

## 学会印象記

## 第17回日本エイズ学会印象記（基礎の立場から）

山本直樹

Naoki YAMAMOTO

東京医科歯科大学ウイルス制御学

アジアと日本を取り巻く HIV/エイズの状況は現在、重大な岐路に立っており、今後のエイズ問題においてアジアを抜きにした議論は成り立たない。そのような中、わが国の HIV/エイズ研究の中心となる第17回日本エイズ学会が京都大学の木原教授を会長として2003年11月27-29日に神戸国際会議場で開催された。テーマは「アジア太平洋地域のエイズ問題と予防・医学のフロンティア」ということで、われわれ研究者がこのようなアジアのエイズの状況が持つ意味の重大さに対する認識をシェアするとともに国際的にどのように関わっていくのか、またはいけるのかを考える場として本学会が位置づけられた。会議のなかで印象に残った点や話題を基礎医学の立場から取り上げてみたい。

特別講演では臨床分野から McGill 大学の Mark Weinberg が、また免疫学分野からは Lausanne 大学の Giuseppe Pantaleo が招待され講演を行った。

Pantaleo は、HIV-1 感染の免疫制御という題で講演を行った。一般に HIV-1 および CMV に特異的な CD4 T 細胞媒介性の抗ウイルス免疫は、血液とリンパ節中の抗原特異的的刺激による細胞からの IL-2 および IFN ガンマ産生能で評価されている。抗レトロウイルス療法 (ART) を受けていない急性期症状のある患者、nonprogressive disease 状態の患者、それに HIV 陰性患者の3群で研究を行った。その結果、IL-2 および IFN ガンマを分泌する能力に基づいて、CD4 T 細胞を3つの機能的に別々のポピュレーションに区別した。それらは IL-2 を分泌する細胞群；IFN ガンマを分泌する群；そして IL-2/IFN ガンマを分泌する細胞群であった。CMV 特異的 CD4 T 細胞は、3つの患者群のいずれにも同じ程度に3つの機能的細胞群は見られた。しかしながら nonprogressive disease 状態の患者では、HIV-1 特異的 CD4 T 細胞の70%にも及ぶ IFN ガンマ分泌細胞群への skewing (歪み) が観察された。一方、IL-2 および IL-2/IFN ガンマ産生細胞はほとんど見られなかった。IL-2 と IL-2/IFN ガンマ産生細胞の HIV-1 特異的 CD4 T 細胞のレベルは、ウイルス血症のレベルと逆相関が見られた。興味のあることは、ART を継続している患者では、この HIV-1 特異的 CD4 T 細胞の skewing が改善されたが、IL-2

分泌細胞のそれは部分的にとどまったことである。これらの結果から、彼は別の機能を有するウイルス特異的 CD4 T 細胞のプールの構成がウイルスのコントロールにとって重要であることを示した。さらに感染により、メモリー細胞がなくなる前に ART を考える必要があること、一方、まさにその理由から治療的ワクチンについては非常にペシミスティックであったのが印象に残った。Weinberg は抗 HIV 療法の最新の進歩と課題というタイトルで、薬剤耐性 HIV の世界中への蔓延という疫学的側面、サブタイプの違いによる薬剤耐性ウイルスの問題などについて述べた。

一般演題の中にも、興味深い発表があったので以下それについて述べたい。

ウイルスの感染や増殖、さらにその病原性や宿主の免疫応答などの研究において、小動物モデルの確立はエイズ研究において待望久しい。小糸らはその候補として American ミンクとフェレットの可能性を検討した。そしてこれらの動物由来の primary cell と細胞株では Tat が HIV LTR からの trans-activation をサポートすることを見出した。また、ヒト cyclin T1 が Tat との相互作用にとって重要であるとされている 261 番目のシステイン残基は、ミンクのホモログで保存されていた。さらにこれらの細胞では Rev の機能も問題がなく見られるようであった。ミンク由来の splenocytes、繊維芽細胞および細胞株 Mv. 1. Lu では、VSV-G-pseudotyped HIV-1 による感染もヒト細胞と同程度に起こることが示された。ヒト CD4 および CCR5 レセプターを発現させた Mv. 1. Lu 細胞はヒト細胞にはやや劣るものの、HIV-1 感染をサポートした。このことは、ウイルス・エンタリーの段階の問題さえクリアできれば HIV-1 増殖に必要な材料は細胞の中にはそろっているであろうこと、そしてこの動物細胞、さらに最も重要なこととしてこの動物でウイルスが増殖できる可能性を示した。実際のレセプター発現動物での研究結果が待たれるところである。

HIV-1 のアクセサリ蛋白である Nef がどのようにしてウイルスの感染性を上げているのかについてはそれほど明らかになっていない。これまでの研究、とくに Greene らのそれでは Nef はウイルス・エンタリーの効率を上げ

ることで感染性の上昇にかかわっているとされている。そのため飛梅らはその点の確認を行ったが、彼らの結果はこの点をサポートするものではなかった。実験では MT-4 細胞と CD4 を発現する HeLa 細胞を用い、Virus-cell fusion assay の系で野生型、Nef 欠損型 HIV-1 という両者の比較を行ったが、2 種のウイルスの間で標的細胞へのエンター効率には差が見られなかった。また sCD4 を用いた実験でも標的細胞への吸着に差が見られなかった。これらのことから彼らは Nef の作用点はエンター以後でおそらく RNP コンプレックスの細胞内移送を助けている可能性をあげている。

俣野らは、以前に、マカークで急性の病原性を示すサル免疫不全ウイルス (SHIV89.6PD) 感染に対して DNA prime/SeV boost ワクチンが、優れた防御効果を示すことを実証した。今回の発表は、慢性エイズを呈する SIVmac 239 に対し、DNA prime/SeV boost ワクチンを接種したサルで実験を行い、8 頭中 5 頭においてチャレンジウイルスの複製の抑制が見られた。さらにそのうちの 3 頭では同一のエピトープ特異的な CTL の強い誘導がみられ、一方ウイルス側では野生株は排除されて CTL エスケープウイルスのみが残っていた。今後のエイズワクチンを考える意味でも重要な情報である。

HIV-1 Vif 蛋白質は、HIV-1 ビリオンの感染において重要な役割をはたしている。Vif の機能は non-permissive cells (HIV が増殖できない細胞) において複製を阻害する CEM15/Apobec3G というシチジン・デアミナーゼ・モチーフを保有する細胞因子と競合するということがごく最近明らかにされ話題になっている。CEM15/Apobec3G は、逆転写のあとのマイナス鎖 DNA 中の dC を脱アミノ化して dU へ変えることにより、結果的にプラス鎖 DNA 中の A を G に変異させる。新藤らは、CEM15/Apobec3G 中の 2 つのシチジン・デアミナーゼ・モチーフ上に変異を導入し、DNA 編集活性と抗ウイルス活性への影響を検討した。それによると野生型のそれと比較して、E67Q と C100A のような N-ターミナル活性部位に変異を加えたものは、弱くはなるものの抗ウイルス活性を保持したのに対

し、E259Q と C291A のような C-ターミナル活性部位への点突然変異は、ほとんど完全に抗ウイルス活性を消失させた。この点は Nature (424, 94-98, 2003 ; 424, 99-103, 2003) に発表された 2 つの論文の結論とは食い違っており、興味深い。E67Q と E259Q の点変異体の DNA 編集活性は両方とも保持されるが、同じ程度まで減弱した。このことは、この分子の酵素活性が抗ウイルス活性に必須であること、しかしそのための単一の要素ではないということを示した。更に、アミノ酸の欠失変異体ではすべて二量体化ができずに抗ウイルス活性が消失した。このことは蛋白質構造全体が抗ウイルス活性に必要であることを示唆している。同じ内山グループからは CEM15/Apobec3G に関し、さらに 2 つの演題が発表された。ひとつはこの分子のマウスホモログによる抗 HIV 活性を検討したもので、マウスの CEM15 は HIV の感染性にもある程度抑制的に作用すること、ヒト CEM15 との間で 2 量体をつくることで機能的に相互作用しうることなど、もうひとつの演題では Vif はマウスレトロウイルス MLV に対して、CEM15/Apobec3G 以外の経路でその感染性を増強することが示された。3 つの演題とも CEM15/Apobec3G 活性以外に別の因子、経路が介在していることを強く示唆している。

本会議は会長がどのような研究をやっているかによって、毎年中心となるテーマやフォーカスされる分野が変わってくるのが特徴である。ある年は臨床医学であったり、翌年は基礎、次の年は社会医学といった具合に、各年の特徴を出していけるので学会としては非常にユニークである。今回は会長のご専門が社会医学ということで疫学・予防・社会系の企画が充実していた。残念ながら同時開催予定の 7th ICAAP が急に流れたせいもあったためか、7 つの会場で同時進行されたため、聞きたくても聞けない演題も多々あった。そのせいもあり、抄録集から取り上げたものや、聴講した人からの情報を基にセレクトしたため、本稿が全体を把握した印象記になったとは思えない。それどころか取り上げた演題もかなり個人的な興味に裏打ちされた偏見にみちたものにしかならなかつたことをお許しいただきたい。