

学会印象記

第 20 回日本エイズ学会学術集会報告（基礎研究領域を中心に）

村上 努

Tsutomu MURAKAMI

国立感染症研究所エイズ研究センター

先日東京で開催された第 20 回日本エイズ学会学術集会に参加し、現在の日本の HIV/AIDS 研究の最先端に触れることができた。今年は社会医学系の会長による開催のためか基礎研究領域の演題が昨年に比べてやや少なかったが、その中でも、最新かつ興味深い研究結果が紹介され、活発な討論が行われた。本稿では、私見を交えながらいくつかの興味深い話題を報告する。

HIV-1 の Gag タンパク質の輸送と機能：現在の HIV-1 研究の中で最もホットな研究領域の一つが、感染細胞における Gag タンパク質の輸送のメカニズムとそれに関与する宿主因子の探索・同定である。今年はこのテーマについてのシンポジウムが行われ、多くの基礎研究者が参加した。まず、マサチューセッツ大学の Gottlinger は、HIV-1 の感染細胞からの放出に関与する宿主因子のひとつである CHMP タンパク質同士の相互作用が ESCERT-III のアセンブリーを調節していることを明らかにした。北里大・森川は、非ミリスチル化 Gag タンパク質によるドミナントネガティブな粒子形成阻害を示し、部分的なミリスチル化阻害でも十分に粒子形成を阻害できることからこの過程が新たな抗 HIV 薬の標的となりうることを示した。感染研の駒野は、Gag タンパク質のミリスチル化シグナルを欠失させ、N 末端に CXCR4 などの膜タンパク質を融合させてもその粒子形成や粒子放出が低効率ながら起こることを示し、レトロウイルスが選択した Gag のミリスチル化の意味について考察を加えた。最後に横浜市大の梁は、HIV 感染で誘導される遺伝子産物の一つである SOCS-box タンパク質が Gag タンパク質に結合し、Gag タンパク質の安定性と細胞質膜への輸送を促進することを報告した。SOCS-box タンパク質の HIV-1 アセンブリーへの関与は世界に先駆けての発表であり、新たな抗 HIV 薬の標的としても注目に値する。一般演題では、東京医科歯科大学の大庭ら（山本研）が、最近インターフェロンによる抗ウイルス応答の調節因子としても注目されているプロリリンソメラーゼ Pin 1 が Gag のアセンブリーを負に制御している可能性を示し、新たな制御因子の候補として今後の展開が期待される。

HIV-1 の複製に関与する宿主因子の探索・同定：現在一

定の成果をあげている HAART のバックアップとして必要な、新しい作用機序を有する抗 HIV 薬・エイズ治療薬の開発につながる研究の一つが、ウイルス複製制御宿主因子の探索・同定である。これに関しても複数の発表があった。昨年の本学会で東京医科歯科大の増田らによって発表されたインテグラーゼ (IN) 結合因子であり、逆転写過程を正に制御する Gemin2 について、そのサブタイプ 2 α が HeLa 細胞の、2 γ が MDM における HIV-1 の複製にそれぞれ重要であるという詳細な解析結果が報告された。また、Gemin2 に結合できない IN 変異体は HIV-1 の逆転写が著しく減少し、この宿主因子の逆転写過程における重要性が確認された。その他阪大微研の北川ら（生田研）が Gag の輸送への関与が報告されている AP-2 が HIV-1 の複製前期過程を負に制御するという新たな機能を示すなど複数の興味深い報告がなされた。

新規抗 HIV 薬の研究・開発：上述した HAART のバックアップの方向性の一つは、既存の逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤と比較して、より高活性で副作用が少なく、薬剤耐性ウイルスが選択されにくい同種の阻害剤を開発することである。熊本大・満屋らは、プロテアーゼ阻害剤 TMC114 (DRV) とその誘導体である GRL-98065 が多剤耐性臨床分離株にも高い抗 HIV 活性を示し、かつこれらの薬剤に対する耐性誘導の困難さを示した。一方、新しい作用機序を有する薬剤の研究では、感染研駒野らと千葉大藤ら（星野研）の RNase H 活性阻害薬の低分子化合物スクリーニングと、コンピューターシミュレーションによる作用機序解析と最適化の試みとその標的の新規性も含めて今後の進展が期待される。

HIV・エイズワクチン研究：現在、エイズワクチン開発は世界中での多大な研究にも関わらず、予防、治療どちらのワクチンも成功に至っていない。今回の学会では米国からの 2 名招待講演者を招いてエイズワクチン開発へむけての基礎的取り組みに関するシンポジウムが開かれた。東大医科研の俣野は、遺伝的背景 (MHC ハプロタイプ) の明確なサルを用いて DNA プライム・組換えセンダイウイルスブーストワクチンによる免疫とその後の SIV 感染実験における CTL エスケープ変異を経時的に解析することによ

り、1) ワクチンによって誘導されるのは **Gag** 特異的 CTL で、2) ウイルス感染後に誘導されるのが他の抗原に特異的な CTL であることを明らかにした。Wisconsin 国立霊長類センターの **D. Watkins** は、感染防御に有効な CTL を誘導するためにはどの抗原で免疫するのがよいかについて検討を加え、ウイルス感染後数時間で **Gag** 特異的 CTL が誘導されるという興味深い結果を報告した。感染研の森、New England 霊長類センターの **P. Johnson** はともに弱毒 SIV の感染が生ワクチン効果を生じ、それに引き続き行われる SIV 感染を防御できるという事実から、有効なワクチン開発につながる弱毒 SIV の惹起する防御機構の解明に取り組んでいる。いわゆるプライム・ブーストの種々の組み合わせで、細胞性免疫誘導型のみならず中和抗体誘導型ワク

チンを目指した研究や治験も進められているが、このシンポジウムの演題のような感染防御機構や CTL のエスケープ変異に関する地道な基礎研究が有効なワクチンの創製には不可欠に思われる。

このほかにも興味深い発表が数多くあったが紙面の都合にて省略させていただく。日本では相変わらず、HIV 感染者が年々増加しているにも関わらず、エイズの基礎研究の研究予算枠が年々厳しさを増している。そうした中、上述したようにわが国の基礎研究者の多くがユニークな研究成果をあげている。基礎研究のさらなる進展を含めエイズ学会のますますの発展を祈念し、自らも基礎研究者の一人として成果をあげるべく日々精進していこうと思っている。