

第 25 回日本エイズ学会シンポジウム記録

シンポジウム「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制御法を探る」

Analysis for Virus Control at the Mucosal Compartments Where  
HIV Will Invade and Persist

座長：高橋 秀実（日本医科大学微生物学免疫学教室）

シンポジスト：

高橋 秀実（第 25 回日本エイズ学会会長/日本医科大学微生物学免疫学教室）

Teunis B.H. Geijtenbeek（オランダ・アムステルダム大学）

Jay A. Berzofsky（米国国立癌研究所・ワクチン開発研究部）

清野 宏（東京大学/東京大学医科学研究所）



左からオランダ・アムステルダム大学・Geijtenbeek 教授，日本医科大学・高橋秀実教授，東京大学・清野 宏教授，日本エイズ学会理事長・満屋裕明教授，米国国立癌研究所・Jay A. Berzofsky 部長

粘膜組織における HIV 感染伝播の制御

高橋 秀実（第 25 回日本エイズ学会会長/日本医科大学微生物学免疫学教室教授）

Control of HIV infection and dissemination at the mucosal compartment

Hidemi TAKAHASHI

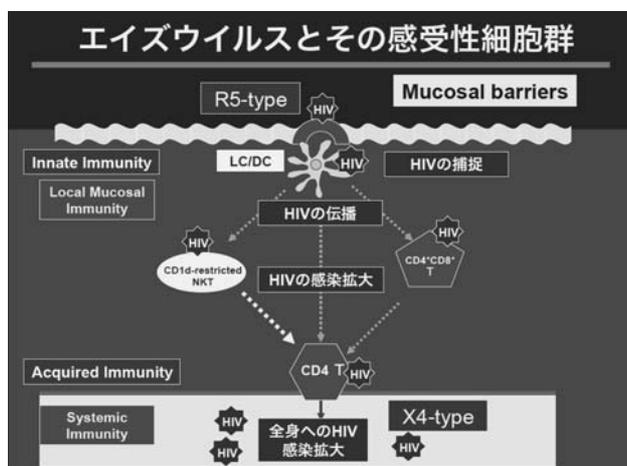
著者連絡先：高橋秀実（〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学微生物学免疫学教室）

2012 年 4 月 14 日受付

血液製剤や薬物（麻薬）のように直接に経静脈的に投与される以外，エイズウイルスは腸管上や膈粘膜のような粘膜組織内の M 細胞や樹状細胞を感染標的として侵入し，われわれの体内に侵入する。M 細胞の直下に棲息し，粘膜組織内に見張り（sentinel）として配置された樹状細胞は，エイズウイルスをその表面に発現した DC-SIGN 分子によってしっかりと捕捉し，エイズウイルスに対する感受性を有した CD4 陽性細胞上の CXCR4 あるいは CCR5 といったケモカインレセプターを介してウイルス粒子を伝播する。X4 タイプのエイズウイルスが標的とする前者 CXCR4

分子は、主として血液中を循環する獲得免疫 (acquired immunity) の主役を演ずる CD4 分子を発現したヘルパーT細胞の表面に発現している。これに対し、R5 タイプのエイズウイルスが標的とする後者の CCR5 分子は、主として粘膜内の自然免疫 (innate immunity) を担う CD4 分子陽性のナチュラルキラーT (NKT) 細胞や樹状細胞、そしてマクロファージの表面に発現している。したがって、体内に侵入した X4 タイプのエイズウイルスは、CD4 陽性ヘルパーT細胞群によって構築された獲得免疫システムを破壊するのに対し、R5 タイプのエイズウイルスは、粘膜内に潜伏し、NKT 細胞や樹状細胞、そしてマクロファージにより構築された粘膜自然免疫を主として攻撃するものと想定される。事実われわれは、HAART 療法を実施した後、末梢血中には全くウイルス粒子が検出できない状況にあっても、エイズウイルスは小腸粘膜内の CD4 陽性樹状細胞や NKT 細胞内に認められることを確認している。以上のことから、HAART 療法により粘膜組織内のエイズウイルスを完全に除去することはできないことが明らかとなった。

本シンポジウムでは、自然免疫系に属する樹状細胞群や NKT 細胞が HIV 感染の進展に関わる可能性を論じ、粘膜組織における HIV 感染ならびに感染拡大を制御するための新たな方策について考えてみたい。



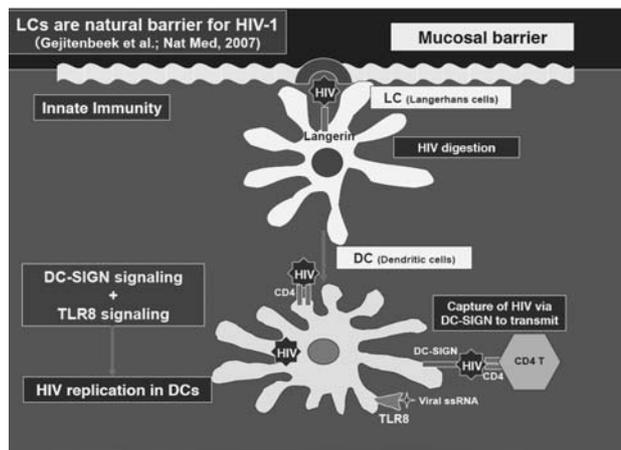
### HIV 感染における C-タイプレクチンを介した伝達シグナル

Teunis B.H. GEIJTENBEEK (オランダ・アムステルダム大学)  
C-type lectin signaling in HIV-1 infection

樹状細胞による獲得免疫応答は、Toll-like receptors (TLRs) や C-タイプレクチンにより制御されている。この C-タイプレクチンは病原体に発現した炭水化物の構造に応答する。HIV のような病原体が C-タイプレクチンに結合すると、伝

達シグナルが刺激され、その結果特別なサイトカインが放出され、病原体と闘う T 細胞群が活性化される。このように、C-タイプレクチンは病原体に立ち向かう免疫応答を構築するための必須な因子である。われわれはこれまでエイズウイルスを認識する C-タイプレクチンが DC-SIGN 分子であることを報告し、この DC-SIGN 分子を介して樹状細胞がウイルス粒子を伝播することを示してきた。すなわち、樹状細胞は HIV 粒子を効率よく捕捉し T 細胞に伝達することを報告してきたが、最近の知見では、この本講演では、この分子が獲得免疫応答の誘発を促すシグナルを発することが判明してきた。

本講演では、この DC-SIGN 分子により HIV に対する獲得免疫が誘発される分子科学的なメカニズムについて論じ、HIV が樹状細胞上の DC-SIGN 分子ならびに TLR8 分子を介してウイルス自身の樹状細胞内での複製ならびに T 細胞への感染伝播が促進されることを示す。そして、エイズウイルス自身によって樹状細胞上の情報伝達機能が障害され、その結果感染伝播が惹起されることに言及する。



### IL-15, TLR リガンド, TGF-β 阻害剤を用いた Push-Pull 法による粘膜エイズワクチンが誘発する T 細胞応答の質的・量的改善効果

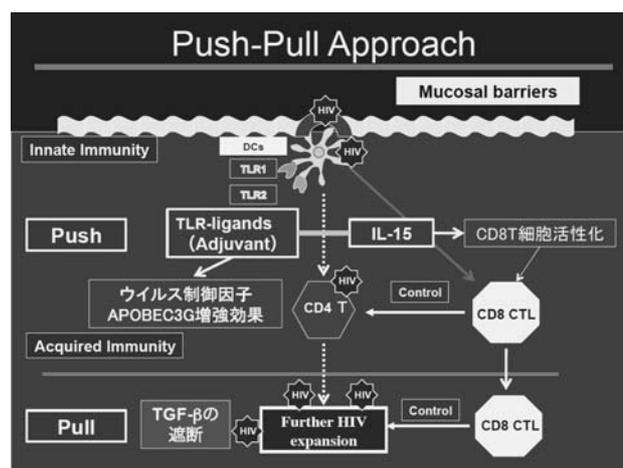
Jay A. BERZOFSKY  
(米国立癌研究所・ワクチン開発研究部)

A push-pull approach using IL-15, TLR ligands, and blockade of TGF-β to improve the quality and quantity of mucosal HIV vaccine-induced T cell responses

エイズウイルスの感染は主として粘膜上皮で誘発され、感染後 2~7 日間ウイルス粒子は粘膜組織に残存する。そしてその短い間に T 細胞による免疫が初感染ウイルスを除去する。われわれは、粘膜表面におけるエイズウイルス

の感染伝播を阻止あるいは減弱するための粘膜ワクチンの開発を進めてきた。そのため、すでに明らかとなっているさまざまなアジュバント（免疫賦活）活性を有したサイトカインと Toll-like receptors (TLRs) の刺激剤とを組み合わせた T 細胞の量的、さらには質的な活性化を加速 (push) するための方策を検討してきた。その結果、IL-15 がウイルス感染細胞ならびにさまざまな腫瘍の排除を担う特異的 CD8 陽性 T 細胞の、標的細胞への結合力を選択的に強める因子であることを見出すとともに、これら CD8 陽性 T 細胞の記憶ならびに応答性保持を長期間にわたり促進する CD4 陽性ヘルパー T 細胞の代役を務めることを発見した。以上の結果をもとに、感染初期における CD8 陽性 T 細胞の誘導に CD4 陽性ヘルパー T 細胞が必須であるものの、その機能は IL-2 よりも IL-15 によって置き換えられ、この IL-15 は HIV 感染個体で機能の低下した CD8 陽性 T 細胞の応答性を健常人レベルまで改善させることも明らかにした。

また一方において、2 種類の TLR 刺激剤を組み合わせることによって相乗的に CD8 陽性 T 細胞の応答性が高まることをテトラマーを用いて見出すとともに、樹状細胞が活性化することを発見した。しかしながら、3 種類の TLR 刺激剤を用いればワクチニアウイルスの粘膜投与に対する強力な感染防御効果が誘発されるに十分であること、そしてこの防御効果は T 細胞の数的な増殖ではなく機能的強化に起因するものであることをマウスモデルを用いて明らかにした。つづいて、われわれはこのマウスモデルで見出した粘膜ワクチンの結果を、SIVmac251 をアカゲザルに経腸接種した場合で検討し、IL-15 と TLR 双方の刺激を加えるとそれぞれ単独で刺激した場合よりも、より強力な感染防御効果が認められることを確認した。これらの免疫賦活アジュバントは、T 細胞による獲得免疫のみならず自然免疫による感染防御効果の双方を高め、ウイルス制御因子である APOBEC3G の増強効果をも誘発した。さらにわれわれは現在、これらの方策に加え、TGF- $\beta$  のように Type II NKT 細胞の効果を阻害し、制御性 T 細胞 (Treg) の誘発を阻害する因子を「遮断 (pull)」する方策を併用する方策に取り組んでいる。この TGF- $\beta$  は消化管粘膜に高率に発現しているため、その「遮断」効果は粘膜組織においてより明確となるであろう。以上より、この「Push-Pull」併用法は、T 細胞の量的・質的な改善をもたらす (Push) とともに、免疫抑制効果を「遮断 (Pull)」し、より有効な粘膜 AIDS ワクチンの開発をもたらすものと期待される。



### ウイルスおよび細胞感染制御のためのムコライス— ナノ抗体誘発する新奇ワクチンの開発

清野 宏 (東京大学/東京大学医科学研究所)

Pick-and-Span for the Development of MucoRice-nanoantibody  
for the control of viral and bacterial infection

Hiroshi KIYONO

消化管は、さまざまな病原体の侵入を防ぐための速やかかつ強靱な抗原特異的粘膜免疫応答を誘発する粘膜免疫システム (MIS) を装備している。さらに、消化管を經由して経口投与された免疫原は全身免疫を誘発し、粘膜局所および全身免疫双方の感染防御網を構築する。投与されたワクチン原は、粘膜免疫システム (MIS) に取り込まれ、新規あるいは再度侵入した病原体に対する粘膜ならびに全身免疫における抗原特異的な免疫応答を、効率的かつ非侵襲的に誘発することが知られている。共通の目的である、最も魅力的かつ効果的で安全な粘膜ワクチンを開発するため、われわれの研究室では粘膜免疫原として米を原材料とした新奇の「MucoRice」ワクチンの開発に取り組んできた。この「MucoRice」は、ワクチン抗原およびワクチン抗体の遺伝子を導入した種子で、変性しにくく、接種に針の使用が不要なワクチン原であり、冷蔵庫がなくとも3年以上のワクチン抗原の保存が可能である。さらに、「MucoRice」の種子に発現したワクチン抗原/抗体分子は、消化酵素に対しても抵抗性を示す。こうしたユニークな特性を有した「MucoRice」は、新世代の長期保存のきく、粘膜組織へ投与可能な、経口ワクチン産物である。実際、コレラ毒素 B サブユニットを発現した「MucoRice」の経口投与により、抗原特異的な防御免疫が、何ら副作用なく粘膜および全身免疫系に誘導された。最近われわれは、ロタウイルス可変部を認識する特異中和抗体の Heavy-Chain 分子断片を導入

発現した MucoRice (MucoRice-ARPI) を開発したが、この MucoRice を経口投与したマウスでは、ロタウイルスを接種しても下痢が著明に減弱し、ウイルス量も明らかに減っていた。また、MucoRice-ARPI の経口投与により、ロタウイルス感染による下痢を発症していたマウスの症状が改善した。これら MucoRice を利用した新たな経口免疫原は、様々な新興、再興感染症に対する新奇のワクチン療法を提供するものである。

