

総 説

AIDS の病態形成に関する新たな視点

A New Aspect for the Pathogenesis of AIDS Establishment

高橋 秀実

Hidemi TAKAHASHI

日本医科大学微生物学免疫学教室

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

キーワード: HIV, AIDS pathogenesis, dendritic cells, innate immunity, acquired immunity

日本エイズ学会誌 6 : 91-96, 2004

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス(HIV: human immunodeficiency virus)の感染により招来される後天性免疫不全症候群(AIDS: acquired immune-deficiency syndrome)の原因は、末梢血中のCD4陽性Tリンパ球の減少に起因すると想定されている。しかしながら、ヒトに酷似したサルモデルにおいて強毒株と呼ばれるSHIV-89.6P株、あるいはSHIV-C2/1株を接種したアカゲザルの場合、CD4陽性Tリンパ球の急激な減少は認めるもののAIDSのような免疫不全状態は必ずしも認められない。さらに、HIVがこうしたCD4陽性T細胞を主たる場として増殖・複製すると想定した場合、CD4陽性Tリンパ球が著しく減少した感染末期の免疫不全個体においてHIVが制御不能なまで増殖を呈する実体を説明することはできない。また、近年その効果が注目されている強力な抗HIV療法であるHAART (highly active anti-retroviral therapy)療法により末梢血中のウイルス量が著明な減少を示すとともに、加療患者群の半数程度において末梢CD4数の回復が認められることが報告されている¹⁾が、急性期の症例を除き治療の中断によりウイルスは再び増殖を開始しCD4の減少とともに免疫不全状態が誘導される^{2,3)}ことから、残念ながらこうした治療がHIVの引き起こした病態そのものを根治に導くものとも考えられない。AIDSの病態が引き起こされる背景として以上の点を鑑みるに、HIVの攻撃対象の主体はCD4陽性Tリンパ球ではなく、他の免疫不全に関与する体内システムではないかとの視点が浮き上がってくる。

本総説ではこうした視点から、HIVの侵入門戸に棲息し

ウイルスの初期防御に関わる基本免疫系 (innate immunity) に注目し、この基本免疫系の感染に伴う破綻こそがAIDS病態を形成する本体ではないかとの立場から、HIV感染を再考しAIDS治療への新たな戦略を考えてみたい。

1. 基本免疫系と獲得免疫系

我々の感染防御システムである免疫系は、主として粘膜を介して侵入した様々な病原体を、予め表面に発現した各種のレセプター群を介して認識しその排除に関与する基本免疫システムと、侵入した病原体の個々の構造的特徴を特異的に識別しうるレセプター群を発現し、それらの再度の侵入あるいは体内拡散の制御を担う獲得免疫システムとに大別される。

a. 獲得免疫系の特性

周知の通り獲得免疫系は体液性免疫と細胞性免疫とから成り、前者の主役である「抗体」は、Bリンパ球より分化した抗体産生細胞によって産生される。この抗体、特に体内を循環するIgMならびにIgG抗体は、侵入病原体に直接結合し補体という異物溶解因子の補助のもとそれらを破壊する。またこれらIgMおよびIgGとは別に、粘膜から分泌され異物の侵入を阻止するIgA、マスト細胞からのヒスタミン放出などを介し分泌液の亢進やくしゃみなどを誘発し異物の粘膜への接着を阻止するIgE、そして初期抗体としてのIgMからより効率のよいIgGあるいはIgAなどを産生する過程で一過性に認められるIgDの、総計5種類の抗体が産生・放出されている。以上抗体群は、抗体レセプターを介し細胞外に存在する異物分子に直接結合することによって、様々な病原体の排除を担っている(図1)。

これに対し細胞性免疫の主役である胸腺(Thymus)で教育を受けたT細胞は、細胞内における異物情報をその表面に発現した情報提供分子であるMHC分子を介して認識する。このMHC分子は、細胞内で複製したウイルス遺伝子

著者連絡先: 高橋秀実 (〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
日本医科大学微生物学免疫学教室)
Fax: 03-3316-1904

2004年5月6日受付

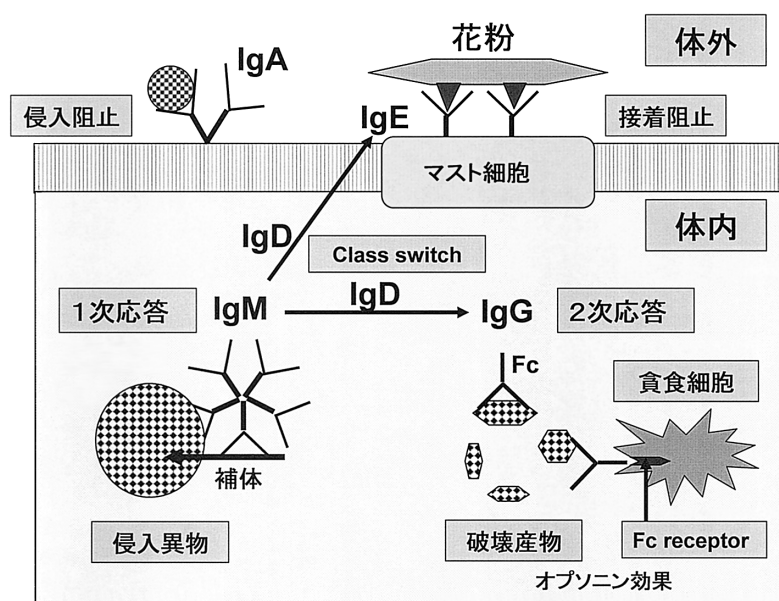


図 1 血清抗体の種類と体液性免疫

由来の蛋白情報等を提示するクラス I MHC 分子と、細胞内に取り込まれたウイルス破壊産物情報等を提示するクラス II MHC 分子に大別される。そして提示された抗原情報は、CD8 あるいは CD4 分子を有した T リンパ球により、その表面に発現した $\alpha\beta$ 型 T 細胞レセプター ($\alpha\beta$ TCR) を介して特異的に認識される。一般に、CD8 分子陽性の $\alpha\beta$ 型 T 細胞は、クラス I MHC 分子を介して提示された細胞内の異常遺伝情報産物を特異的にキャッチし、その情報提示細胞の遺伝子をバラバラにするアポトーシスを介して消去する能力を有するため、別名キラー T 細胞と呼ばれている。これに対し CD4 分子陽性の $\alpha\beta$ 型 T 細胞は、クラス II MHC 分子を介して提示された細胞外の異物情報をキャッチし、それらを除去するための抗体産生を促進する能力を有するため、別名ヘルパー T 細胞と呼ばれている。このヘルパー T 細胞は、インターロイキン (IL)-4, 5, 6, 10, 13 等を放出し抗体産生を補助するヘルパー T 細胞 2 型 (Th2) と、IL-2 や IFN- γ の放出を介しキラー T 細胞の誘導・維持を補助するヘルパー T 細胞 1 型 (Th1) とに分類される (図 2)。

以上、我々の体内には一度侵襲された微生物の再度の侵入に対する備えとして、体液性抗体やキラー T 細胞を主体とした獲得免疫から成る特異的な防御網が全身性に形成される。そして、この獲得免疫システムの中心的役割を演じているヘルパー T 細胞を障害し、後天性に獲得免疫不全を誘発するのが HIV であると考えられてきた。

b. 基本免疫系の特性

こうした獲得免疫系は各種病原体の侵入後に形成される

のに対し、我々の体内には予め様々な異物あるいは病原微生物を制御するための防御システムが構築されている。この防御システムを「基本免疫系」あるいは「先天免疫系」と呼ぶが、こうしたシステムの主体が採取困難な皮膚や粘膜組織に局在するため、その実体に対しては未だ不明な点が多い。もちろん皮膚や粘膜組織にも血液中に認められる $\alpha\beta$ 型 TCR を有する T リンパ球や抗体産生に関わる B リンパ球等の獲得免疫系も存在するが、こうした体表面を構成する細胞群には侵入異物の様々な構造特性をキャッチするようなレセプターが予め発現していることが判明してきた。そのレセプターの一つが、マクロファージや樹状細胞 (DC : dendritic cell) の細胞表面に発現した Toll-like receptor (TLR) と呼ばれるものである。現在この TLR はヒトにおいて 10 種類ほど存在することが判明しており、表 1 にまとめように細菌群の表面に存在する鞭毛や線毛、あるいは毒素としての糖や脂質から成る LPS (lipopolysaccharide), PG (peptidoglycan), LAM (lipoarabinomannan), さらには細菌由来の CpG モチーフという固有の反復構造を有する DNA や、ウイルスの複製過程で産生される dsRNA (double-strand RNA) や特殊な配列の RNA (poly U) などに反応することが判明してきた⁴⁻⁶⁾。これら TLR を介して刺激されたマクロファージや樹状細胞は、侵入異物を排除するための様々な因子を放出することにより好中球やリンパ球群を刺激し、異物の再度の侵入に備えるため獲得免疫系を活性化する⁷⁾。例えば、グラム陰性菌由来の LPS により活性化された細胞は、発熱物質 IL-1 を放出することで局所の熱産生を亢進し細菌増殖を抑制するととも

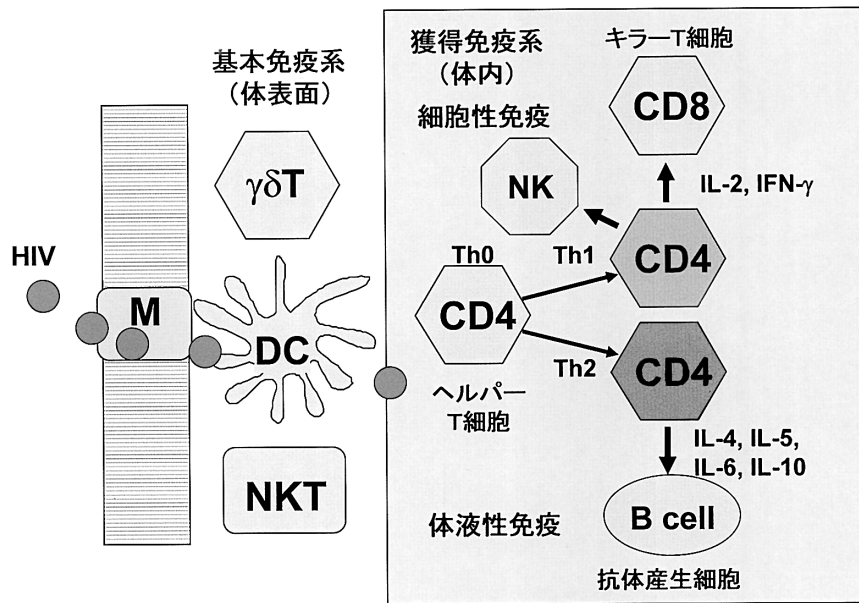


図 2 体内獲得免疫系の概要

表 1 TLR と認識分子群

TLR 1	: TLR2 とヘテロダイマーを形成, 認識分子不明
TLR 2	: 細菌細胞壁を構成するペプチドグリカン (PG) マイコプラズマ由来のリポペプチド (MALP-2) 結核菌由来のリポアラビノマンナン (LAM)
TLR 3	: Poly I : C 等の dsRNA でウイルス関連産物
TLR 4	: グラム陰性菌由来の糖脂質 (LPS) グラム陽性菌のリポタイコ酸, や線毛等
TLR 5	: 細菌の鞭毛を構成するフラジェリン
TLR 6	: TLR2 とともに MALP-2 を認識
TLR 7	: 脳, 肺, 胎盤, 脾臓に見られ, ssRNA を認識
TLR 8	: 脳, 心臓, 肺, 肝臓, 気道, 末梢血に見られ, その認識分子は不明
TLR 9	: 細菌 DNA 中の CpG モチーフを認識
TLR10	: 脾臓, リンパ節, 胸腺に見られ, 認識分子は不明

に、殺菌作用のある様々なスーパーオキシドを放出し、さらにはトロンボキサン A2 等の凝固促進因子を分泌し侵入病原体の体内拡散を阻止する。また我々は最近、LPS によって成熟した DC は IL-10 を放出することで抗体産生を担う Th2 型のヘルパー T 細胞を活性化するのに対し、dsRNA である Poly (I : C) によって成熟した DC は IL-12 を放出することで細胞性免疫を担う特異的キラー T 細胞を誘導することを見出した⁹⁾。このように微生物由来の糖脂質や核酸は、TLR を介して基本免疫系を担うマクロファージや DC を成熟化させ、体内の獲得免疫の活性化に

関与することが解明されてきた。

その他、体表面に棲息し体内の獲得免疫の誘導・維持に関与する細胞群として、T 細胞の一種ではあるものの初めての侵入異物を即座に識別し応答するための固定型 T 細胞レセプター (invariant TCR) と考えられる $\gamma\delta$ 型 TCR を発現した T 細胞群や、 $\alpha\beta$ 型 TCR ではあるものの常に同じ固定型 TCR を発現しており同時に NK (natural killer) 細胞の指標も備えている NKT (natural killer T) 細胞等、固定型レセプターを発現することによって侵入異物の制御に当たっているのが基本免疫系である。これら基本免疫担当細胞の特徴として、上述したような予め発現している固定型レセプターを介して侵入異物を認識排除することのみならず、そのレセプターによって認識される標的分子の特殊性があげられる。すなわち、基本免疫系を活性化することのできる分子群の主体は、従来のようなペプチドを中心とした蛋白抗原ではなく、脂質あるいは核酸関連抗原であることが明らかとなってきた。

また、最近こうした脂質抗原を提示する分子群の存在が判明した⁹⁾。これらの脂質抗原提示分子群はクラス I MHC 分子に酷似した構造を有する CD1 と呼ばれ、提示された脂質関連抗原は固定型の $\alpha\beta$ 型 TCR によって認識されていた。この CD1 分子群は、CD1a, CD1b, CD1c, CD1d の 4 つの亜群に分けられそれぞれ特有の脂質抗原を T 細胞に提示するが、個々の体内でのみ一定な MHC 分子とは異なり、ヒトという種の中では非常に保存性が高い分子であることから、CD1 によって提示された抗原分子は個人のバリアーを越えて認識されるものと言える。実際、CD1d 分

子によって提示される脂質抗原として同定された α -Galactosyl-Ceramide (α -Gal-Cer) は個人の枠を越えて認識される分子であった¹⁰⁾。この α -Gal-Cer は海綿由来の糖脂質であったことから、体内で実際にこうした NKT 細胞を活性化する物質に関しては今後の検討に委ねることにするが、我々は腫瘍細胞から弱酸抽出した物質が CD1d 分子より提示され NKT 細胞を活性化することを見出し、現在その物質同定に着手している¹¹⁾。今後は CD1d 分子を介して NKT 細胞を活性化する物質群が数多く見つかるものと考えられる。

一方我々は、ウイルス感染細胞の制御を担う細胞には、従来のクラス I MHC 分子に拘束されたペプチド抗原特異的なキラー T 細胞と感染細胞と非感染細胞とを識別し感染細胞のみを制御する $\gamma\delta$ T 細胞があることを最近見出した¹²⁾。この $\gamma\delta$ T 細胞もまた基本免疫を構成する細胞群の一種であり、その認識抗原として各種アルキルアミン¹³⁾ や IPP (isopentenyl-pyrophosphate)¹⁴⁾ などのアルキルピロリン酸、theanine 等のお茶の成分¹⁵⁾ あるいは骨粗鬆症の治療に用いられる risedronate などの aminobisphosphonate 製剤等が同定されてきた¹⁶⁾。こうした $\gamma\delta$ T 細胞は活性化した場合にのみ感染細胞の制御能を発揮し、その活性化には継続的な抗原刺激が必要なことから、 $\gamma\delta$ T 細胞の持続的活性化による感染制御法の開発も今後の重要な指標であろう。

2. 基本免疫系による獲得免疫系の制御

以上述べたように、我々の体表面にはウイルス等の侵入を粘膜局所でキャッチし、その侵入情報を獲得免疫系伝達しその再度の侵入に備えるための中心的な役割を演ずる DC 群、ならびに感染細胞を制御する $\gamma\delta$ T 細胞群、そして CD1d 分子を介して活性化する NKT 細胞からなる基本免疫系が存在する。上述したように DC 群は IL-12 や IL-10 を介して獲得免疫系の活性化を担うことに加え、活性化した $\gamma\delta$ T 細胞は IFN- γ を放出することにより Th1 型のヘルパー T 細胞が活性化を、また IL-4 を放出することにより Th2 型のヘルパー T 細胞が活性化を担うことが報告されている¹⁷⁾。また、NKT 細胞も CD1d 分子を介して提示される糖脂質抗原分子の種類によって、 $\gamma\delta$ T 細胞と同様 IFN- γ を放出することにより Th1 型のヘルパー T 細胞を、また IL-4 を放出することにより Th2 型のヘルパー T 細胞を活性化することにより体内の獲得免疫系を制御していることが明らかとなった¹⁸⁾。このように、体表面の基本免疫を司る細胞群は、侵入病原体の抗原分子の種類により体内の獲得免疫系を、抗体を主体とした体液性免疫とキラー T 細胞等を中心とした細胞性免疫にシフトさせる能力を有するものと考えられる (図 3)。

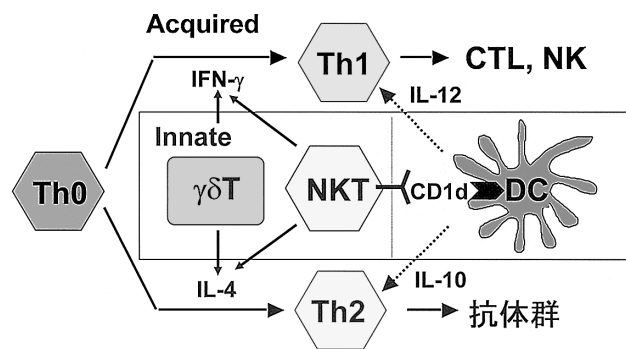


図 3 基本免疫による獲得免疫の制御

3. HIV 感染に伴う基本免疫系の障害

これまで述べてきたように、獲得免疫系は基本免疫系によって様々な角度から統御されているものと推測される。そして、その中心には異物の侵入情報をいち早くその表面に表出したレセプター TLR によってキャッチし、様々なサイトカインを介し体内の感染防御システムを構築するとともに、自身の表面に発現している CD1d 分子を介して NKT 細胞を活性化し構築システムの補強をはかる樹状細胞 (DC) が存在している。この DC は、myeloid 型樹状細胞 (mDC : myeloid dendritic cells) と plasmacytoid 型樹状細胞 (pDC : plasmacytoid dendritic cells) に大別され、前者の mDC は IL-12 の放出により細胞性免疫を担う CTL や NK を介した感染細胞制御を実行するのに対し、後者の pDC は IFN- α/β の放出によりウイルス産生を直接に抑制することが判明してきた¹⁹⁾。そして最近、HIV 粒子の存在により mDC ならびに pDC 双方の数的減少が認められること、ことに 5,000 コピー/ml 以上の HIV が血液中に存在すると mDC の著明な減少が認められ、CD4 陽性 T 細胞から Th1 型のサイトカイン産生・放出を促す IL-12 の分泌が著しく障害されることが報告された²⁰⁾。

我々は、IgA を大量に含有し粘膜免疫を反映すると考えられる乳汁中のマクロファージに着目し、それ自身が DC への分化因子である GM-CSF を産生する DC の亜群であること、そして CD4 ならびに CCR5 を発現した HIV 感受性を有する細胞であることを見出し²¹⁾、粘膜組織に棲息する DC が HIV 感受性を有することを推測するとともに、末梢血より誘導した DC が HIV に感染することを確認してきた。さらに、最近 HIV に感染した DC が自己の CD4 陽性 T 細胞を、HIV 感染の有無に関わらず Apoptosis に陥らせることが報告された²²⁾。以上の事実は、基本免疫系の中心的役割を演ずる DC が HIV に感染することこそが、IFN- α/β の放出によるウイルス粒子の産生抑制を阻み IL-12 を介した細胞性免疫の優位性を障害するとともに、CD

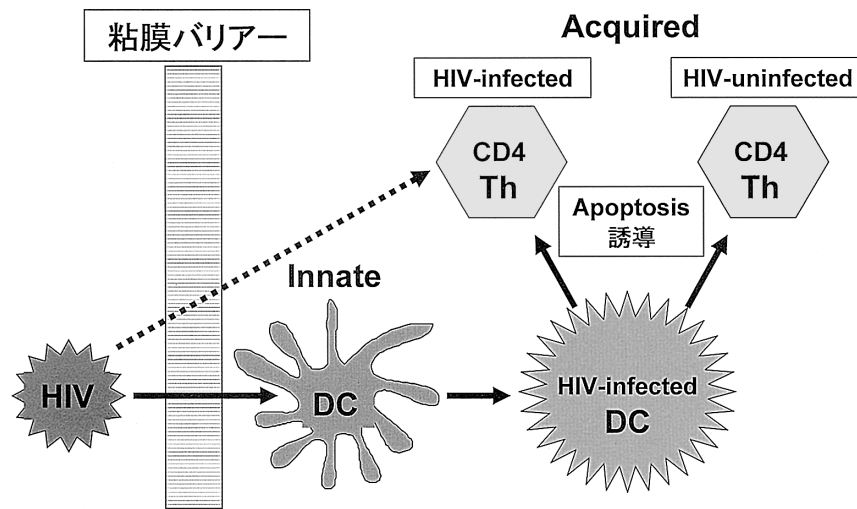


図 4 HIV 感染樹状細胞による CD4 T 細胞の破壊

4 陽性 T 細胞数の減少を引き起こし AIDS の病態を招来する本態であることを物語っている。

おわりに

以上、従来 HIV は獲得免疫系の中心的役割を担う CD4 陽性ヘルパー T 細胞に感染し、そのことが直接的あるいは間接的に CD4 陽性 T 細胞数の減少に繋がり、免疫不全状態である AIDS が惹起されると考えられてきた。しかしながら、最近の HARRT 療法の結果は、一過性に CD4 が回復することが免疫不全状態の完治をもたらすものではないことを強く示唆しており、サルモデルは CD4 の減少が直ちに AIDS 病態には繋がらないことを示している。本稿で述べたように、HIV により惹起された免疫不全病態が、実は基本免疫系、ことに HIV に感染した DC の障害に起因するものならば、DC を HIV 感染から守るとともに、HIV に感染した DC の機能を回復させる方策の開発こそが、HAART 療法と組み合わせた今後の新たな治療戦略となるものと考えられる (図 4)。この際、DC とともに粘膜局所に棲息し感染細胞の制御に関わる $\gamma\delta$ T 細胞、ならびに NKT 細胞の活性化法の開発も重要な意味を持つことになるであろう。従来の獲得免疫賦活ワクチンに加え、基本免疫システムの活性化による新たな AIDS の制圧法が生まれることを期待したい²³⁾。

文 献

- 1) Autran B, Caarcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J : Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 277 : 112-116, 1997.
- 2) Pontesilli O, Kerkhof-Garde S, Notermans DW, Foundraire NA, Roos MTL, Klien MR, Danner SA, Lange JMA, Miedemq F : Functional T cell reconstitution and human immunodeficiency virus-1-specific cell-mediated immunity during highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 180 : 76-86, 1999.
- 3) Chun T-W, Fauci AS : Latent reservoirs of HIV : Obstacles to the eradication of virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 10958-10961, 1999.
- 4) Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S : A toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 408 : 740-745, 2000.
- 5) Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA : Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 413 : 732-738, 2001.
- 6) Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, Lipford G, Wagner H, Bauer S : Immunology : After the toll rush. *Science* 303 : 1481-1482, 2004.
- 7) Takeuchi J, Watari E, Shinya E, Norose Y, Matsumoto M, Seya T, Sugita M, Kawana S, Takahashi H : Down-regulation of Toll-like receptor expression in monocyte-derived Langerhans cell-like cells : implications of low-responsiveness to bacterial components in the epidermal Langerhans cells. *Biochem Biophys Res Commun* 306 : 674-679, 2003.

- 8) Fujimoto C, Nakagawa Y, Ohara K, Takahashi H : Polyriboinosinic polyribocytidylic acid [poly (I : C)]/TLR3 signaling allows class I processing of exogenous protein and induction of HIV-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. *Int Immunol* 16 : 55–63, 2004.
- 9) Brigl M, Brenner MB : CD1 : Antigen presentation and T cell function. *Annu Rev Immunol* 22 : 817–890, 2004.
- 10) Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Toura I, Kaneko Y, Motoki K, Ueno H, Nakagawa R, Sato H, Kondo E, Koseki H, Taniguchi M : CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 278 : 1626–1629, 1997.
- 11) Ishii R, Shimizu M, Nakagawa Y, Shimizu K, Tanaka S, Takahashi H : In vivo priming of natural killer T cells by dendritic cells pulsed with hepatoma-derived acid-eluted substances. *Cancer Immunol Immunother* 53 : 383–390, 2004.
- 12) Kuribayashi H, Wakabayashi A, Shimizu M, Kaneko H, Norose Y, Nakagawa Y, Wang J, Kumagai Y, Margulies DH, Takahashi H : Resistance to viral infection by intraepithelial lymphocytes in HIV-1 P18-I10-specific T-cell receptor transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 316 : 356–363, 2004.
- 13) Bukowski JF, Morita CT, Brenner MB : Human gamma delta T cells recognize alkylamines derived from microbes, edible plants, and tea : implications for innate immunity. *Immunity* 11 : 57–65, 1999.
- 14) Wesch D, Marx S, Kabelitz D : Comparative analysis of alpha beta and gamma delta T cell activation by *Mycobacterium tuberculosis* and isopentenyl pyrophosphate. *Eur J Immunol* 27 : 952–956, 1997.
- 15) Kamath AB, Wang L, Das H, Li L, Reinhold VN, Bukowski JF : Antigens in tea-beverage prime human Vgamma2 Vdelta2 T cells in vitro and in vivo for memory and nonmemory antibacterial cytokine responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 6009–6014, 2003.
- 16) Saito T, Tada K, Shimizu M, Nakamura T, Ito H, Takahashi H : Orally administrated risedronate can commit Vgamma2Vdelta2 T cells to IFN-gamma secreting effectors in patients with osteoporosis. *Biomed Res* 25 : 1–8, 2004.
- 17) Ferrick DA, Schrenzel MD, Mulvania T, Hsiel B, Ferlin WG, Lepper H : Differential production of interferon-gamma and interleukin-4 in response to Th1- and Th2-stimulating pathogens by gamma delta T cells in vivo. *Nature* 373 : 255–257, 1995.
- 18) Miyamoto K, Miyake S, Yamamura T : A synthetic glycolipid prevents autoimmune encephalomyelitis by inducing TH2 bias of natural killer T cells. *Nature* 413 : 531–534, 2001.
- 19) Knight SC, Patterson S : Bone marrow-derived dendritic cells, infection with human immunodeficiency virus, and immunopathology. *Annu Rev Immunol* 15 : 593–615, 1997.
- 20) Jerandi G, Mounzer K, Kostman J, Trinchieri G, Montaner LJ : Persistent decreases in blood plasmacytoid dendritic cell number and function despite effective highly active antiretroviral therapy and increased blood myeloid dendritic cells in HIV-infected individuals. *J Immunol* 168 : 4796–4801, 2002.
- 21) Ichikawa M, Sugita M, Takahashi M, Satomi M, Takeshita T, Araki T, Takahashi H : Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone. *Immunology* 108 : 189–195, 2003.
- 22) Lichtner M, Maranon C, Vidalain PO, Azocar O, Hanau D, Lebon P, Burgard M, Rouzioux C, Vullo V, Yagita H, Roubourdin-Combe C, Servet C, Hosmalin A : HIV type 1-infected dendritic cells induce apoptotic death in infected and uninfected primary CD4⁺ T lymphocytes. *AIDS Res Hum Retroviruses* 20 : 175–182, 2004.
- 23) Takahashi H : Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 26 : 309–328, 2003.