

学会印象記

第 21 回日本エイズ学会学術集会に参加して

上野 貴将

Takamasa UENO

熊本大学エイズ学研究センター

1. はじめに

第 21 回日本エイズ学会学術集会（会長：高田昇先生）が、2007 年 11 月 28 日から 3 日間にわたって、広島国際会議場で開催された。国際エイズ会議においては「基礎科学」分野の貧弱さが問われて久しい。基礎科学的なエイズ研究が衰退したというよりも、むしろ他に専門的な学会が多数できて細分化されたためであろう。エイズ研究が成熟し細分化される中で、さまざまな背景を持ったエイズ研究者の横のつながりを作り、維持していくことは並大抵の努力ではなさそうである。本学会の実行委員・プログラム委員の方々はさぞ苦勞されたのではないだろうか。そういう私もつい専門に近いところで行動する典型的なケースの一人で、臨床医学や社会医学の研究発表はとても敷居が高い。結局は、自分がこれまで得た経験や知識の中で分かる分野の会場にしか参加しなかった。以下に、「免疫・ワクチン」分野から見た今回の学術会議でのトピックを振り返ってみたい。

2. 「免疫・ワクチン」分野

アフリカやアジアなど貧困にあえぐ地域でのエイズ流行を受けて、流行阻止を目指したエイズワクチンの研究・開発は全世界で盛んである。欧米を中心に、エイズワクチン開発だけでなくヒト免疫学の基礎的理解を目指す多数の巨大な研究・開発プロジェクトが進行中である。一方、本邦ではヒト免疫分野でこうした包括的な取り組みは見当たらず、どちらかという個々の研究者の個性を下にした独自の取り組みが多い。今回の学術集会では、概して大きなブレークスルーは見当たらなかったが、どのグループも着実に前進しているという印象を持った。T 細胞の抗ウイルス機能や補助刺激レセプターの発現と機能解析、樹状細胞の機能や抗原の糖鎖が免疫系に与える影響など、ヒト検体を用いたものからサルあるいはマウスをモデルとしたものまで多岐に及んでいた。また、ヒト腸管組織における HIV 感染を明らかにしようとする研究（日本医科大学、高橋先生のグループ）、粘膜ワクチンを目指した研究（熊本大学、庄司先生のグループ）、長期未発症者での中和抗体を網羅的

に解析しようとするアプローチ（熊本エイズセンター、松下先生ら）など、これまでの成果を基にした新たな取り組みについては、今後の展開が楽しみである。一方で、中和抗体エピトープ領域の構造モデリング（国立感染症研究所、佐藤先生のグループ）や抗 HIV 免疫応答の数理モデル解析（静岡大学、岩見先生ら）など、バイオインフォマティクスあるいはシステムズバイオロジーといった新しいアプローチが現れてきた。こうした研究が、現実の問題・課題に新しい解決策を示してくれるかもしれない。

3. HIV-2 感染症

HIV-2 は HIV-1 に近縁のレトロウイルスで、エイズの原因ウイルスの一つであるが、HIV-1 に比較して、多くの HIV-2 感染者の病態進行は極めて緩やかである。なぜ 1 型と 2 型でヒトに対する病原性が大きく違うのかという問題は、HIV-1 の激しい病原性発現メカニズムを明らかにする上で重要である。この点について、今回の学術集会で興味深い発表があった。大阪大学微生物学研究所の塩田先生らは、シンポジウム 13「HIV 増殖とその制御分子」で、HIV-1 感染抵抗性を付与する因子である TRIM5 α について発表された。HIV-1 は、ヒト TRIM5 α の作用から逃れ、ヒト細胞に容易に感染を成立させる。ところが、塩田先生らがヒト TRIM5 α の HIV-2 に対する作用を注意深く解析したところ、ある種の HIV-2 株に感染抵抗性を示すことがわかった。HIV-2 カプシドのループ形成領域のアミノ酸がプロリンだと TRIM5 α の作用を受けて、HIV-2 はヒト細胞で増殖しにくくなるのである。HIV-2 ではなぜかウイルスにとって不利と思われるプロリン型のものが多い。この点についての講演後の質疑応答で、同じ領域に細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の選択圧が働くため、ウイルスにとって一見不利に見えるプロリンが CTL 逃避変異体として選択されているのではないかとの考えが示された。実は、この学術集会のちょうど 2 週間前に私が所属する熊本大学エイズ学研究センターの 10 周年記念シンポジウムがあり、アフリカで HIV-2 感染者のコホート研究をしている S. Rowland-Jones 教授（オックスフォード大学）が、HIV-2 に対する CTL 応答について講演された。HIV-1 感染症では病態の

早期進行と相関する HLA クラス I アリルである HLA-B35 が、どうやら HIV-2 感染症では逆に病態制御に関係しているらしい。HIV-2 感染症では、Gag に対して非常に強い HLA-B35 拘束性 CTL 応答が見られるということであった。両者の発表を重ね合わせて見ると、どうもこの CTL 応答が TRIM5 α に対する感受性を決めている部位なのではないかと勝手に想像してしまった。ウイルス抵抗性因子と獲得免疫応答の共同作業が、HIV-2 の病原性を抑え込む原動力となっているのかもしれない。今後の進捗がきわめて興味深い。

4. Elite Controllers

HIV-1 感染者の中には自ら血漿ウイルス量を検出限界以下に抑えることができる Elite Controller と呼ばれる人たちがいる。欧米ではおよそ 300 人に 1 人の割合でいると考えられている。この数年、ハーバード大学の B. Walker 教授らのグループは、インターネット等を通じて Elite Controller を広く募り、HIV-1 を制御できる遺伝的背景を明らかにする研究を精力的に進めている。シンポジウム 2「HIV に対する宿主防御免疫機構：自然免疫から適応免疫まで」において、東京大学医科学研究所からハーバード大学に留学中の三浦先生（写真参照）が、最新の途中経過を広島に運んで来てくれた。アメリカの大規模研究プロジェクトの途中経過データに国内で触れられることはめずらしい。まず最初に驚いたのが、リクルートした HIV 感染者の数である。300 人に 1 人という低頻度であるにもかかわらず、すでに 500 人超の Elite Controller を集めることができたとのことであった。ウイルス学的な解析からは、Elite Controller と病態進行者の間で、今のところ大きな差は認められていないようであった。それに比べて、Elite Controller 自身のゲノム解析は興味深いものであった。Elite Controller の多く



発表直前で緊張気味の三浦先生（ハーバード大学）

が、HLA-B57, B27, B51 など、病態遅延と相関することが知られている HLA クラス I アリルを有していた。このことは、CTL 応答が生体内の HIV 複製制御に大きく関わるというこれまでの見解を再確認するものである。一方、興味深いことに、CCR5 変異など既知の宿主ファクターをすべて含めても、Elite Controller の 70% ほどしかカバーされないそうである。Elite Controller たる未知の遺伝学的要因があることを強く示唆する結果である。研究途上での経過発表とはいえ、示唆に富む内容が目白押しであった。

5. 日本人と HIV-1 感染症

ヒトゲノムは多様である。遺伝子や一塩基レベルの多型性は、単に抗 HIV 薬剤の吸収や代謝に影響するばかりでなく、HIV 感染に対する感受性・抵抗性あるいは病態進行に影響する。実際そうしたヒト多型性遺伝子が最近サイエンス誌に報告された。この学術会議においても、近畿大学の宮澤先生らが、エイズの病態進行に影響する遺伝的要因として、イタリアのある地方に特有の遺伝子多型を報告した。こうした研究成果を目の当たりにしたとき、それでは日本人と HIV の関係はいったいどうなのだろうと思ってしまふ。「日本人」を厳密に生物学的に定義することは不可能だが、ヨーロッパやアフリカなど他の地域の人々と比較すると、明らかな違いがある。たとえば、HLA クラス I アリルの頻度分布は大きく異なっている。欧米の研究で明らかになった病態遅延と相関する HLA-B57, B27, B51 アリルのうち、HLA-B57, B27 は日本人にはほとんどいない。HLA-B51 は 15% ほどである。熊本大学の滝口先生らは、国立国際医療センターの血友病患者など約 200 人を調べたところ、長期未発症者は 3 人で、そのすべてが HLA-B51 を持っていたと報告した。もちろんこの数字からも分かるとおり、HLA-B51 を持つすべての人が HIV を制御できるわけではない。この発表後に、他の施設では長期未発症者の割合がもう少し多く認められているので、この結果は日本人の長期未発症者の割合を反映していないのではという疑問がなされた。長期未発症の定義の問題も残るが、この質問に適格に答えられる研究は日本では実施されていない。たとえば日本人感染者の半分以上をカバーしようとするようなゲノム研究は、個々の研究者や臨床医が個別に対応できる課題ではない。しかしながら、技術的には可能なアプローチであるし、多くの示唆に富む結果が期待できる。

6. おわりに

私は今回の学術集会では、最終日の最終セッションの座長を務めさせていただいた。時間的な問題からか、興味深い話題がいくつもあったにも関わらず、聴衆があまり多く

ない上に、部屋が広すぎたことも災いして、何となくさびしい思いを抱いた。一方、このセッションに参加して下さった方々は非常に熱心で、質疑応答も活発であったことは救いであった。個人的な意見であるが、学会主催の年に一度の学術集会ではシンポジウムなどの「招待演者による講演会」形式よりも、むしろ一般演題セッションがもっと充実して欲しいと思っている。発表者だけでなく、聞く側の人の数と質を維持するという大変な作業であると察せら

れる。しかし、若手研究者の研究者の育成を考えると、講演を聴いて勉強することももちろん大切だが、自分の仕事を発表して、他のグループの専門家から質問・批判・激励を受ける経験（もちろん自分が質問する経験も）は何事にも代え難いのではないだろうか。そういう自分も内容を理解できる一部のセッションにしか参加しなかったので、この次はもう少しがんばろうと思っている。