

特集：HIV と闘う宿主防御因子**HIV と闘う宿主防御因子 序論**
HIV and Host Restriction Factors
Introduction村上 努¹⁾, 高橋 秀実²⁾*Tsutomu MURAKAMI¹⁾ and Hidemi TAKAHASHI²⁾*¹⁾ 国立感染症研究所エイズ研究センター²⁾ 日本医科大学微生物学・免疫学講座¹⁾ AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases²⁾ Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

昨年 (2011 年) は, 日本エイズ学会が発足して 25 年目, また 1981 年に後天性免疫不全症候群 (エイズ) という疾病が米国で報告されてちょうど 30 年目という節目の年であった。これまでの精力的な研究によって, この疾病がヒトレトロウイルスである HIV の持続感染症であることが判明し, HIV が持っている酵素の阻害剤を組み合わせ使用するいわゆる「多剤併用療法 (HAART 療法)」によって HIV 感染者のエイズ発症による死亡率の顕著な減少が認められている。すなわち, エイズは, もはや「死の病」ではなく, 一種の慢性ウイルス感染症という位置づけになりつつある。

しかしながら, この HAART 療法によっても, 体内に侵入し, 増殖と潜伏を繰り返す HIV を完全に排除することはできないため, 患者は高価な薬剤の服用を生涯に亘って続けなければならない。この長期服用による薬剤の副作用や耐性ウイルス出現による治療薬の変更, あるいは発癌といった深刻な問題も生じている。

これらの問題の解決方法の一つとして, 最近の研究で明らかになってきた APOBEC, TRIM, Tetherin といった「HIV と闘う宿主防御因子」の研究がある。これらの宿主防御因子の研究は, それらの宿主防御メカニズムを解明することによって, 1) 防御因子の増強を図る戦略, 2) 防御因子に拮抗するウイルス因子との相互作用を阻害する戦略などによる次世代の抗 HIV 薬剤の開発につながると期待されている。一方, このような細胞レベルでの宿主因子研究の他に, 個体レベルでの宿主防御因子研究も盛んに行われている。これには, 長期未発症者のゲノム解析などから明らかになってきている発症抑制因子や治療薬の有効性や副作用

に關与する宿主因子などが含まれる。

本特集では, HIV の感染・増殖を抑制する宿主因子のみならず HIV 感染症の治療において考慮すべき宿主防御因子に関して細胞レベルまたは個体レベルでの研究成果に関し, 国内の気鋭の研究者の先生方にご自身の研究成果を中心に関連分野の最新の知見をまとめていただいた。

まず, 阪大微研の中山・塩田両先生には, 「HIV 感染抑制因子 TRIM5 α 」と題し, サルにおいて HIV-1 の逆転写を阻害する抑制因子であるサル TRIM5 α と TRIM とサイクロフィリン (Cyp) の融合蛋白質 TRIMCyp に関する最近の知見を解説いただいた。塩田らは, HIV-1 感染サルモデルを開発するにあたっての障害になっているサル細胞における HIV 感染抑制因子である TRIM5 α や TRIMCyp についてそれらの抑制因子の機能ドメインのみならずウイルス側カプシド (CA) の標的領域の同定も試みている。TRIM5 α と相互作用する CA 領域についてアカゲザル, カニクイザルの TRIM5 α による SIVmac239 や HIV-2 に対する感染抑制を検討した結果, TRIM5 α は CA の loop4/5 と loop6/7 を中心とした蛋白質表面の立体構造を認識している可能性が示された。一方, 当初新世界ザルでのみ見つかった TRIMCyp が旧世界ザル (アカゲザル, カニクイザル, ブタオザル) でも発見され, この 3 種のマカク属のサルの TRIMCyp の解析によって, Cyp 部分のアミノ酸配列によって種特異的な変異が生じていることも明らかになった。以上より, ヒト TRIM5 α の抗 HIV-1 活性は弱いものであるが, この 2 つの分子の結合を増強するような化合物を見出すことができれば新たな抗 HIV-1 戦略となりうると考えられる, とのことであった。

次に, 京大の高折先生には, 感染抑制性宿主因子 APOBEC 3G (A3G) とそれに拮抗するウイルス側因子である HIV-1Vif について, A3G 同定の歴史的経緯から A3G と Vif の相互作用などに関する最新の知見をご紹介いただいた。現在,

著者連絡先: 村上 努 (〒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)
高橋秀実 (〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
日本医科大学微生物学・免疫学教室)

2012 年 1 月 12 日受付

A3G の抗 HIV-1 活性の作用機序は、1) シチジンデアミナーゼ活性依存的な G-to-A hypermutation によるウイルス複製阻害と、2) デアミナーゼ活性非依存的な逆転写過程の阻害の2つが考えられている。一方、HIV-1 のアクセサリ蛋白質の一つである Vif は、CUL5, ELOC, ELOB, RING-box 蛋白質を含むユビキチンリガーゼ複合体を利用して抗 HIV 宿主因子である A3G をユビキチン/プロテアソーム経路によって分解することが知られていた。最近 Nature 誌に発表されたように、Vif はこのユビキチンリガーゼ複合体にさらに CBF- β という蛋白質も直接的相互作用を介してリクルートしていることが明らかになった。このように、新しい作用機序を有する抗 HIV-1 薬の候補として Vif とこれらの宿主因子の相互作用が考えられているが、現在のところ Vif と APOBEC3G の相互作用を阻害する低分子化合物のスクリーニングが報告されているだけであり、CBF- β と Vif の相互作用も新たな治療標的として注目される、とのことであった。

さらに、横浜市大の宮川・梁両先生には、2008 年に見出された I 型インターフェロンによってその発現が誘導されるウイルス防御因子 Tetherin について、その作用機序、HIV-1 の対抗因子 Vpu や他のウイルスの対抗様式との相互作用に焦点を当て、最新の知見と今後の展望を概説いただいた。Tetherin の構造はユニークで、細胞内ドメイン—膜貫通ドメイン—コイルドコイル—GPI 構造をした蛋白質が二量体を形成し、一方の末端で細胞膜を、もう一方の末端でウイルス膜を固定することにより、ウイルスを感染細胞表面に繫留するという作用機序が明らかになっている。また、この繫留されたウイルスを細胞内に取り込んで分解するためには、Rab7 やそのエフェクターの一つである Rabring7 の作用が重要であることが宮川・梁両先生らによって見出され、さらに、Tetherin は上述した機序によって HIV に限ら

ず多くのエンベロープウイルスを細胞表面に繫留することもわかってきた。一方、この Tetherin に拮抗するウイルス側の因子は、HIV-1 では Vpu、HIV-2 では Env、Vpu を持たない SIV では Nef と多様性に富んでいる。Tetherin 研究において現在一番議論になっていることは、「Tetherin は HIV 感染者の体内での主要なウイルス伝播形式と考えられている cell-to-cell transfer (infection) を制御するか？」という命題である。この疑問に対しての正確な解答を得るためには、ウイルス学のみならず免疫学的な実験手法で多面的に検討する必要がある、とのことであった。

最後に、九州医療センターの南先生には、「宿主因子としての脂質代謝」に関する最新の知見に自験データを交えてご紹介いただいた。HIV 感染者の死因としてはエイズ関連死がその約半分を占めるが、HAART 療法の普及による HIV 感染者の平均余命の延長に伴い、心血管系疾患や肝臓疾患による死亡も合わせて約 15% と増加傾向にある。これらの疾患の原因となる感染者の脂質代謝異常は、脂肪組織から産生される生理活性物質であるアディポカインの遺伝子多型など遺伝的な宿主要因に、合併疾患 (B 型肝炎、C 型肝炎など) や生活習慣などの要素が絡み合っていると考えられており、HIV-1 感染症の治療においては感染者個々の脂質異常の有無を評価し、適切な薬剤 (抗 HIV 剤、脂質低下剤) の選択や生活指導を行っていくことが重要である、とのことであった。

以上のように、本邦の研究者を含め、現在世界中で行われている HIV の感染・増殖を抑制する宿主因子、ならびに HIV 感染症の治療において考慮すべき宿主因子に関して細胞レベルまたは個体レベルでの研究成果をご紹介いただいた。今後のさらなる進展とそれらに基づく新規な HIV 治療戦略の開発ならびに確立を期待したい。