29) Roberts NA, Martin JA, Kinchington D, Broadhurst AV, Craig JC, Duncan IB, Galpin SA, Handa BK, Kay J, Kröhn A, Lambert RW, Merrett JH, Mills JS, Parkers KEB, Redshaw S, Ritchie AJ, Taylor DL, Thomas GJ, Machin PJ.: Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science* 248: 358-361, 1990.
- 30) Pauwels R, Balzarini J, Baba M, Snoeck R, Schols D, Herdewijn P, Desmyter J, De Clercq E.: Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds. *J. Virol. Methods* 20: 309-321, 1988.
- 31) Baba M, Tanaka H, De Clercq E, Pauwels R, Balzarini J, Schols D, Nakashima H, Perno CF, Walker RT, Miyasaka T.: Highly specific inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by a novel 6-substituted acyclouridine derivative. *Biochem Biophys Res Commun* 165: 1375-1381, 1989.
- 32) Pauwels R, Andries K, Desmyter J, Schols D, Kukla M J, Breslin HJ, Raeymaeckers A, Van Gelder J, Woestenborghs R, Heykants J, Schellekens K, Janssen M A C, De Clercq E, Janssen P A J.: Potent and selective inhibition of HIV-1 replication in vitro by a novel series of TIBO derivatives. *Nature* 343: 470-474, 1990.
- 33) Esnouf R, Ren J, Ross C, Jones Y, Stammers D, Stuart D.: Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nat Struct Biol* 2: 303-308, 1995.
- 34) Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, Grozinger K, Skoog M, Wu JC, Shih CK., Eckner K, Hattox S, Adams J, Rosenthal AS, Faanes R, Eckner RJ, Koup RA, Sullivan JL.: Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 250: 1411-1413, 1990.
- 35) Kilby JM, Hopkins S, Venetta TM, DiMassimo B, Cloud GA, Lee JY, Alldredge L, Hunter E, Lambert D, Bolognesi D, Matthews T, Johnson MR, Nowak MA, Shaw GM, Saag MS.: Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat Med* 4: 1302-1307, 1998.
- 36) Baba M, Nishimura O, Kanzaki N, Okamoto M, Sawada H, Iizawa Y, Shiraishi M, Aramaki Y, Okonogi K, Ogawa Y, Meguro K, Fujino M.: A small-molecule, nonpeptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5698-5703, 1999.
- 37) von Itzstein M, Wu WY, Kok GB Pegg MS, Dyason JC, Jin B, Van Phan T, Smythe ML, White HF, Oliver SW, Colman PM, Varghese JN, Ryan DM, Woods JM, Bethell RC, Hotham VJ, Cameron JM, Penn CR.: Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 363: 418-423, 1993.
- 38) Li W, Escarpe PA, Eisenberg EJ, Cundy KC, Sweet C, Jakeman KJ, Merson J, Lew W, Williams M, Zhang L, Kim CU, Bischofberger N, Chen MS, Mendel DB.: Identification of GS 4104 as an orally bioavailable prodrug of the influenza virus neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 647-653, 1998.
- 39) De Clercq E, Holy A, Rosenberg I, Sakuma T, Balzarini J, Maudgal PC.: A novel selective broad-spectrum anti-DNA virus agent. *Nature* 323: 464-467, 1986.
- 40) Whitley RJ.: Smallpox: a potential agent of bioterrorism. *Antiviral Res* 57: 7-12, 2003.
- 41) Pauwels R, Balzarini J, Schols D, Baba M, Desmyter J, Rosenberg I, Holy A, De Clercq E.: Phosphonyl-

methoxyethyl purine derivatives, a new class of anti-human immunodeficiency virus agents. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1025-1030, 1988.

- 42) Balzarini J, Aquaro S, Perno CF, Witvrouw M, Holy A, De Clercq E.: Activity of the (R)-enantiomers of 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)-adenine and 9-(2-phos-

phonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine against human immunodeficiency virus in different human cell systems. *Biochem Biophys Res Commun* 219: 337-341, 1996

Advances in antiviral chemotherapy

Masanori Baba

Division of Antiviral Chemotherapy, Center for Chronic Viral Diseases,
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Kagoshima University
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544, Japan
E-mail: baba@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

Establishment of selective antiviral chemotherapy has achieved dramatic improvement of the prognosis of several viral infections. It has been considered for a long time that, unlike bacterial infections, viral diseases cannot be successfully treated with chemotherapeutic agents, since viral replication mostly depends on the host-cellular machinery. In fact, some compounds were reported to inhibit viral replication even in the 1950s and 1960s, yet they were also quite toxic to the host cells. The first antiviral compound that strongly inhibits viral replication without affecting the uninfected cells is the anti-herpes agent acyclovir (ACV), which was discovered in the 1970s. Furthermore, in the 1980s, the world-wide epidemic of AIDS caused by human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection has dramatically accelerated the development of new antiviral agents. At present, most of the effective antivirals are targeted at virus-specific enzymes, such as ACV for herpes virus thymidine kinase, zidovudine for HIV-1 reverse transcriptase, squinavir for HIV-1 protease, and oseltamivir for neuraminidase of influenza virus. These agents can be administered systemically without serious side effects. However, several drawbacks, including delayed toxicity and drug-resistance, are associated with long-term treatment with several antiviral agents mostly in highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection. Thus, it seems still mandatory to continue the search for more effective and less toxic compounds against various viral infections.

