

## 学会印象記

極私的エイズ学会印象記  
～基礎ウイルス学者の視点から～

櫻木 淳一

Junichi SAKURAGI

大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野

第22回日本エイズ学会学術集会は2008年11月26日から28日まで大阪にて開催された。会期中はおおむね好天に恵まれ、早朝から夜まで多くのセッションにおいて熱気溢れるディスカッションが随所で展開され大きな成功を修めた。参加者の熱意はもちろんだが成功の一因に学会場の快適性を挙げておきたい。会場である大阪国際交流センターは近鉄上本町駅や市営地下鉄の二駅から徒歩10分以内と交通至便で、4口演会場とポスター会場がコンパクトにまとまり、会場移動はどこも1分以内という印象であった。上本町駅周辺はキタやミナミといった歓楽街と比べれば規模こそ小さいが、それでもかなりの数の飲食店が軒を並べており、夜の交流にも事欠くことは無かった。唯一の難点は強いて挙げれば会場一階と二階を結ぶ階段だったようで、あえぐように息を切らしながら登る中高年の方がままた見られた。学問と同様に自身の健康にも目を向ける良い機会となったことと思う。

さて学会印象記ということなので、私のフィールドである基礎系の発表についていくつか紹介していくことにしたい。基礎系の口演発表はほぼすべて第4会場に集約されており、会期中ここに籠もっていればすべてが聴講できた。初日と二日目に行われたシンポジウムを中心に紹介し、そのあと気になった演題を少々取り上げたいと思う。

初日のシンポジウムは「ヒトはなぜエイズになるのか」と題し、HIV感染における種間あるいは個体内バリアーに関する様々な問題について4名の演者が各々の視点からの検討を行った。

阪大微研の中山はHIV感染抑制宿主因子Trim5αについての知見を発表した。HIVがサルに感染できない理由の一つとして現在注目されているTrim5αであるが、その作用機序についてはまだ全貌がつかめていない。サル細胞ではHIVの感染は逆転写の時点で障害が起こっていることが知られ、Trim5αの働きによると考えられている。ヒト・マカクザル・アフリカミドリザルのTrim5αの間で組換え体を作成した結果、SPRYドメインのV1領域に種特異的障壁をもたらす機能があることを見いだした。また、ウイルス側の決定域について、従来言われていた構造蛋白Gagの

カプシド(CA)のS4/5 Loopよりも、むしろS6/7 LoopにTrim5αのターゲットがあるとの指摘をした。

続く徳島大の野間口はSIVとHIVの組換えによる「限りなくHIV-1に近いSHIV」作成の試みについて発表した。既知の抗ウイルス因子Trim5αおよびAPOBEC3の標的であるHIV CAの一部およびVifをSIVのそれらと置換したHIVを作成したところサル体内で増殖可能となったこと、しかし増殖能が悪く発症もしなかったためウイルスEnvのコレセプター指向性の切替やサル細胞を用いての馴化を試み、増殖能の増強にかなり成功している現状が示された。遺伝子変異解析の結果Envとインテグラーゼ(IN)のそれぞれ1アミノ酸の置換変異が重要な役割を果たしている興味深い結果が得られた。さらにサル種を変えたin vitro 馴化なども試みており、「ほぼHIV」によるサル発症モデル開発への期待が持たれる内容となっていた。

京大ウイルス研の五十嵐は米国で自身が手掛けてきたSHIV in vivo 感染実験における個体内Macrophageの動態について報告した。ここで用いているSHIVはSIVの骨格にEnv周辺のみをHIVに置換したものである。病原性の認められなかった初代株をサル個体を用いたin vivo 継代することによって、高病原性SHIVの作成に成功した。このウイルスでは急激なCD4低下と高いviremiaが全身でsynchronousに起きることが特徴的で、病態末期でCD4がなくなってもviremiaは高いままであった。この原因は体内各所のリンパ節内のマクロファージでmassiveにウイルスが増殖しているためであったが、再分離-再感染実験などからこのmacrophage指向性が免疫不全には貢献していないことが示唆された。おそらく個体内でCD4が無くなった後にウイルスが増殖のためにmacrophageを使っているだけと考えられ、動物モデルならではの興味深い結果であった。

熊本大エイズセンターの上野は、HIV感染者のCTLに関する解析の報告を行った。HIVのアクセサリ-蛋白Nef内にあるPXXP motifはウイルス感染細胞のMHCダウンレギュレーションに関連しており、またNefの感染個体内変異と感染者のHLA型との相関が指摘されている。

HLA-B35 を持つ感染者では PXXP モチーフ前後の変異が特徴的で、病状の急性期と慢性期で異なる二つの変異が交互に出現することが示された。それぞれの変異は異なるエピトープ上にあり CTL からの逃避に働くが、感染初期には抗ウイルス活性のより強いエピトープが使われて逃避変異が発生すること、二つの変異を同時に持つとウイルスの増殖能は大きく阻害されるため、慢性期にはエピトープと逃避変異の切替が起きることなどが示され、CTL がウイルスへの重要な淘汰圧となっていることが示唆された。これらの切替は変異が *de novo* で獲得されるよりもむしろウイルス準種から環境に応じて優勢株が選択されているとの状況証拠も示されたことから、感染初期のウイルス増殖により準種がストックされる前にウイルスをたたくことが有効なのではといった意見も出された。

最後に座長を含め全員で総括が行われた。動物モデルについて完全なモデルはあり得ない以上、目的に応じたモデルを考察すべきとの指摘や、何をおいても基礎研究は重要であるという点が強調された。総じて様々な新発見は刺激的で興味深かったものの、シンポジウムのタイトルと内容との若干の齟齬は感じられた。むしろ「ヒトはなぜ HIV にかかるのか」「なぜ HIV はヒトで増えるのか」と言ったりくり方の方がより全体を反映したものであったようにも思えた。

二日目のシンポジウムは「実験室からの発信」と題され、ウイルス制圧に関わる重要な細胞内外の因子に関し、独自の研究を行う 4 名の演者が成果を発表した。

東京医科歯科大の玉村は種々の作用点をターゲットとした抗 HIV 剤の創製について報告した。まずは CXCR4 アンタゴニスト・CD4 ミミック化合物の改良やこれらと AZT・抗 Env 抗体などの共有結合により抗ウイルス能に相乗効果を持たせる工夫が示された。また、既存の薬剤についても、基本構造をもとにした計算科学による最適化を通じての改良を試みていた。さらにライブラリーから何らかのウイルス機能を阻害する候補ペプチドを探索するフォワードケミカルジェネティクスを用いた研究も紹介された。HIV-1 のオーバーラップペプチドライブラリーをもとに探索した結果、Vpr の LQQLLF モチーフを持ち細胞透過性を上げたペプチドにインテグレーション阻害能が、また MA 領域のペプチドにもウイルス阻害作用が見出されたことから、ウイルスには自身の機能を抑えるペプチド部分が存在する可能性が示唆された。

京大医の高折は APOBEC3G/Vif による HIV-1 複製制御について最新の知見を発表した。Protein Kinase A (PKA) が Activation-Induced Deaminase (AID) をリン酸化し、AID が核酸へアクセスするためのスイッチとなるという

報告をもとに、AID と同じく Deaminase である APOBEC 3G (A3G) の PKA によるリン酸化の有無とその影響を探った。実験により外来 PKA だけでなく内在性 PKA も A3G に結合すること、*in vitro* で PKA によって A3G がリン酸化されること、薬剤による内在性 PKA の活性化により A3G のリン酸化が誘導されることなどが示された。A3G のリン酸化は Vif に対する抵抗性付与により抗ウイルス活性の増強をもたらした。モデリングによる構造解析から、A3G リン酸化により Vif との結合に重要な部分に構造変化が起きた結果、Vif に対する抵抗性を獲得することが示唆された。現在は Vif が A3G を分解するステップの阻害剤探索も行われているとのことであった。

感染研エイズセンターの梁は無細胞タンパク質合成系を用いた HIV/AIDS 研究について報告した。これは HIV タンパク質と宿主タンパク質間の相互作用を網羅的に行うことを目標としており、産生系に無細胞系全自動タンパク質合成装置 GenDecoder を、スクリーニングには AlphaScreen が用いられている。現在はプロテアーゼ・リン酸化・ユビキチン化のネットワークの解析中で、その経過の報告であった。まずウイルスプロテアーゼの薬剤耐性試験への応用については、本実験系ならではのメリット（細胞毒性の回避やハイスループット等）を生かした優れたスクリーニングの展開が披露された。また宿主 protein kinase とウイルス因子の相互作用探索では、Atypical Protein Kinase C (aPKC) とウイルス p6 蛋白の ALIX 結合部位のリン酸化に関する解析を端緒として aPKC とウイルス出芽との関連を追求していた。Macrophage の先端部分でのウイルス出芽への aPKC の関与を示唆したり、細胞極性と budding との関係に切り込んだりと、アクティブに研究を展開していた。

東大医科研の武内はエイズウイルスの異種間感染メカニズムと題し、ウイルス粒子関連宿主因子として広く知られながら未だウイルス増殖において果たす役割に不明な点が多いサイクロフィリン A (CypA) 関連の新知見を報告した。CypA の機能阻害剤である Cyclosporine A (CsA) で細胞を処理すると、サル細胞では CsA は SIV 増殖抑制側に働き、ヒト細胞では SIV 増殖効率を上昇させることから、CypA はサルでは SIV 増殖に必須な一方ヒトでは増殖抑制因子として機能していることを示唆した。ノックダウン実験から CypA は単独ではなく、CsA の影響を受ける他の宿主因子との相互作用によって SIV 感染に対する抑制機能を発揮していること、またキメラウイルスを用いた感染実験によっても CypA 以外に CsA に影響を受けるヒト細胞内因子の存在が示された。この因子(群)が種間感染の差異を規定する可能性があり、エイズのみならず、新興および再興感染症、更には人獣共通感染症に対するヒト宿主防御機

構に対する理解が深まることが期待された。

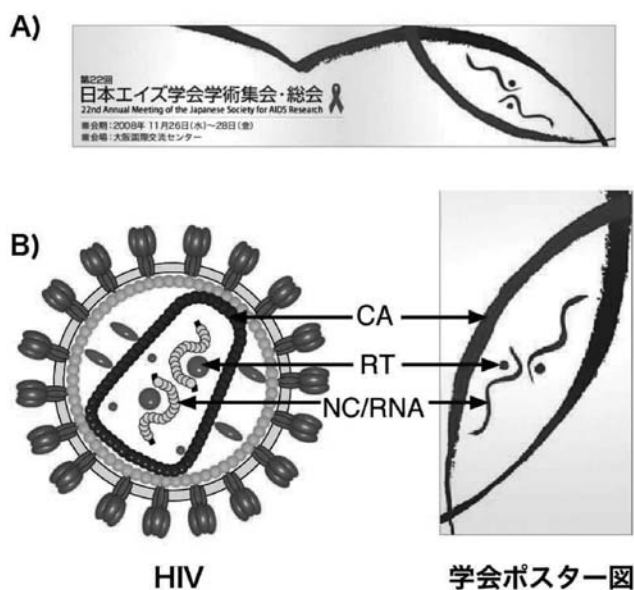
いずれも HIV の新しい側面に着目した興味深い研究であり、ウイルスそのものの持つ奥深さをも見せつけられた感があった。今後の成果に大きな期待が持たれる。

紙数も尽きてきたので一般口演発表については少数の紹介に留めるが、このほかにも多くの興味深い発表が見られたことは論を待たない。

演題番号 010 で朝光（名市大医）は分子ドッキング法による *In silico* 解析を用いた薬剤スクリーニングを報告した。HIV 転写活性を標的として TAR-Tat-CyclinT1 結合様式をシミュレートし、結合阻害の可能性のある化合物を 300 万個の薬剤ライブラリーより探索した。候補を 2 つ選択し *in vitro* で検証した結果ある程度の活性低下効果が確認されており、*in silico* 解析のポテンシャルを感じさせた。

演題番号 059 で山元（京大ウイルス研）は TAP-MS 法による IN 結合因子探索の報告を行った。2 種タグをタンデムにつないだ MuLV-IN と発現ライブラリーとの共沈・2 種ビーズによる 2 段階生成により IN 特異的結合蛋白 Huwe1 を同定した。Huwe1 は E3 ユビキチンリガーゼで、HIV-1-IN との結合も確認された。興味深いことに Huwe1 ノックダウン（KD）により HIV-1 の感染性ウイルス放出抑制が見られた一方で MuLV の複製は促進されることがわかり、この因子の今後の研究の発展が期待された。

演題番号 062 で宮川（感染研エイズセンター）は vpu 関連新規宿主因子 BCA2 について報告した。vpu 関連宿主因子として Tetherin や CAML が現在ホットなトピックとなっているが、これらによって放出抑制されたウイルス粒子はエンドサイトーシスされる。その経路として Rab5/7 Pathway が考えられるため、Rab7 effector の BCA2 がウイルス粒子輸送に関連している可能性を検討した。vpu 依存性の HIV 粒子放出能を持つ細胞で BCA2 を KD するとウイルス放出が促進され、過剰発現させると粒子産生が減弱し、共沈実験で BCA2-Gag の結合が確認された。その細胞内局在も Gag 依存的な変化が観察されるなど未放出ウイルス粒子の後処理に BCA2 が関わる可能性が示唆され、細胞内ウイルス動態に新たなシナリオを加えるものとして注目された。



最後に、全くの余談であるが本集会ポスターのデザイン（図 1A）について記しておく。筆者は 10 年以上にわたり HIV-1 を含むレトロウイルスのゲノム二量体化を研究対象としているが、今回のポスターは見ようによってはそのゲノム二量体化を図案化したように見えるのである（図 1B）。日頃から地味すぎてほとんど興味を持ってもらえない筆者の研究を哀れんで会長がご配慮くださったものと思い、学会の自身の発表冒頭でスライド 1 枚を費やしてその喜びを語らせていただいた。しかし聴衆の反応から鑑みていまひとつ共感を得ることができなかったと言わざるを得ない。折角の機会であるので公私混同は承知の上でここで改めて強調し、会員の皆様の判断を仰ぎたいと思う（文中敬称略）。

#### 謝辞

筆者の取材不足を補い、的確な助言をいただいた大石真久・櫻木小百合（阪大微研）・武内寛明（東大医科研）の各氏に深く感謝します。