

学会印象記

日米エイズ会議印象記（ちゅらうみの沖縄から）

田 中 勇 悅

琉球大学大学院医学研究科（医学部地域環境医学講座）免疫学分野教授

I. はじめに

平成15年3月6日より3日間の日程で、沖縄県宜野湾（ぎのわん）市の沖縄コンベンションセンターにおいて、日米医学協力研究会エイズ専門部会・第15回日米合同会議が開催されました。日本から約50名、米国から15名の参加がありました。今回の会長は、東大の木村哲教授、現地スタッフは私ども琉球大学医学部免疫学のメンバー8名でした。Why Okinawa？という疑問ですが、昨年3月シアトルでの会議が季節外れの雪の降る寒い天候の中で行われたためなのか、今回はこの時期花咲く亜熱帯の沖縄が最適地として選定されたようです。海の向こうからお客様が訪ねてくることが沖縄に住む私達にとっては大変嬉しいことであり、喜んで現地担当をひきうけました。会議ではハイビスカスの花よりも赤く熱いアカデミックな雰囲気が感じられました。それはここ沖縄が日本と米国の参加者双方にとっても、海を越えてやってきた異文化の小島だったからでしょうか。初日はあちこちで一年ぶりの再会にハグし合って喜ぶ姿が見られ、アメリカ・日本のハーフ＆ハーフ会議がスタートしました。お天気は皆の期待に反して小雨・曇り空で、ちょっと肌寒く感じました。でも、この沖縄らしくない天気のおかげで、参加者が会議に集中でき、そしてエスケープするツワモノがいなかつたねと嬉しいジョークをもらいました。

私たち現地スタッフは前夜、モダンなデザインの沖縄コンベンションセンターで会議室の設営、液晶プロジェクターやマイクの準備をすませました。台風の心配はなかったのですが、パソコン発表の会議のお手伝いは初めてであり、様々なメディアファイルへ対応、故障と停電への心配があり小心翼になって迎えた会議の朝でした。昨年の暮れ、この会議の参加印象記の執筆を松田エイズ学会誌編集委員長から依頼されました。何とかなるだろうとOK返事を出しましたが、今になって反省しております。なぜならこの小心翼者は、裏方としての心配が3日間絶えることなく、ハイレベルな発表の中身よりも映し出されるプロジェクターの写りは奇麗か、マイクの調子はどうか、ブレーク時のコーヒーの香りと味は丈夫か、などと会議内容とは別の気を使う方が主だったからです。

さて、木村先生の企画書によると、この専門部会は日米両国が協力して医学の発展のために貢献するという目的に

そって1988年にスタートし、隔年に日本、米国で開催されてきました。一昨年13回熊本、昨年14回シアトル、今回沖縄、来年は米国ナッシュビルでの開催です。本年度の合同会議テーマは、以下の5項目でした。

- ① 疫学
- ② 宿主とウイルスの生物学的変異と多様性と感染メカニズム
- ③ 免疫応答とワクチン開発
- ④ 薬剤耐性と新治療へのアプローチ
- ⑤ HTLV-I 関連

II. 会議の発表内容

3月6日午前8時45分、日本側ホスト代表の木村先生の挨拶、アメリカ側代表のVermund先生の挨拶で会議が始まりました（写真1）。本来なら筆者が会議内容を全て理解して、重点がおかれたテーマや新たな発見、これから合同会議の方向性を要領よくまとめるのが責務でしょうが、発表の多様性と私の非力のためなかなかうまくできません。主眼はエイズの予防と治療へのアプローチにおかれていましたが、ここでは発表討論された全演題の概要についてアブストラクトと田中のノートを参考にしてまとめます。

（第1セッション） 疫学とオーバービュー

1-1 Kamakuraらは、現在の世界のHIV-1/AIDS疫学を概要し、AIDS抑制へ問題点と展望を解説した。



写真1 会議の始まり（Vermund・木村先生）

(第2セッション) 宿主とウイルスの生物学的変異と多様性と感染メカニズム

2-1 Shioda らは, cofactor CCR2 遺伝子の多様性と HIV-1 感受性について述べた。アジアに多い 64 番アミノ酸の Val から Ile への置換が, AIDS 進行と HIV-1 の感染頻度を低くすることを証明した。

2-2 Veazey らは, SIV-マカクの実験系において, 腸や生殖器の粘膜組織の CD4+ メモリータイプ Th 細胞が CCR5 を発現することから, HIV 初感染の標的細胞群であり, それらの枯渇が感染初期における多様な病態と関連することを示した。

2-3 Ling らは, X4 HIV-1 の V3 領域のループ構造をもつペプチドを用いて, N 末領域が受容体と立体的に結合することを示した。

2-4 Usami らは, 抗 gp41 単クローン抗体による H9/IIIB 細胞の染色法を用いて, 細胞とウイルスが融合した後 gp41 と gp120 はラフト上に共存する可能性を示した。

2-5 Haigwood らは, ブタオ猿で分娩時の SHIV 感染に関与するウイルス側と宿主免疫側因子を研究した。子供への移行中和抗体タイマーは, 母親の 1/10 であり, 5 頭中 2 頭が子宮内感染, 1 頭が産道または母乳感染した。子供への感染成立は母体のウイルス量だけでは説明できないことを示した。

2-6 Okamoto らは, tat で発現誘導あるいは抑制される細胞遺伝子のトランスクリプトーム解析について報告した。誘導される遺伝子の中で, 酸化ストレスによる DNA ダメージを修復する酵素の遺伝子である OGG1 に着目し, tat が引き起こす酸化ストレスとそれによる HIV-1 感染細胞の機能不全について言及した。

2-7 Miyake らは, HIV-1 の粘膜感染モデルサルで SHIV の直腸感染初期におけるウイルスと免疫の動態を解析した。感染後 3 日でウイルスは腸管とリンパ組織に広がり, その後リンパ組織で急激に増殖し CD4+T 細胞を枯渇させるが, 27 日目には全ての組織で感染性ウイルス量が激減したことから免疫機構の関与を示した。

2-8 Takahashi(感染研) らは, HIV-1 ピリオン中の genomic RNA の断裂と topoisomerase I の修復について発表した。

2-9 Kozyre らは, SHIV-89.6P 親株に由来する強毒株および弱毒株 SHIV 分子クロンを比較し, サルに順化した強毒株は弱毒株と比べて gp41 の 2 カ所にアミノ酸変異があり, それにより in vitro の PBMC での増殖性や抗体誘導性, および in vivo での病原性が強くなることを示した。

2-10 Murakami らは, ヒト化抗 HIV-1gp120 抗体 (KD-247) の治療応用のため, 種々の感染者個体中の HIV-1 株にこの抗体が反応するかどうか, 患者由来の HIV-1 RNA から推定した V3 チップのアミノ酸配列の合成ペプチドと

抗体との反応を測定する系を開発した。

2-11 Agdamag らは, HIV 感染/AIDS の頻度が低いフィリピンにおいて, 海外への出稼ぎや国際旅行者の多い Cebu 市の HIV, HCV, HBV の感染状況を調べ, HIV 感染者はゼロであったが, HCV 感染者が IDU に特に多かった (69%) ことを示した。

(第3セッション) 免疫応答とワクチン開発

3-1 Mathieson は, 現在のワクチン開発の現状とその臨床応用について概要を紹介した。

3-2 Tanaka らは, 樹状細胞と不活化 HIV-1 を用いる免疫が, hu-PBL-SCID マウスを R5 HIV-1 感染から防御することを示し, 防御因子が新規サイトカイン様であり, HIV-1 に応答するヒト CD4+T 細胞由来であることを示した。

3-3 Haigwood らは, クレイド B の保存配列を持つ HIV-1 env DNA ワクチン (gp160 と gp140) について, 中和抗体誘導能をウサギで検討した。Gene gun で投与したウサギには, gp160 と gp140 に対して 5 回目の接種後には種々のクレイド B 株に対する 50% 中和抗体価は, 1:8 ないし 1:16 であり, 広い領域の中和抗体を誘導する手法として期待された。

3-4 Kiyono らは, エイズワクチンの新たな粘膜アジュバント候補として, HVJ リポソームの効果を見た。gp160 組込みリポソームを経鼻接種したマウスには, 血清 HIV-1 中和 IgG と全身の粘膜組織からの IgA 分泌が見られ, かつ Th1, Th2 応答, および CD8+CTL が誘導されることを示した。

3-5 Haigwood らは, 種々のワクチン候補の中で, 初回免疫とブースター免疫の種々の組み合わせの中でどれが SHIV86.6P の赤毛サル感染・発症予防に効果的であるかを比較した。6 種の DNA ワクチン, gag-pol/env160 ワクシニア, AT-2 処理不活化 SHIV + alum + CpGoligo の免疫原の組み合わせの中では, DNA ワクチンとワクシニアがどちらの免疫順序でも, 抗体産生, Th 誘導および SHIV 感染後の CD4+T 細胞枯渇防止に効果的であった。

3-6 Matsushita らは, HAART 療法で HIV-1 量の抑制に成功している患者での HIV-1 抗体免疫と Th 免疫を調べ, 症例数は少ないながらも自家 HIV-1 に対して中和抗体が上昇している患者では HIV-1 に対する Th1 タイプの免疫応答も増強されていることを報告した。

3-7 Rompay らは, SIV 組換え弱毒 pox ウィルスのサル新生児への接種効果を調べた。ワクシニアとカナリーポックスペクターに組み込んだ SIV の gag/pol/env ワクチンを出生後 2 ないし 3 回, 0~3 週目に投与し, SIVmac251 を母乳感染モデルとして経口感染させたところ, 非免疫サルは 14/17 が感染したが, 免疫サルでは 11/17 だけが感染した。

この感染防御には SIV 特異的中和抗体と Th の関与は見られず innate 免疫の関与を示した。

3-8 Nakasone らは、BCG-gag とワクシニア gag 組換えワクチンの prime-booster 免疫効果をカニクリザル・SHIV 感染モデルで検討し、この免疫スケジュールが経粘膜感染させた強毒株 SHIV-C2/1KS661c の血中ウイルス量の低減化 (1/100) と CD4+T 細胞の枯渇阻止に働くことを明らかにした。

3-9 Honda らは、タイと日本との 5 年間の共同プロジェクトである “preclinical development of HIV-1 clade E vaccine with equal partnership” の成果を発表し、特に BCG-gag と rDIs-gag の安全性、安定性、非病原性、免疫原性等を強調した。

3-10 Franchini らは、複数 HIV-1 遺伝子ワクチンや組換えワクシニアの免疫効果をサルを用いた SIVmac251 感染系で検討し、gag-pol-env 構成蛋白発現ワクチン、rev-tat-nef 調節蛋白発現ワクチンの中で、これら全てで免疫した方がバイレミアの封じ込めにおいて最も有効であることを示した。rev は T 細胞応答抑制、tat は class II 抑制、nef は class I, CD4, CD28 発現抑制機能があり、rev-tat-nef 調節蛋白発現ワクチンは免疫増強よりも免疫抑制的に働くと考えられたが、意外にも相乘的に働くことを証明した。

3-11 Carr らは、世界の各地域で蔓延している HIV-1 のサブタイプを比較した。A 型はケニア、西および東アフリカとソ連で；B 型は北および南アメリカ、オーストラリアと日本で；D 型は B 型に近くウガンダのみで；C 型はエチオピア、南アフリカとインドで蔓延していること、AE 型は東南アジアで、AG 型は西および中央アフリカで蔓延している。特にカメリーンでは AG 型が半分であるが、他の半分は最も複合性の高いウイルスによる感染であり、HIV-1 ワクチンの評価にはカメリーンがもっとも適している国であることを示した。

3-12 Yanagihara らは、ベトナムにおける AE サブタイプの分子進化を検討し、ミャンマーやラオスからの HIV-1 キャリア IDU の旅行により北ベトナムと南中国への HIV-1 感染がもたらされたであろうと結論した。

3-13 Takebe らは、中国において、BC 型 HIV-1 サブタイプ CRF07 (8.8%) と CRF08 (82.5%) の他に、双方の組換え HIV-1 の存在 (8.8%) を同定し、今後の対応ワクチン作製への情報を提供した。

3-14 McMurry らは、HIV-1 cross-clade ワクチン作製戦略としてワクチンの根幹となるべきウイルス蛋白領域のアミノ酸配列を推定し、既知 T 細胞免疫との反応性を検討した。多種 clade の中で保存されて、かつ広域の MHC class I および class II 抗原との結合能を有するペプチド群がコンピューターアルゴリズムを用いて推定・作製され、感染

者の T 細胞との反応性を確認すると、env, pol, gag, nef, vif, vpr, vpu の中で gag と env が最も広域の MHC 拘束性 T 細胞で認識された。この手法の確立により T 細胞ワクチン開発への可能性を示した。

3-15 Takahashi (日医大) らは、HIV-1 の母乳感染を解明するため、母乳中のマクロファージの性状を解析し、それらが刺激なしに GM-CSF を産生し、IL-4 の添加により DC へと分化し DC-SIGN を高レベルに発現することを見つけ、乳房炎が母乳感染のリスクファクターであることを示した。

3-16 Vermund らは、ザンビアでの HIV-1 予防プログラムにおいて、nevirapine (NVP) の分娩時の母体への一回の投与が、分娩 1 時間以内では新生児への HIV-1 感染に防御的に働くことを示した。

(第 4 セッション) 薬剤耐性と新治療へのアプローチ

4-1 Oka らは、nelfinavir (NFV) 耐性株である CL-4 株が、PBMC や細胞株において低濃度の NFV に対しては増殖依存性を示すこと、それは gag MA p17 蛋白の変異であることを突き止めて報告した。

4-2 Sugiura は、protease 阻害剤耐性の HIV-1 が獲得する gag cleavage site mutation は、ウイルス自体の増殖能の低下を招き、その回復には他の gag の領域の変異が必要であることを示した。

4-3 Yusa らは、R5 HIV-1 の細胞侵入阻止剤である co-receptor inhibitor に耐性をもつウイルスの in vitro 分離方法について紹介した。R5 HIV-1 の V3 ループに多様なアミノ酸変異をもつ HIV-1 DNA library を作製し、導入 PM1-CCR5 細胞の薬剤存在下での培養により TAK779 耐性株の分離を試みた。耐性株は親株よりも 15 倍濃い TAK779 でも増殖した。

4-4 Baba らは、新 CCR5 アンタゴニストであり経口投与可能な TAK-220 の性状について紹介した。この薬剤は MIP-1 alpha と RANTES の結合を抑制したが MIP-1 beta は抑制せず、PBMC における JR-FL の増殖を EC50 が 6 nM で抑制した。薬剤耐性株にも効果的であり、血清蛋白との結合はないことから次期 HIV-1 drug 候補として有望視された。

4-5 Maeda らは、新規 CCR5 antagonist である AK602 が ECL-2B サイトに長時間 (9 時間) 結合し、多剤耐性 CCR5 HIV-1 株の感染を in vitro および hu-PBL-SCID マウスで抑制することを示した。AK602 は抗 HIV-1 活性を示す濃度においては、低い CCR5 antagonist 活性であることから免疫応答への影響が少ない抗 HIV-1 剤として期待される。

4-6 Weiss らは、gp41 仲介 HIV-1 と細胞の融合時におけ

る gp41 構造が prehairpin そして six-helix bundle 状態を表現するコンストラクトを作製し、それぞれの gp41 抗体中和感受性とウサギ免疫時の中和抗体誘導性を持つことを証明した。gp41 は変異が少なく保存領域を持つので薬剤とワクチンの標的と成る可能性を示した。

(第5セッション) HTLV-I 関連

5-1 Miwa らは、ネコ細胞 c77 から產生された感染性 HTLV-I 粒子のノイラミニダーゼ処理によって Env gp46 分子のシアル酸が消化され、ヒト細胞株への感染性が 10 倍増加することを示し、HTLV-I 感染における他の微生物（ノイラミニダーゼを持つ）との重感染の臨床的意義を示した。

5-2 Gottuzo は、南アメリカにおける HTLV-I 感染の疫学について昨今の研究成果を概説した。現地住民の他にも日本からの移民の中で特に沖縄と九州出身の 1 世と 2 世にも HTLV-I 感染がより高い頻度で認められること、HAM/TSP と ATL の発症率も低くないことを紹介した。

5-3 Okamoto(鹿児島大)らは、HTLV-I 感染に伴う HAM/TSP の研究モデルとして、神経芽細胞株である SK-N-SH 細胞と HTLV-I 產生細胞である MT-2 細胞との混合培養による神経細胞死を指標とする in vitro の実験系を発表した。神経細胞死は、Env gp46 発現細胞と混合培養でも誘導され、gp46 の HAM/TSP 発症への関与が示唆された。

5-4 Franchini らは、HTLV-I pX 非構造蛋白である p30 が、tax/rex のスプライシング接合点に結合することにより HTLV-I の複製を阻害することを示し、HTLV-I の潜伏感染へ関与の可能性を示した。

5-5 Yamamoto らは、より免疫能を低下させた新たな SCID マウス (NOD-SCID/common gamma null : NOG) を使い、HTLV-I 感染細胞による腫瘍形成が起きる動物モデルを樹立し、さらに NF-kappa B 阻害剤 (Bay 11-7082) により有意に阻害されることを示した。

III. 現地であれやこれや

会議での発表時間は、討論を合わせて 20 分の配分でしたが、一演題あたり 25 分で進んだため時間の遅れがでました。日本人は 15 分程度でやめて、米国人にもっと時間をと、時間調整に協力いただいたのは岡本先生でした。短縮された coffee break にはエスプレッソの他にもゴーヤー茶、ウコン茶や沖縄のミネラルウォーター、沖縄のお菓子ちんすこうなどが並びました。

会議初日は午後 2 時半で発表を終了し、みなで首里城へ小旅行をしました。首里とはキャピタルという意味です。お城は海を見渡せる丘の上に築かれました。戦中、アメリカの艦砲射撃で完全に破壊されましたが、近年見事に復元

されました。守礼門から（写真 2）歩いて正殿まで石段を登りましたが、これが快適なエクササイズになりました。石造り城壁（写真 3）と頂上の真っ赤な御殿が、参加者に沖縄の異国文化を感じさせたようでした。小雨の上がった正殿前では、修学旅行の女子高校生達が歓声をあげる中で集合写真をパチリ（写真 4）。城内を散策見学し、夕方にはそこから道を下った場所にある沖縄都ホテルで歓迎パーティが開催されました。予めホテルの料理長には和洋琉の特別バンケット（飲み放題）を最低料金でお願いしてきました。料理は、沖縄名物のラフティ、ミミガー、沖縄そば（そば）、パパイアの炒め物、ゴーヤー（にがうり）のにぎり寿司、近海のマグロや白身のタマンの刺し身などなど、飲み物はオリオンビールや島酒（古酒あわもり）で和気あいあいに楽しくパーティが進みました。特別ショーアンは、私が沖縄で師範を務める鉢道の演武と、プロチームに



写真 2 守礼門前で (Mathieson・木村先生と著者夫妻)



写真 3 勧会門前で (Franchini 先生ら)



写真 4 正殿前で（雨上がりの清々しさの中で）

による沖縄の盆踊り（エイサー）の演舞でした。フィナーレにはカチャーシー（阿波踊りの沖縄版）を用意しました。酔っても酔わなくても沖縄の人なら誰でも参加する（うかれ）踊りがカチャーシーです。初めは観客サイドにまわっていた紳士淑女の参加者達でしたが、まずは私、その次は笑顔で松下先生が踊りに加わると、間も無くほぼ全員が踊りの輪に参加。終いには壇上に登り踊る米国人、太鼓を担ぎ歌に合わせてドンドンと打ち鳴らす邦人（畠中先生、山本先生）らが決定的なフレンドシップ感覚を一同に浸透してくれました（写真5）。これには、沖縄のエイサーメンバーの青少年達も大喜びでした。沖縄に来たらこうでないといけませんね。そして午後10時、笑顔だけを残して宴会がお開きになりました。

翌朝は、午前9時からの会議でした。昨夜のフィーバーもなんのその、ほぼ全員の参加でした。朝に感じたことは、会議の雰囲気が前日のやや戦闘的なものから友好的なものにガラッと変わったことでした。この日は午後6時半までびっかりのスケジュールでした。しかし、会議終了後は那覇市の歓楽街にタクシーを飛ばすグループ、コンベンションセンター近くの居酒屋でゆんたく（おしゃべり）するグループありで、アクティブな会議参加メンバーのフィーバーをよそに沖縄の夜は静かにふけてゆきました。ちなみに、田中らは、本田先生のお誘いで、山本、森、清野、Vermund, Mathieson先生らと沖縄料理屋で古酒を片手にHIV-1ワクチン開発についてお話を伺う機会に恵まれました。

最終日は、新規抗HIV-1薬剤の発表が日本側からあり、熱い討論が展開されました。引き続き、HTLV-Iのセッションでは、山本先生のSCIDマウスを使ったHTLV-I腫瘍モデルに関する発表内容が高いレベルであった事はさておき、最後の謝辞がミッキーとミニーら研究に協力してくれ



写真 5 カチャーシー（クライマックス？ この喜びをもう一度！）



写真 6 現地スタッフ(田中グループ、お疲れさまでした)

れた（？）齧歯類に対するもので、これが皆の大爆笑を誘いました。まさに、いちゃればちょうどえ（出会ったらもう兄弟の仲）という格言のある沖縄で開かれた会議にふさわしいフィナーレでした。会場での最後の集合写真では、みな肌と肌を寄せ合っています。今後、このメンバーで討論だけでなくより建設的に共同研究を展開できるなら、すばらしい成果が期待できるだろうなあと思いつながらのよならでした。次回のナッシュビル会議では、荒馬ダンス（？）など新たなアトラクションがあるやもしれません。一年後、日米の研究者の不撓不屈の努力による研究成果とともにアフターサンセットを楽しみしております。会議出席の皆さん、現地スタッフ（写真6）、ともどもお疲れさまでした。