

## 第21回日本エイズ学会シンポジウム記録

## 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

Host Immune Responses against HIV Infection :  
Innate and Adaptive Responses宮澤 正顯<sup>1</sup>, 横田(恒次) 恭子<sup>2</sup>, 三浦 聡之<sup>3</sup>, 滝口 雅文<sup>4</sup>, 俣野 哲朗<sup>5</sup>Masaaki MIYAZAWA, Yasuko TSUNETSUGU-YOKOTA, Toshiyuki MIURA,  
Masafumi TAKIGUCHI, and Tetsuro MATANO<sup>1</sup> 近畿大学医学部<sup>2</sup> 国立感染症研究所免疫部<sup>3</sup> Harvard Medical School, MGH<sup>4</sup> 熊本大学エイズ学研究センター<sup>5</sup> 東京大学医科学研究所

本稿では、HIV に対する宿主防御免疫機構について、第21回日本エイズ学会学術集会シンポジウムで発表された内容を中心に、自然免疫から適応免疫までにわたるいくつかの研究を紹介し、今後の研究の方向性について概説する。

HIV 感染防御反応は大きく自然免疫と適応免疫とに分けて考えることができる(図1)。狭義の自然免疫としては、NK 細胞反応などの抗ウイルス作用と、適応免疫活性化作用などがある。さらに、APOBEC3G などのような抑制因子による作用も広義の自然免疫と考えることもできる<sup>1)</sup>。

一方の適応免疫反応の起点は、樹状細胞における抗原提示とそれに引き続くウイルス特異的 CD4 陽性 T リンパ球反応ということもできる。HIV 感染症においては、このウ

イルス特異的 CD4 陽性 T リンパ球がウイルスの標的細胞となりえることが特徴の一つである。

この適応免疫の代表的エフェクターとしては、抗体と細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) が知られており、後者の CTL については HIV 感染抑制において重要な役割を担っていることが指摘されている。特に、HIV の CTL からの逃避機構の解析ならびに CTL エスケープ変異を有する HIV の複製能の解析は、HIV 持続感染成立機序を考えるうえで重要である。

## HIV-1 感染抵抗性を賦与する新規宿主遺伝子の解析とその作用機序

レトロウイルス感染に対し自然抵抗性を賦与する宿主遺伝子は、主にマウスのフレンド白血病ウイルスを用いて解析されてきた。これら宿主遺伝子は、ウイルスの標的細胞への吸着侵入や細胞内での複製過程を干渉するものと、ウイルス抗原に対する宿主免疫応答を制御するものとに大別される<sup>2)</sup>。

HIV-1 感染、あるいは感染後のエイズ発症経過に影響を与えるヒト遺伝子についても、ウイルスの侵入・複製に直接関与するものと、宿主応答を制御するものとが報告されている。しかし、既知の抵抗性遺伝子の効果を全て合わせても、知られている HIV-1 感染抵抗性あるいはエイズ発症抵抗性の 10% 程度しか説明出来ないとされ、未知の宿主遺伝子の存在が指摘されていた。

宮澤らは、特定の HIV-1 感染者と長年に亘り非防御的性的接触を反復しているながら、末梢血に HIV-1 ゲノムも HIV-1 反応性 IgG 抗体も検出されない「HIV-1 曝露非感染者」の遺伝的解析を行ってきた。これら曝露非感染者は、粘液中に HIV-1 と反応する IgA を持ち、その末梢血単核球

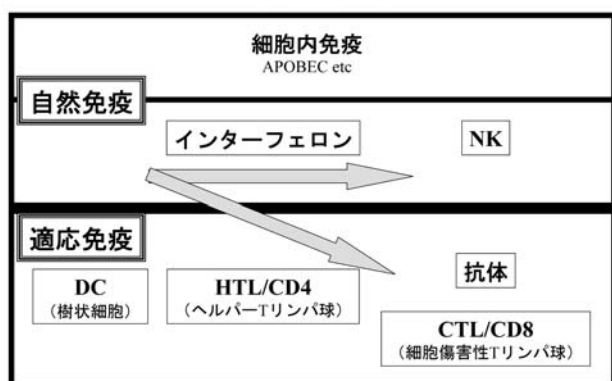


図 1

著者連絡先：俣野哲朗 (〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1  
東京大学医科学研究所感染症国際研究センター)

2008 年 4 月 30 日受付

は HIV-1 抗原刺激により感染者より高いレベルの IFN- $\gamma$  を産生する。マイクロサテライトマーカーを用いた解析から、第 22 染色体の特定領域に曝露非感染者に特徴的な対立遺伝子の集積を見出し、その近傍に組換え点を発見した。その後、候補領域全遺伝子の発現解析と既知単一塩基多型の遺伝子型比較、およびゲノムシーケンスの比較を行い、免疫系細胞で発現するある遺伝子に新たに見出したエンハンサー領域に、曝露非感染者で特定のハプロタイプが集積することを発見した。曝露非感染者に集積するこのハプロタイプは機能性で、より高い遺伝子発現を誘導し、試験管内で CCR5 指向性 HIV-1 の複製を阻害した。この HIV-1 感染抵抗性遺伝子の作用機序の解析をさらに進めることにより、HIV-1 感染予防・治療法への応用の可能性が期待される。

### HIV 慢性感染期における HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の機能障害—ワクチン開発に向けての考察

HAART の普及によりエイズによる死亡は激減したが、静止期 CD4<sup>+</sup> 記憶 T 細胞に潜伏感染したウイルスは完全には排除できない。例えば治療により CD4 細胞数が増加しても免疫機能は完全に回復されず、抗 HIV 免疫応答が十分に作用していないことが問題である。近年、RNA 干渉作用を HIV 治療薬として応用する試みが数多くなされている。横田らは U3 領域と重複する *nef* 遺伝子部分の short hairpin RNA (shRNA) をレンチウイルスベクターに組み込んだ shRNA 発現システムを構築した (Lenti shNef366)。この Lenti shNef366 はマクロファージにおける HIV-1 増殖を安定かつ効率良く抑制し、新たに産生される HIV-1 の感染性も低下させたことから、HIV に対する遺伝子治療に有用であると思われた。慢性 HIV-1 感染者には HIV 特異的 CD4<sup>+</sup> T 細胞の抗原特異的な増殖機能障害があり、このことは血中ウイルス量と密接に関連しているが、ウイルスの潜伏感染が関与している可能性は明白でない。そこで慢性 HIV-1 感染者の T 細胞に Lenti shNef366 を感染させ、Gag に対する CD4<sup>+</sup> T 細胞の増殖能を解析した。その結果、Lenti shNef366 を導入することにより、Gag 特異的 CD4<sup>+</sup> T 細胞の増殖は血中ウイルス量の高い感染者群で有意に回復できることが明らかとなった。従って、抗原刺激を介した HIV 増殖抑制は HIV 特異的 CD4<sup>+</sup> T 細胞を保護して抗 HIV 免疫応答を高めると考えられ、新たなワクチン戦略の必要性を示唆している<sup>3)</sup>。

### Elite Control of HIV-1 Infection

HIV-1 感染症者の中には、薬剤による治療を必要とせず、自ら血漿中ウイルス量を検出限界以下 (< 50 copies/ml) に抑えることのできるものが存在する。彼らは Elite

Controllers (EC) と呼ばれ、欧米においては、およそ 300 人に一人くらいの割合で存在すると考えられている。彼らは十から二十年以上にわたり CD4 陽性細胞数の減少を経験しておらず、ほとんどのものではウイルス量の増加も認めない。彼らの HLA Class I タイプをみると、実に 40% 以上が B\*57 であり、20% の B\*27 と続く。しかしながら、その抑制機序は未だ明らかにはなっていないといえない。それ以外に何か共通なものがあるのか、あるいは、それぞれの EC で、ウイルス学的因子、免疫学的因子、その他の host の遺伝的因子が複雑に絡み合っているのかも不明である。三浦らは、多くの EC を集め、包括的にウイルス、免疫細胞、ホストゲノムの三方向からアプローチしている。ホストゲノムに関しては、haplotype map を用いた、whole genome association study が進行中である。ウイルスシーケンスからのアプローチ、特定の HLA に関連した変異による fitness costs、大量のキメラウイルスの複製能力の比較などのデータの蓄積が進んでいる<sup>4)</sup>。

### 免疫逃避と CTL

CTL は HIV-1 の増殖を抑制しているが、一方 HIV-1 は CTL から逃避し生体内で増殖し続けることにより、いずれ免疫系を完全に破壊しエイズを発症させる。この CTL からの逃避したウイルスに生じた変異により、生体内での HIV-1 の増殖能が低下を示す場合と、増殖能に影響を及ぼさないすなわち増殖能の低下が見られない場合がある。前者ではエイズ発症の遅延が見られ、後者は多くの患者で見られるように比較的短い期間でエイズを発症する。

海外のコホート研究では、HLA-B\*57、HLA-B\*27、HLA-B\*51 がエイズの発症遅延と相関する HLA 抗原として知られている。このうち日本人では HLA-B\*57、HLA-B\*27 は 1% 未満しか見られないアレルであり、HLA-B\*51 のみが研究に対象となりうる。滝口らは HLA-B\*5101 により提示されるエピトープを認識する CTL とそのエピトープの解析をおこなった<sup>5)</sup>。長期未発症者 (LTNP) では変異により増殖能が低下するウイルスが見られるが、その他の患者では変異によりウイルス量の低下が見られない変異ウイルスが出現することを明らかにした。これらの患者の解析より、免疫逃避するウイルスが日本人に蓄積してきていることが明らかになった。このようなウイルスに対する今後の免疫療法とワクチン開発に関する検討も興味深い。

HLA-B\*57 拘束性 TW10 (HIV-1 Gag 240-249) エピトープ特異的 CTL は、強い HIV-1 複製抑制能を有すると考えられており、その CTL エスケープ変異によるウイルス複製能の低下も報告されている<sup>6)</sup>。近年、滝口・俣野らは、サル免疫不全ウイルス SIVmac239 の Gag においてこの TW10 と

ほぼ相同な領域 Gag241-249 をエピトープとする CTL の解析をサルエイズモデルで進め、このエピトープを拘束する主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) アレル Mamu-A\*90120-5 を同定した<sup>7)</sup>。Mamu-A90120-5 と HLA-B\*5701 との構造を比較したところ、全体としては相同性が低かったが、抗原ペプチド結合ドメインのみの構造比較では、ペプチド結合に関わる位置のアミノ酸配列は相同性が高いことが判明した。この Gag241-249 特異的 CTL も強い SIV 複製抑制能を有することが示されており、その CTL エスケープ変異によるウイルス複製能の低下も明らかとなっている<sup>8)</sup>。したがって、この MHC-I アレルを有するサル群を用いた SIV 感染への Gag241-249 特異的 CTL の影響の解析は、極めて興味深いと考えられる。

### HIV/SIV 感染への中和抗体の影響

適応免疫のもう一つの代表的エフェクターである抗体の HIV 感染への影響も重要なテーマの一つである。HIV 感染初期における中和抗体誘導効率の低いことが一つの特徴であるが、さらに *in vivo* における中和抗体の抗 HIV 複製抑制効果の解明も大きな課題の一つである。特に、感染成立後の感染初期における中和抗体の HIV 複製抑制効果は不明で、これまでのサルエイズモデルにおける解析でも、感染成立後の中和抗体のウイルス複製抑制効果には疑問符がつけられていた。しかし、近年の俣野らが行った SIV 感染成立後 7 日目の中和抗体受動免疫実験では、中和抗体接種群で、セットポイント期の血漿中ウイルス量が対照群と比較して有意に低い値を示す結果が得られた。さらなる解析から、この SIV 複製抑制機序に、中和抗体による樹状細胞へのウイルス粒子取込みと、それに引き続く細胞性免疫誘導亢進が関与している可能性が考えられた。この結果は、HIV/SIV 感染成立後の中和抗体のウイルス複製抑制効果を初めて示すものである。したがって、HIV 感染初期における中和抗体誘導不全が HIV 慢性持続感染成立に寄与していると考えられる<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) Takeuchi H, Matano T : Host factors involved in resistance to retroviral infection. *Microbiol Immunol*, in press.
- 2) Miyazawa M, Tsuji-Kawahara S, Kanari Y : Host genetic factors that control immune responses to retrovirus infections. *Vaccine*, in press.
- 3) Yamamoto T, Tsunetsugu-Yokota Y : Prospects for the therapeutic application of lentivirus-mediated gene therapy to HIV-1 infection. *Curr Gene Therapy* 8 : 1-8, 2008.
- 4) Miura T, Ngumbela K, Ramduth D, Pereyra F, Walker B : HIV controllers. *IAVI Report* 11 (3) : 1, 2007, [www.iavireport.org](http://www.iavireport.org).
- 5) Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M : Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. *J Immunol* 174 : 36-40, 2005.
- 6) Goulder PJ, Watkins DI : HIV and SIV CTL escape : implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4 : 630-640, 2004.
- 7) Tsukamoto T, Dohki S, Ueno T, Kawada M, Takeda A, Yasunami M, Naruse T, Kimura A, Takiguchi M, Matano T : Determination of a major histocompatibility complex class I restricting simian immunodeficiency virus Gag241-249 epitope. *AIDS*, in press.
- 8) Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Tsukamoto T, Yamamoto H, Dohki S, Takiguchi M, Matano T : Involvement of multiple epitope-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vaccine-based control of simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 80 : 1949-1958, 2006.
- 9) Yamamoto H, Matano T : Anti-HIV adaptive immunity : determinants for viral persistence. *Rev Med Virol*, Epub ahead of print, 2008.