
特別講演 1

12月9日（木）第2会場（会議ホール・風）13:30～14:30 同時通訳

HIV Vaccine Development

Gary J. Nabel

Director

Vaccine Research Center

National Institutes of Allergy and Infectious Diseases,

National Institutes of Health, USA

Development of an effective vaccine against HIV has posed significant challenges to the scientific community. Lack of knowledge about the molecular pathogenesis of this disease, and the absence of naturally occurring, protective immune responses, which is attributed in large part to the diversity of the viral envelope and multiple escape mechanisms, have made it difficult to design successful candidates. Recent studies of the envelope have suggested that it is possible to enhance Env immunogenicity, both by improving the breadth of the neutralizing antibody response and by stimulating cell-mediated immunity. This relies on an understanding of the structure of HIV envelope and the use of site-specific mutation to create novel immunogens. Based on structural and functional data, our lab has developed vectors which express envelope proteins containing alterations to regions in the variable loop to better control tropism and improve immunogenicity. These modified HIV genetic vaccine candidates have been tested in combination with a Gag-Pol-Nef immunogen, and shown to improve the potency of cellular and humoral immune responses in primates. Phase I clinical trials which include multiple clade envelopes are in progress to evaluate safety and immunogenicity in humans. Knowledge gained from studying the structure of the envelope has translated into more promising AIDS vaccine candidates, and is applicable to other emerging viral diseases such as Ebola and SARS.

HIV ワクチンの開発

Gary J. Nabel

Director

Vaccine Research Center

National Institutes of Allergy and Infectious Diseases,

National Institutes of Health

効果的な HIV ワクチンの開発には、科学的に重要な難題があります。つまり、HIV 感染症の

病因に関する分子的機序が解明されておらず、自然発生的な防御免疫反応がないことが上げられます。これは、ウイルスのエンベロープ蛋白 (Env) の多様性と免疫能のエスケープによることが大きな理由となっており、ワクチン候補の設計を困難にしています。Env に関する最近の研究では、中和抗体の反応性の幅を広げ、細胞性免疫を賦活することにより、Env の免疫原性を高められるのではないかと示唆されています。このことは、Env の構造が解明され、部位特異的変異による新たな免疫原の創造によります。構造と機能に関するデータを基に、我々は細胞へのトロピズムのコントロールを向上させ、免疫原性を促進するために、可変ループ領域に変化をおこした Env を発現するベクターを開発しました。これらの修飾型 HIV 遺伝子ワクチン候補は Gag-Pol-Nef 蛋白を組み合わせた免疫原としてテストされ、サルで細胞性免疫と液性免疫反応の増幅が認められています。更に、ヒトでの安全性と免疫原性を評価するために、各種クレードの Env をワクチンに用いた第 I 相臨床試験が進められています。このように、Env 構造の研究から得られた知見は、より期待できる AIDS ワクチン候補の開発に用いられるのみでなく、エボラ出血熱や SARS などの新興ウイルス疾患の対策にも応用可能です。

特別講演 2

12月10日（金）第1会場（中ホール・大地）11:30~12:30 同時通訳

HIV Prevention among young people—principles for success

Peter Aggleton

Professor in Education and Director

Thomas Coram Research Unit Institute of Education, University of London, UK

Every day, more than 6,000 young people between 15 to 24 years of age and 2,000 children under the age of 15 are infected with HIV. Over 14 million children have been orphaned by AIDS, and an estimated 1,600 children die of AIDS each day. Children and young people under 18 represent around 10% of the global total of more than 40 million people living with HIV, and half of all new infections today occur in people between the ages of 15 and 24.

Over the course of the last two decades, much has been learned about how to undertake HIV prevention successfully with young people. Central among the keys to success is the use of a differentiated approach that is respectful of young people's often different circumstances and needs. Issues of age, gender, social background and ethnicity/race need to be addressed by broad-based, 'menu-driven' programmes that offer young people a variety of safer sex and safer drug use options. This paper will offer an overview of what has been learned about successful approaches to date.

The paper will highlight, in particular, the importance of five fundamental principles underpinning successful prevention approaches with young people. These are : (i) putting the young person first, (ii) promoting meaningful participation in prevention programming, (iii) working with a rights-based approach, (iv) promoting gender equity and (v) working to reduce both social vulnerability and individual risk. In the absence of simultaneous action on all of these fronts, prevention efforts are unlikely to succeed.

Too often in the past, programme developers have assumed that one simple 'intervention' is all that is needed to enable young people to be better protected against HIV/AIDS and other sexual health threats. As this presentation will explain, multi-component and multi-levelled programmes addressing a broad range of sexual health are needed instead. There exists no single social 'magic bullet' to protect against HIV/AIDS and other threats to young people's sexual health. This point will be illustrated with examples of successful approaches drawn from countries in Asia, Europe, Africa

and the Latin America.

若者における HIV 予防—成功の条件

ピーター・アグルトン

(ロンドン大学教育研究所トーマスコラム研究部教育学教授)

毎年、6000 人の 15-24 歳の若者、2000 人の 15 歳未満の若者が HIV に感染している。これまでに、1400 万人の若者が AIDS 孤児となり、1600 人の子供が毎日 AIDS で死亡している。そして、現在 4000 万人いると推定される生存 HIV 感染者のうち 10% を 18 歳以下の若者が占めており、新規感染者の約半分は 15-24 歳の若者である。

過去 20 年間の流行の経験から若者の予防に関して多くの教訓が得られている。成功の中心となる条件は、若者の置かれた多様な状況やニーズに配慮すること、つまり、年齢、ジェンダー、社会的背景、人種/民族などに配慮した、多様なセーフターセックスやセーフターな薬物使用のあり方を認めることである。講演では、これまでの成功例を振り返り、何が成功の条件であるかを概説する。

講演では、以下の 5 つを成功の基本条件として特に強調したい；(1) 若者中心、(2) 予防プログラムにおける若者の積極的役割の保証、(3) 人権尊重、(4) ジェンダーの平等の保証、(5) 社会的脆弱性と個人リスクの同時低減。これらの条件が同時に満たされるのでなければ、いかなる予防の取り組みも成功することは難しい。

しかし、単純なひとつの予防介入プログラムで若者の予防が可能と考える誤った考えがこれまであまりにもしばしば繰り返されてきた。本当に必要なのは、幅広いセクシュアルヘルスの問題を扱い、多様な内容とマルチレベルの構造を持つ予防プログラムである。たったひとつのプログラムで HIV/AIDS を含む若者のセクシュアルヘルスの問題を一挙に解決できるような魔法は存在しない。そのことを、アジア、ヨーロッパ、アフリカ、ラテンアメリカの成功例を示しつつ解説してみたい。

特別講演 3

12月11日(土) 第2会場(会議ホール・風) 10:10~11:10 同時通訳

Neutralizing monoclonal antibodies against HIV : The road toward an effective AIDS vaccine?

Ruth M. Ruprecht

Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Cytotoxic T-lymphocyte (CTL) responses against primate immunodeficiency viruses have been linked with potent suppression of viremia and disease progression. Over the past decade, AIDS vaccine research had a strong focus on inducing CTL responses through bimodal prime/boost immunization strategies. Recent data, however, have brought disappointment because of either low immunogenicity or the selection of CTL escape mutants.

Passive immunization has been used traditionally by immunologists to ask whether antibodies correlate with protection against pathogen challenge. We and others have employed this strategy to test the role of neutralizing anti-HIV antibody responses in primates. Our experimental approach was to ask whether neutralizing monoclonal antibodies (nmAbs), directed against conserved and functionally important regions of the human immunodeficiency virus (HIV) envelope glycoproteins, could protect neonatal primates against mucosal virus challenge. Our challenge viruses consisted of various chimeric simian-human immunodeficiency virus (SHIV) strains encoding either X4 env, X4R5 env, or R5 env genes. The nmAbs had been isolated or generated from HIV clade B-infected individuals and were of the IgG1 subtype. In cell culture experiments performed in peripheral blood mononuclear cells (PBMC), triple, quadruple or quintuple combinations of such human nmAbs yielded potent neutralization of primary HIV strains across different clades and even across groups.

Our primate studies involved oral SHIV challenge of neonatal rhesus monkeys given passive immunization either as prophylaxis or post-exposure prophylaxis. We observed complete protection from infection in several experimental series. All monkeys challenged orally with SHIV strains encoding env genes of either X4 (HIV-IIIB) or X4R5 (89.6P) tropism remained virus-free, even when the human nmAbs were given one hour after oral challenge with high doses of virus. Most rhesus monkey infants were also completely protected when we performed the oral virus challenge with a novel R5 SHIV construct that encodes the env gene of an HIV clade C strain isolated from a recently infected Zambian infant. Thus, human nmAb combinations have provided potent protection from SHIV infection in vivo, even across different HIV clades.

Conclusions : Using passive immunization with human nmAbs, we have achieved

complete protection across different clades and thus identified these nmAbs as the cause of immune protection in vivo. Given the broad reactivity of the nmAb combinations used in our studies against HIV clades A, B, C, and D and even group O isolates in vitro, the epitopes recognized by the human nmAbs are important determinants for developing future AIDS vaccines which may protect against HIV regardless of genotype. We therefore suggest that active vaccines should be designed to induce antibody responses against the epitopes recognized by the human nmAbs used in our primate studies. Furthermore, our previous data demonstrated that neutralizing antibody responses could provide potent protection against viral spread and CD4 T-cell loss when CTL responses were temporarily ablated. Thus, AIDS vaccine strategies that induce specific CTL as well as cross-reactive neutralizing antibody responses hold the most promise for efficacy.

Neutralizing Monoclonal Antibodies Against HIV : The Road Toward an Effective AIDS Vaccine?

抗 HIV モノクローナル中和抗体：有効なエイズワクチンに至る道か？

Ruth M. Ruprecht

(Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA, USA)

細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) がサル免疫不全ウイルスに反応し、ウイルス量の大幅な低下をもたらして疾患の進行を阻止することが明らかにされている。過去 10 年間のエイズワクチンの研究は、プライムブースト法による CTL 反応の誘導を中心に展開されてきた。しかし最近ではこの方法では免疫原性が低く、また CTL エスケープ変異株が出現するなど、期待に反するデータが得られている。

免疫学者らは従来、抗体と病原体に対する防御作用との相関の検討に受動免疫を用いてきた。我々と他の研究グループは、この方法を用いて霊長類における抗 HIV 中和抗体の反応が果たす役割を検討して来ている。実験的なアプローチとして、我々はヒト免疫不全ウイルス (HIV) のエンベロープ糖蛋白のうち高度に保存され、また機能的に重要な領域に対するモノクローナル中和抗体を作成し、その霊長類の新生仔の粘膜へのウイルス曝露に対する感染防御効果を検討した。使用ウイルスは、X4 env、E4R5 env または Rt env 遺伝子のいずれかを有する各種のキメラ・サルヒト免疫不全ウイルス (SHIV) である。モノクローナル中和抗体は、HIV サブタイプ B の感染者から単離あるいは作成した IgG1 サブタイプである。末梢血単核細胞を用いた細胞培養実験では、ヒトモノクローナル中和抗体 3~5 種類の併用は、サブタイプのみならずグループの異なるプライマリー HIV 株を強力に中和した。

霊長類における研究では、アカゲザルの新生仔に対する受動免疫の前もしくは後に SHIV の経口曝露を行った。検討した動物のいずれにも完全な感染防御を認めた。X4 (HIV-IIIB) または X4R5 (89.6P) にトロピズムを示す env 遺伝子をコードする SHIV 株を接種したサルでは、大量経口曝露の 1 時間後にヒトモノクローナル中和抗体を投与した場合でもウイルスを認めなかった。最近に感染したザンビアの新生児より分離した HIV サブタイプ C 株の env 遺伝子を

コードする R5 SHIV を新規に作成し、アカゲザル新生仔に対して経口曝露を行ったところ、大部分のサルに感染防御を認めた。このように複数種類のヒトモノクローナル中和抗体の併用により、SHIV 感染に対する強力な *in vivo* 感染防御効果が得られた。この効果は HIV のサブタイプが異なる場合にも認められた。

結論：我々は、ヒトモノクローナル中和抗体を用いた受動免疫は様々なサブタイプのウイルスの感染を完全に抑制し、*in vivo* における免疫防御をもたらすことを明らかにした。検討に用いた各種モノクローナル中和抗体の組み合わせの反応性は幅広く、HIV サブタイプ A、B、C および D に対して効果を示し、また *in vitro* では O 分離株に対しても有効であることを鑑みれば、今回検討したヒトモノクローナル中和抗体が認識するエピトープは、各種遺伝子型の HIV に対して効果を示すエイズワクチンの開発を決定する重要な要因といえる。活性ワクチンの開発に際しては、我々の霊長類の研究で用いたヒトモノクローナル中和抗体が認識するエピトープに対する抗体反応が誘発されるよう設計することを提唱する。また我々は、中和抗体の反応は、CTL 反応が一時的に消失した際に生じるウイルスの拡散と CD4 陽性 T 細胞の喪失を強力に阻止しうることを示すデータを得ている。エイズワクチン戦略においては、特異的 CTL や交差反応性中和抗体反応を誘発するワクチンが最も効果が高く有望と思われる。

特別講演 4

12月11日(土) 第2会場(会議ホール・風) 11:20~12:20 同時通訳

HIV Therapeutics, 2005 : New Drugs, New Approaches

Robert T. Schooley
(University of California, San Diego, USA)

The past decade has witnessed major progress in the management of HIV-1 infected persons. This progress has been based on the parallel development of novel antiretroviral agents and of principles of therapy based on the pathogenesis of HIV-1 pathobiology. With the exception of enfuvirtide, no agents have reached clinical use in the past decade that have been directed at any step of viral replication except the viral reverse transcriptase and protease enzymes. Over the next several years, it is highly likely that agents targeting viral entry and integration into host cell DNA will show clinical utility. The viral entry process should be viewed as one that involves sequential steps—each of which presents unique opportunities for inhibition. Proof concept has been provided by agents directed at the CD4 molecule, each of the two chemokine receptors that serve as co-receptors for the virus (CCR5 and CXCR4) and at the gp41 portion of the viral envelope. *In vitro* studies suggest that these steps offer a strong potential for synergy among agents directed at different steps of the entry process. The major potential liability to attacking the viral entry process relates to the plasticity of the viral envelope and the opportunities for the development of drug resistance. Viral integration has been validated as a target *in vivo* in primate studies. Phase I/II human studies are underway.

In addition to new agents under development, the field is evolving to take into account more individualized approaches to drug selection. These include more robust approaches to resistance testing as well as the use of host genomics to guide therapy in specific clinical settings.

HIV Therapeutics, 2005 : New Drugs, New Approaches 2005年のHIV治療：新薬、新たなアプローチ

Robert T. Schooley
(University of California, San Diego, USA)

ここ10年間にはHIV-1感染者の診療に大きな進歩がみられた。この進歩は新規抗レトロウイルス剤の開発や、HIV-1の病理生物学的側面に基づく治療原則の確立などによるものであ

る。従来、抗 HIV 薬はウイルスの逆転写酵素かプロテアーゼを阻害する薬剤に大別され、過去 10 年間を見渡しても、これら 2 種の酵素以外のウイルス複製のステップを標的とした薬剤が臨床に供されたのは enfuvirtide 以外にはない。しかし今後数年間にウイルスの侵入や宿主細胞の DNA に組みこまれるプロセスを標的とする薬剤が臨床の場に登場する可能性は高い。ウイルス侵入のプロセスは複数の連続したステップからなり、各ステップとも阻害のチャンスとみなすべきである。このことを立証する概念は、CD4 分子（2つのケモカイン受容体（CCR5 および CXCR4）が HIV-1 ウイルスの共受容体となる）とウイルスのエンベロープの gp41 を標的とする物質を用いた研究から得られている。In vitro 研究からは、この侵入プロセスの様々なステップを標的とする複数の薬剤を用いれば大きな相乗作用が得られることが示唆されている。ウイルスの侵入プロセスを標的とする治療法に問題が生じるとすれば、ウイルスエンベロープの柔軟性と薬剤耐性である。ウイルス DNA の組み込みを標的とする治療法については、霊長類を用いた *in vivo* 研究で明らかにされている。現在、第 I/II 相臨床試験が行われている。

新薬開発以外の HIV 治療分野でも、現在個々の患者にさらに即した薬剤の選択が行われつつある。これらには個々の症例において、耐性検査をより積極的に利用したりゲノムを検討する事などが挙げられる。