

## 学会印象記

### 第25回日本エイズ学会学術集会印象記

#### —新たなエイズ制圧への道—

村上 努

*Tsutomu MURAKAMI*

国立感染症研究所エイズ研究センター

第25回日本エイズ学会学術集会・総会は2011年11月30日から12月1日まで、日本医科大学微生物学・免疫学講座の高橋秀実先生を会長とし、東京都新宿区のハイアットリージェンシー東京において開催された。会期中に急に寒さが厳しくなったが、早朝から夜遅くまで複数のセッションで発表と活発な議論が展開され、成功裡に終了した。その要因の一つは、高橋会長が交通の便の良い新宿区のホテルを会場に選定し、なおかつ one floor を借り切って参加者が短時間で会場間を移動できることを可能にしたことがあげられる。

私自身、日常は基礎医学研究に携わっているので、参加するセッションは基礎分野が中心になってしまうのがやや残念である。本印象記では、二日目に行われた共催シンポジウム、特別シンポジウムを中心に紹介する。

二日目に行われた共催シンポジウムは「『宿主因子』基礎研究の臨床的意義」と題し、HIV-1の感染・増殖を制御する宿主因子のみならずHIV-1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について気鋭の研究者4名の演者が発表を行った。

九州医療センターの南先生は、「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発表した。HIV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）、生活習慣などの要素が絡み合って生じると考えられている。それらを踏まえて、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の重要性が指摘された。

次に阪大微研の中山先生は「宿主遺伝的多型とHIV感染症」についてこれまでの知見を演者らの研究成果を含めて発表した。HIV-1のコレセプターの一つであるCCR5遺伝子をホモで欠失している人がHIV-1感染に抵抗性を示すことが示されて以来、HIV-1感染に抵抗性を賦与するまたはAIDS発症を遅延させる遺伝子多型の探索が精力的に

進められてきた。演者らの研究によって、RANTESやIL-4のプロモーターの変異がAIDS発症を遅延させることが明らかになった。一方で遺伝子多型は、HIV-1の感染抵抗性の視点からだけではなく、いわゆる「テーラーメイド医療」を目標に、薬剤の効果やその副作用との関連でも検討されている。たとえば、国立国際医療センターの研究チームは、代表的なNNRTIであるエファビレンツの血中濃度がこの薬剤の代謝酵素であるチトクロームP4502B6遺伝子のある遺伝子型のHIV感染者で有意に上昇していることの報告を行っている。したがって、宿主遺伝的多型とHIV感染症については、ウイルスに対する抵抗性（感受性）を決める因子の同定とともにこのように服用する抗HIV剤の体内動態や副作用に関与する多型の調査も重要であると考えられる。

京大の新堂先生は、「HIV-1Vifと宿主因子をめぐる最近の話題」について最新の知見を中心に紹介した。これまで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APOBEC3G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。今回12月のNature誌に2つの研究グループによって発表された—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一という成果が演者によって紹介された。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る。今回発表された CBF- $\beta$  と Vif の相互作用も新たな治療標的として注目される。

阪大微研の河野先生は、「TRIM5 遺伝子型と HIV-1 感染サルモデルの開発」と題し演者らの研究成果を中心に報告した。演者らの研究グループは 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  による SIVmac239 や HIV-2 に対する感染抑制を検討した結果、TRIM5 $\alpha$  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。いっぽう、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、プタオザル) でも発見された。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。以上のような知見などに基づいて、阪大微研の塩田先生のグループ、徳島大学の足立先生のグループと京大霊長研の明里先生のグループの共同研究によってマカク属のサルにおいて増殖可能なキメラ HIV-1 の作製が進行中である。その進展に期待したい。

共催シンポジウムに引き続いて行われたランチンセミナーにおいてシンポジウムの座長を務められた京大の高折先生、熊本大学の松下先生による総括が行われた。高折先生は、HIV 抑制性の宿主因子とそれらに対抗している HIV のアクセサリ-蛋白質の攻防について総括され、Vif/

APOBEC の抗ウイルス標的としての重要性/優位性と未だ不十分な上記宿主因子やアクセサリ-蛋白質の構造の解明の必要性について力説された。次に、松下先生が早期の HIV 治療開始に伴い、長期の治療継続を困難にする合併症の対策や初回治療の組合せを考えるさい、代謝、循環器、神経合併症を促進する宿主因子を検討することが重要かつ必要であると解説された。

二日目午後開催された特別シンポジウムは、「エイズウイルスの侵入・棲息部位である粘膜組織におけるウイルスの制御法を探る」と題し、高橋学会長を総括座長として海外からの招待も含め4名の演者の発表が行われた。

まず、高橋先生が、イントロダクションとして、粘膜自然免疫と HIV についての解説を行った。CCR5 を使用する HIV-1 は、粘膜内に潜伏し、NKT 細胞、樹状細胞 (DC) やマクロファージにより構築された粘膜自然免疫を主に攻撃するため、HAART 療法によって末梢血中ではまったくウイルス粒子を検出できない状況においても小腸粘膜内の上記自然免疫細胞に HIV-1 が検出される。このことを認識した上で粘膜組織における HIV 感染とその拡大を制御する方法を考えていかなければならないと述べられた。

続いて、オランダの Geijtenbeek 博士は、「HIV 感染における C-タイプレクチンを介した伝達シグナル」と題した演題で、DC が C-タイプレクチンである DC-SIGN を介して HIV 粒子を補足して T 細胞に効率よく伝播するだけでなく、DC 表面に発現している Toll-like receptor 8 を介したシグナルが HIV によって活性化され、ウイルス複製やそれに伴う T 細胞への伝播が促進されることを示した。

さらに米国 NCI の Berzofsky 博士によって、粘膜エイズワクチンの有望なアプローチの一つが紹介された。すなわち、IL-15 による CD8 陽性 T 細胞の活性化と Toll-like receptor のリガンド刺激による DC の活性化とそれに伴う CD8 陽性 T 細胞の応答性の向上という「push」と TGF- $\beta$  阻害剤の投与による制御性 T 細胞 (Treg) の誘発を阻害する因子

の「pull」を併用することによってT細胞応答の質的・量的改善効果が期待できるというものである。細胞障害性T細胞誘導型ワクチンの開発を考える上で有益な知見であると評価できよう。

最後に、東大医科研の清野先生が、「MucoRice」という、投与に針が不要で、冷蔵不要、そして経口投与可能な新奇ワクチンの紹介をされた。実験例として、マウスを使用してロタウイルス感染に対するMucoRiceワクチンの有効性を示された。この方法論は、様々な新興または再興感染症に対する、特に熱帯や亜熱帯に位置する発展途上国におけるワクチン開発にとって大変有効なものと考えられる。

学会最終日の最後に、昨年から行われて好評であった「ラバトア：基礎・臨床・社会における進歩」が開催された。基礎を感染研の俣野先生、臨床を駒込病院の味澤先生、社会をぶれいす東京の池上先生が限られた時間のなか、それぞれの分野の総括と展望を解説された。私も個々

の演題は聴講できなかったがこのラバトアに参加することによって、日本のHIV/エイズの現況と今後の課題について基礎以外の視点も含めて考えることのできる良い機会になった。来年以降の本学会においてもぜひ継続していただきたいと思う。

今回のエイズ学会の標語である「新たなエイズ制圧への道」と関連するが、2011年末のScience誌の「Breakthrough of the Year」に「HIV Treatment as Prevention」が選ばれた。要は、治療目的ではなく、予防目的で抗HIV療法を早期に実施することによってウイルスの伝播を劇的に減少させることができるというものである。実際にHIV/エイズが蔓延しているサハラ砂漠以南のアフリカなどで実施するとすれば克服しなければならないハードルは高く、そして複数あると考えられるがこれまでの教育・啓蒙活動やこれから期待されているワクチンと並んで予防のための有効なアプローチになる可能性はあると思われ、今後の展開が期待される。