

特集：HIV と免疫

自然免疫システムと HIV

Innate Immunity and HIV

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, 自然免疫 (innate immunity), 獲得免疫 (acquired immunity), 樹状細胞 (DC), 感染伝播, 感染拡大

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immuno-deficiency virus : HIV) の存在が知られてから 20 年以上の歳月が過ぎたにも関わらず, HIV の増殖や伝播を制御する体内システムの実体や, 免疫システムを破壊し免疫不全症を誘発するメカニズムについては不明な点が多い。これまでこうした免疫システムは, ウイルスなどの侵入異物に直接結合し細胞内への侵入を阻止するような抗体を主体とした体液性免疫 (humoral immunity) と, ウイルスの侵入した感染細胞を識別しその細胞を破壊・排除するキラー T 細胞 (cytotoxic T lymphocytes : CTL) を主体とした細胞性免疫 (cellular immunity) から構築されると考えられてきた。しかしながら近年, 我々に内在する免疫システムは, これら抗体や CTL などの異物を特異的に認識・排除する後天的に獲得されるシステム (獲得/適応免疫 : acquired/adaptive immunity) だけでなく, 侵入異物に対する特異性は持たないもののその構造特性を指標として迎え撃つ先天防御システム (自然/基本免疫 : natural/innate immunity) の二重構造から成ることが明らかとなってきた (図 1)。そして, 獲得免疫系の主要なサブセットである CD4 陽性 T リンパ球が HIV の標的であり, その障害が後天性免疫不全症候群 (acquired immune-deficiency syndrome : AIDS) であるとするこれまでの考え方に, 自然免疫系に属する CD4 陽性の樹状細胞 (dendritic cells : DC) や CD4 陽性の natural killer T (NKT) もまた HIV の標的であるという事実を加え, HIV 感染症ならびに免疫不全の実体を再考する必要が生じてきた。本稿では, まずこうした自然免疫システムを従来の獲得免疫の特性と比較することで明確化し, この自然免疫システムと HIV との相互作用について最新の知見をもとに

概説したい。

1. 自然免疫と獲得免疫

図 1 にも示したように, 我々の体内には自然免疫と獲得免疫という 2 種の異なる免疫システムが存在しており, それらが相互に関連し合うことによって侵入異物に対する防御網が構築されている。自然免疫システムは異物の侵入門戸である皮膚・粘膜に局在し local immunity を担うのに対し, 獲得免疫システムは体内を循環する形で体内全体に存在し systemic immunity を担当する。前者には粘液や汗・乳汁などの分泌液に含有されるリゾチームやラクトフェリンのような非特異的な液性防御因子とともに $\gamma\delta$ T 細胞群や NKT 細胞, そしてランゲルハンス細胞などの DC 群が含まれる。これに対し後者には, 先に述べたように液性因子である抗体ならびに細胞傷害活性を有する CTL や抗体産生を助けるヘルパー T 細胞などが含まれる。さらに, 前者の特徴として, 一度も出会ったことのない侵入異物の構造的な特性を, 予め表面に発現した遺伝子の再構成 (gene re-arrangement) を伴わない固定型レセプターによって識別する能力を有することが挙げられる。これらレセプター群は, アミノ酸の配列を基準としたペプチド構造を特異的に識別する遺伝子の再編成の結果できあがった従来の抗体や T 細胞のレセプターとは異なり, 類似の脂質や糖脂質, あるいは断片化された核酸などに応答し物質構造の細部を識別する特異性は低い。すなわち, 従来の獲得免疫システムに見られる異物認識レセプターが個々の分子の特異性を識別するオーダーメイド型であるのに対し, 自然免疫システムにおいて認められるレセプターは様々な異物分子に交差性を有するレディーメイド型であると言える¹⁾。こうした自然免疫と獲得免疫の分布, 抗原認識の特性などを表 1 にまとめた。

著者連絡先：〒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

2005 年 9 月 5 日受付

表 1 自然免疫と獲得免疫の比較

	自然免疫	獲得免疫
主たる存在部位	体表面局所 (皮膚・粘膜)	全身性 (血液・組織)
担当細胞 (認識レセプター)	樹状細胞 (TLR) $\gamma\delta$ T 細胞 (TCR) NKT 細胞 (TCR)	B 細胞 (Ig) $\alpha\beta$ T 細胞 (TCR) NK 細胞 (NKR)
認識抗原	脂質, 遺伝子断片 アルカロイド	蛋白ペプチド糖 蛋白レクチン
特異性	抗原非特異的	抗原特異的
抗原交差性	(+)	(-)
遺伝子再構成	(-)	(+)

2. 脂質抗原を提示する CD1 分子と HIV 感染

これら異物抗原の中で、特に構造特性の維持が困難と推測される流動性を伴うセラミドなどの脂質群は、ペプチド抗原の提示に関与した MHC 分子に酷似した構造を有する CD1d と呼ばれる抗原提示分子によって提示され、NKT 細胞上に予め発現した固定型の T 細胞レセプターによって認識される²⁾。この CD1d 分子は種族間で高度に保存されており、実際調べてみるとアカゲザル、アフリカミドリザル、ヒト、チンパンジーそれぞれの種族間でほとんど変異は認められず、特に HIV 感受性を有するヒトとチンパンジーの間では抗原提示に関わる $\alpha 1$ ドメインと $\alpha 2$ ドメインのアミノ酸の相違は 1 カ所だけであり、種特異的な応答を制御すると推測される $\alpha 3$ ドメインに 3 カ所の変異が認められた³⁾。このことは、CD1d 分子によって提示される HIV 由来の脂質抗原はヒト、チンパンジーの間では同一であるものの、種特異的な NKT 細胞の応答性が異なる可能性を示唆している。また一方において、我々はこれら CD1 分子、特に HIV に感染したヒト DC 上の CD1a 分子の発現が HIV-nef 分子の作用により、クラス I MHC 分子と同様に低下することを観察した⁴⁾。この事実は、HIV が自然免疫系に属すると考えられる CD1a 拘束性の T 細胞の免疫監視から逃れようとしていることを物語っており、これら自然免疫系の effector 群を活性化することにより HIV 感染が制御できることを示唆している。CD1 分子群がヒトという種属内で高度に保存されていることを考えると、HIV 感染 DC から提示される HIV 固有の脂質抗原は、HLA のバリアーを越えた万人に有効な新たなワクチン開発の標的となるかも知れない。

3. 自然免疫系への HIV 感染と獲得免疫系への伝播

我々はこれまで、HIV などのウイルスを実験動物に経静脈あるいは腹腔内に投与した場合、小腸の絨毛内に集積す

ることを見いだした⁵⁾ (図 2)。また同様に Veazey らは、SIV の増殖ならびに感染拡大の場が小腸であることを報告している⁶⁾。さらに最近我々は、胸腺ではなく、小腸などの粘膜内に認められる CD8 $\alpha\alpha$ 分子を発現したアカゲザル由来 CD4T 細胞 (Double positive) 内で通常の CD4T 細胞よりも活発な SIV の増殖が認められることを報告した⁷⁾。同様に、HIV に感染した CD4 陽性の NKT 細胞の存在が、CD4 陽性 T 細胞に効率よく HIV を伝播していくことを観察している (論文投稿中)。こうした事実は、NKT 細胞を含めた粘膜内に棲息する未熟な T 細胞群が HIV/SIV の感染拡大の初期の標的であることを物語っており、粘膜における HIV の初感染を制御することが、ワクチンの開発を含め非常に重要であることを示唆している⁸⁾。また一方において、粘膜免疫システムを反映すると想定される分泌型 IgA を大量に含有する乳汁中細胞の HIV 感染性を調べた結果、予想に反し乳汁中にはほとんど CD4 陽性の T 細胞群は認められず、CD4 陽性細胞の大半は CD14 分子を発現したマクロファージ群であることを確認した (図 3)。さらに、このマクロファージ群は活性化 DC のマーカーである CD83 分子を発現しており、自らが GM-CSF を産生するとともに IL-4 を添加しただけで容易に HIV 捕捉能を有する DC-SIGN 分子を発現した DC へ分化することを突き止めた⁹⁾。そして、この DC-SIGN を発現した CD4 陽性の DC は、CXCR4 および CCR5 を発現しており HIV に感受性を有するのみならず、自らが DC-SIGN を介して捕捉した HIV を HIV 感受性のある細胞へ効率よく伝播することを見いだした¹⁰⁾。こうした事実は、母乳を介した HIV 感染伝播の主役は、母乳中に多数存在する未熟な DC 前駆細胞群であることを示している。以上の観察結果は、HIV の初感染の場が小腸を主体とした粘膜組織であり、その最初の捕捉細胞がそこに棲息した DC 群であること、そして粘膜組織内に侵入した HIV 粒子を取り込んだ DC 群が近傍に存在する NKT 細胞や CD8 $\alpha\alpha$ ⁺CD4⁺T 細胞といった粘膜組織における未熟な T 細胞群に HIV を伝播した結果、この伝播された自然免疫系を構成する T 細胞群が最終的な標的である胸腺で教育を受けた CD4 陽性 T 細胞に HIV を受け渡す状況を示唆している (図 4)。

4. HIV 感染制御の場としての粘膜組織

従って、HIV は従来想定されていたように、体内侵入後直接 CD4 陽性 T 細胞に感染しその破壊を誘発するのではなく、まずは粘膜組織内に構築された自然免疫システムに感染あるいは捕捉され、そこで活性化・増殖された後に最終的な標的細胞である CD4 陽性ヘルパー T 細胞群に伝播されるものと考えられる。こうした新たな事実は、HIV の感染増殖の場は粘膜を中心とした自然免疫系であり、この

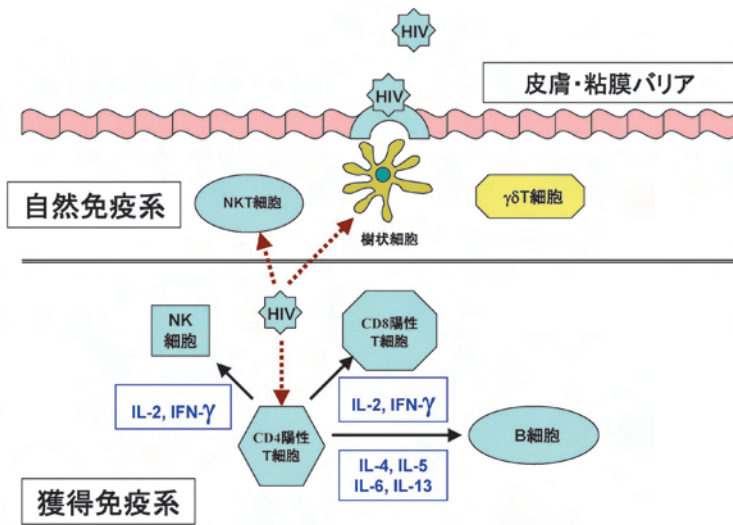


図 1 自然免疫と獲得免疫を担う細胞群

コントロール群

ウイルス投与群

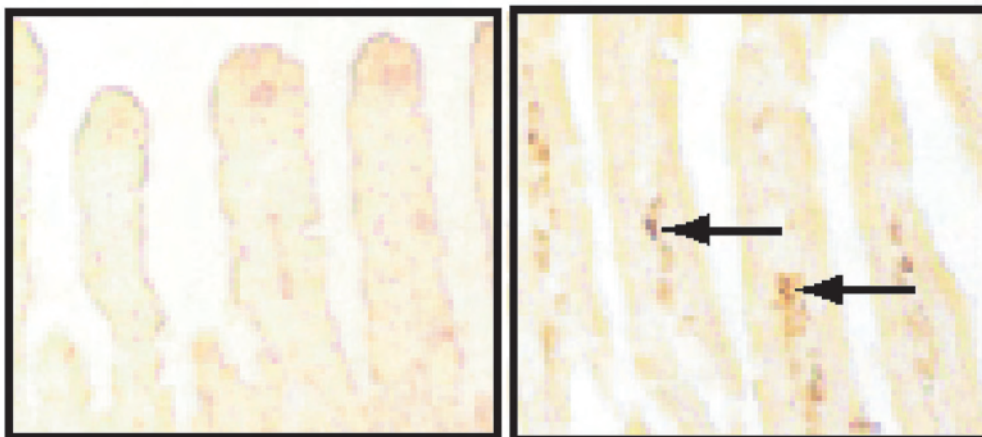


図 2 ウイルス粒子の小腸絨毛への集積 (矢印はウイルス粒子を示す)
BBRC 316 : 356-363, 2004 より改変

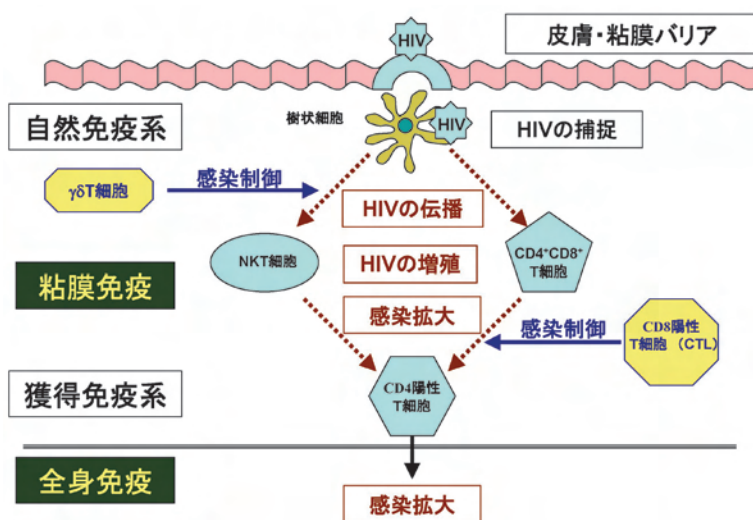


図 4 HIV 感染の拡大 (高橋仮説)

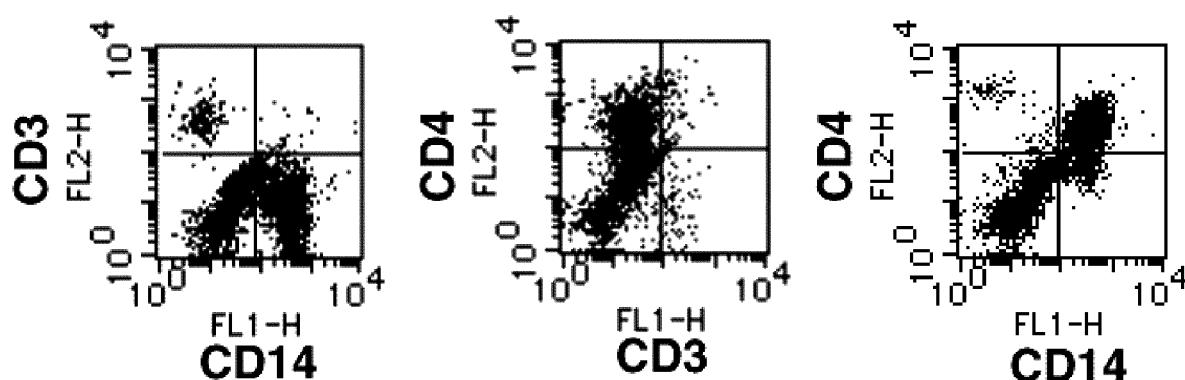


図 3 乳汁中の CD4 陽性細胞群

J. Infect. Dis. 191 : 174-181, 2005 より改変

粘膜組織における HIV の制御法の開発こそが、HIV 感染を防御するための実際的な手段を提供することを強く物語っている。これまでは、体内を循環する獲得免疫系、ことに HIV 特異的な中和抗体あるいは CTL の賦活のみがワクチン開発の標的であったが、粘膜組織における DC をはじめ、その近傍に存在する HIV 感染 NKT 細胞や CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ CD4⁺ T 細胞を制御するような、薬剤あるいはワクチンの開発こそが今後の新たな指標となるものと考えられる。また我々はこうした視点から、体内を循環している DC と皮膚・粘膜組織内に固着したランゲルハンス型の DC の差違を検討した結果、体表面のランゲルハンス型 DC の方が循環型 DC に比べウイルス捕捉能が高いこと¹¹⁾、そして細菌感染の影響を受けにくいこと¹²⁾を見いだした。こうした事実は、体内に HIV が侵入した場合まずランゲルハンス型 DC が優先的に侵入 HIV を捕捉することを示唆しており、粘膜を主体とした体表面こそが HIV 感染拡大の場であり且つウイルス制御の場であることをあらためて示している。

おわりに

以上述べてきたように、HIV 制御の場が従来の体内よりも粘膜組織である可能性について最近の筆者等の研究成果をもとに概説を加え、ワクチン開発の対象が粘膜における自然免疫システムをも考慮したものであることに言及した。その中でも我々は、特に HIV 初期捕捉に関わる樹状細胞を適切に活性化することで、ウイルス制御系がうまく作動しその後の感染拡大が予防できるのではないかと推測し研究を進めた結果、粘膜に棲息するランゲルハンス型 DC 上に発現した TLR3 を Poly (I : C) で¹³⁾、またや皮内に存在するランゲルハンス型 DC 上の TLP9 を Gene Gun を用い CpG モチーフをもつプラスミドで刺激することにより粘膜・皮膚組織における HIV 感染細胞を制御する CTL の

活性化が誘発されることを見いだした¹⁴⁾。こうした方法に加え、体表面に局在しウイルス感染細胞制御能を有すると推測される $\gamma\delta$ 型 T 細胞の活性化により、感染拡大への関与が推測される CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ CD4⁺ T 細胞や NKT 細胞の制御が可能となるかも知れない。抗 HIV 薬の開発により一応の延命効果が認められてはいるものの薬剤の中止により免疫不全状態に戻る事実は、HIV 感染自体が治癒されているのではないことを示しており、粘膜における HIV の存在が制圧されていないことを物語っている。従来の薬剤による血液中のウイルス制御法に加え、粘膜における HIV の制御法を開発することにより、長期に亘る真のウイルス制御法が生み出されるものと期待したい。

文 献

- 1) Janeway CA, Jr., Medzhitov R : Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20 : 197-216, 2002.
- 2) Unutmaz D : NKT cells and HIV infection. *Microbes Infect* 5 : 1041-1047, 2003.
- 3) Saito N, Takahashi M, Akahata W, Ido E, Hidaka C, Ibuki K, Miura T, Hayamai M, Takahashi H : Analysis of evolutionary conservation in CD1d molecules among primates. *Tissue Antigens* 2005 (in press).
- 4) Shinya E, Owaki A, Shimizu M, Takeuchi J, Kawashima T, Hidaka C, Satomi M, Watari E, Sugita M, Takahashi H : Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 326 : 79-89, 2004.
- 5) 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.
- 6) Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux LV, Shvetz DE, Pauley DR, Knight HL, Rosenzweig M, Johnson RP, Desrosiers RC, Lackner AA : Gastrointestinal tract as a major site of CD4⁺ T cell depletion and viral replication in SIV infection. *Science* 280 : 427–431, 1998.
 - 7) Takahashi M, Ido E, Uesaka H, Fukushima T, Ibuki K, Miura T, Hayami M, Takahashi H : Comparison of susceptibility to SIVmac239 infection between CD4 (+) and CD4 (+) 8 (+) T cells. *Arch Virol* 150 : 1517–1528, 2005.
 - 8) Takahashi H : Antigen presentation in vaccine development. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 26 : 309–328, 2003.
 - 9) 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.
 - 10) Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C, Ichikawa M, Takeshita T, Takahashi H : Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis* 191 : 174–181, 2005.
 - 11) Watari E, Shimizu M, Takahashi H : Langerhans cells stimulated by mechanical stress are susceptible to measles virus infection. *Intervirology* 48 : 145–152, 2005.
 - 12) 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.
 - 13) Fujimoto C, Nakagawa Y, Ohara K, Takahashi H : Poly-riboinosinic 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.
 - 14) Hidaka C, Norose Y, Nakagawa Y, Shimizu M, Takahashi M, Owaki A, Nohtomi K, Toda M, Kusagawa S, Sakaguchi M, Kudo S, Takebe Y, Takahashi H : Dermal dendritic cells sensitized with plasmid DNA encoding immunostimulating sequence by gene gun efficiently prime murine HIV-1-specific CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. *Biomed Res* 25 : 83–91, 2004.