

特集：HIV 複製研究の最前線

HIV 複製研究の最前線 序論

Update on the Basic Research in the HIV Replication Cycle

Introduction

村上 努

Tsutomu MURAKAMI

国立感染症研究所・エイズ研究センター

AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases

1980年代にまずアメリカで注目され、その病名もつけられた HIV 感染症・エイズは全世界に広まり、現在もサハラ砂漠以南のアフリカを中心に大きな社会的被害をもたらしている。2006年のWHOの統計によるとHIVの感染者は約4,000万人、エイズによる過去1年間の死亡者は約300万人である。この医学的かつ社会的な大問題を解決するために、開発研究が二つの方向から精力的に進められている。一つは、HIV感染の予防または治療効果をもつワクチンの開発である。しかし、開発へ投入されている多大な努力にも関わらず、ヒトでの有効性が確認されたワクチンの開発は現在まで成功していない。もう一つは、抗HIV活性をもつ低分子化合物、すなわち抗HIV薬の開発である。現在、HIV-1逆転写酵素とプロテアーゼに対する特異的阻害剤を用いた多剤併用療法（HAART）がエイズ発症阻止に効果を上げ、これを利用できる先進国ではHIV感染者の致死率が劇的に低下している。しかしながら、このHAARTではHIVを体内から完全に排除できず、恒常的に抗HIV薬を服用する必要がある。さらに、薬剤の副作用、あるいは薬剤耐性HIVの発生と蔓延による治療効果の低減が大きな問題となっている。そこで、現在求められているのは、1) 薬剤耐性ウイルスが出現しにくく、副作用の少ない抗HIV薬、または2) 既存の抗HIV薬とは異なる作用点をもつ新規抗HIV薬である。実際、最近HIVの侵入阻害剤やインテグラーゼ阻害剤が新たに認可されている。

これら新しい作用機序を有する抗HIV薬やワクチンの開発の基礎になるのは、ウイルスの複製機構の研究である。HIVの複製機構の研究に関していえば、まず、ウイルスの構造遺伝子、アクセサリ遺伝子に様々な変異（点変異、欠失変異、置換変異など）を導入し、それらのウイルス複製に対する影響を調べることによって各ウイルス蛋白

質の機能を解析する研究が精力的に行われ、現在では各HIV遺伝子の複製における役割はかなり解明されてきている。HIVなどウイルスは、宿主の様々な細胞内装置を利用して複製する。HIVの複製研究においても、レセプター（CD4）、コレセプター（CCR5、CXCR4など）の発見を皮切りに、様々な宿主細胞性因子がHIVの複製を正または負に制御していることが明らかになってきた。特に、今世紀にはいつから、HIV-1のアクセサリ遺伝子産物の一つであるVifと相互作用する抗HIV-1因子APOBEC3G、カプシド蛋白質（CA）を標的として異なる宿主への伝播を抑制する宿主因子TRIM5αなどが発見された。また、ごく最近、HIV-1のアクセサリ遺伝子産物Vpuが相互作用するウイルス放出阻害因子Tetherinが報告された。このように、現在はHIV複製の研究者の多くがウイルスと相互作用する宿主因子の研究に参画している。

そこで、本特集では、このような最近のHIV複製に関する基礎研究の現状を日本のエイズ研究関係者に広く提供するために、世界的にも注目される独自の研究を行っている気鋭の日本人研究者5名に、自身の研究内容を中心に関連分野の最新の知見をまとめていただいた。HIVは、まずEnv蛋白gp120がレセプターCD4とコレセプターであるケモカインレセプター（主にCCR5またはCXCR4）に結合し構造変化を起こした後、もう一つのEnv蛋白gp41を使用してウイルス膜と標的細胞膜の膜融合を引き起こして細胞に侵入する。次にCAの部分分解を伴うが、未だにその機構がほとんど解明されていない脱殻という過程を経てウイルスコアの内部成分が細胞内に注入される。その後、HIVは自らの逆転写酵素とインテグラーゼの作用によりゲノムRNAをDNAに変換し、核内輸送を経て宿主細胞の染色体DNAに組み込まれる。ここまでをウイルス複製前期過程という。増田（東京医科歯科大）は、このHIV複製前期過程に関与する宿主因子群について、特にインテグラーゼとの相互作用が報告された因子について自身の研究グルー

著者連絡先：〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1 国立感染症研究所エイズ研究センター

2008年2月7日受付

プが発見した **Gemin2** も含めて **HIV** 複製制御の観点から概説する。2004年2月、**TRIM5 α** と呼ばれる宿主蛋白が **HIV-1** に対してサルがもつレトロウイルス制限因子であることが報告された。その作用機構としては、上述の複製前期過程において細胞内に侵入するウイルスコア (**CA**) を捕捉し、ユビキチン・プロテアソーム経路を利用して共分解する脱殻過程への影響と、プロテアソーム経路非依存的な逆転写産物の核移行の阻害が考えられている。この抗ウイルス自然免疫因子について、中山 (大阪大・微研) がカニクイサル **TRIM5 α** を材料に行われた、相互作用するウイルス側の領域決定や **TRIM5 α** の一塩基多型についての研究結果を中心に紹介する。この **TRIM5 α** と並んで抗ウイルス自然免疫としての重要性が明らかになったのが **APOBEC3** ファミリー蛋白である。その研究の端緒は **HIV-1 Vif** の要求性に関する細胞依存性に関する解析から見いだされ、2002年に同定された **APOBEC3G** である。高折 (京都大) が概説するように、**APOBEC3G** はウイルス粒子中に取り込まれると、複数の機序で次の感染の逆転写の過程でウイルス複製を阻害する。**Vif** はウイルス産生細胞において **APOBEC3G** と結合することによって、自身も含めユビキチン・プロテアソーム経路での分解を図ることによってその抗ウイルス活性を中和することも明らかになった。さらに興味深いことには、**APOBEC3G** 以外の多くの **APOBEC3** 蛋白が **HIV-1** のみならず他のウイルスやレトロトランスポゾンにまで抗ウイルス活性を示すことが明らかになり、**APOBEC3** ファミリー蛋白は新しい自然免疫の概念をも生み出している。染色体 **DNA** に組み込まれた **HIV DNA** はウイルス調節蛋白 **Tat**, **Rev** や宿主因子の作用でゲノム **RNA** に転写、核外輸送される。その後、細胞質において翻訳されたウイルス蛋白は細胞質膜へ輸送後、ゲノム

RNA や **Env** 蛋白を取り込んで組み立てられ子孫ウイルスとして出芽・放出され、ウイルスプロテアーゼによる活性化を経て成熟ウイルス粒子となる。以上のプロセスをウイルス複製後期過程と呼ぶ。最近の研究で、この後期過程、中でもウイルス粒子形成やその出芽・放出に様々な宿主因子が関与していることが次々と明らかになってきている。特に粒子出芽に後期エンドソームへの輸送に関与する一連の分子群 **ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport)** が利用されているという知見は大きなトピックスの一つである。森川 (北里大・生命科学研) は、**HIV** 粒子形成の中心的役割を演じている **Gag** 蛋白の細胞内輸送、アセンブリー、細胞質膜へのターゲティングと関連宿主因子に焦点を絞り、非ミリスチル化 **Gag** 蛋白によるドミナントネガティブな粒子形成阻害や **SNARE** 複合体の **Gag** 蛋白の細胞内輸送への影響など著者らの最新の研究成果を交えて解説する。複製後期過程においてウイルス粒子内に取り込まれるゲノムは、**HIV** をはじめとするレトロウイルスにおいては粒子内で二量体化していることが以前から知られているがその理由については十分な説明がなされていなかった。櫻木 (大阪大・微研) は、この古くて新しい命題に対して、粒子内 **HIV-1** ゲノム二量体化をゲノムパッケージングと独立に解析できる系など独自の実験系を次々と構築し、ゲノム二量体化が **HIV** 複製過程の複数のステップで重要な役割を果たしていることを明らかにした。本稿では著者の成果を中心に **HIV** ゲノム二量体化の機構について紹介する。

以上のような **HIV** 複製機構に関する基礎研究は、細胞生物学や構造生物学の研究成果と相まって、**HIV** と宿主因子の相互作用を特異的に制御する新しい作用機序を有する抗 **HIV** 薬やワクチンの開発につながることを期待される。