

総 説

HIV 感染制御における新たな治療標的としての自然免疫

Innate Immunity as a New Target for Controlling HIV Infection

高橋 秀実

Hidemi TAKAHASHI

日本医科大学微生物学免疫学教室

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

はじめに

エイズウイルス (HIV) は、血液製剤や静脈注射などを介して直接循環血液中に送り込まれる場合もあるが、通常は粘膜組織を介して体内に侵入する。この体表面に局在する粘膜組織には、従来血液やその関連臓器としての脾臓やリンパ節を中心に解明されてきた免疫システムとは、様相の異なるシステムが構築されていることが、近年における粘膜・皮膚免疫学の急速な発展により明らかとなってきた。血液を介して全身を循環する免疫システムを全身性免疫 (systemic immunity) と呼ぶのに対し、皮膚や粘膜に局在する免疫システムは局所免疫 (local immunity) と命名されている。通常、全身性免疫を担う細胞群の主体は異物に対する記憶と特異性を備えたリンパ球群、すなわち T 細胞や B 細胞によって担われているが、局所免疫を担う細胞群は異物に対する記憶と特異性を持たない。前者の記憶と特異性は異物を捕獲し、その構造を微細にわたり解析することによって初めて構築されるため「獲得免疫 (acquired immunity)」と命名されたのに対し、後者の特異的な記憶を持たない免疫システムは初めて遭遇した異物の特徴を、自身に先天的に具わったレセプター群を介して識別しその排除を担うため「自然免疫 (innate immunity)」と呼ばれている。血液中に潜入したウイルスなどの異物は全身に拡散しても見失うことがないように、その構造的特徴を識別する「獲得免疫」が認識し、それが血流を介し全身へ拡散することを防ぐために作動すると考えられるが、粘膜や皮膚を介して侵入した異物は局所を管理する「自然免疫」細胞群が捕獲・排除することによって、全身に拡散しないよう防御する。さらにこの「自然免疫」は、異物の再度の侵入に対し、記憶を備えた「獲得免疫」の防御ネットワークを誘導するものと想定される。以上の様相を図 1 に示す。図 1 に示すよう

に、体表面バリアにおいて外来性異物に対する識別能力を有し、異物情報を選別後「自然免疫」および「獲得免疫」担当細胞群へ伝達する、免疫システムの中核を担う細胞が樹状細胞 (dendritic cell : DC) である。DC は、「自然免疫」担当細胞群である $\gamma\delta$ 型 T 細胞やナチュラル・キラー T (NKT) 細胞を CD1 という情報提示分子を用いて活性化し、T 細胞などの「獲得免疫」担当細胞群に対しては MHC という抗原提示分子を介して異物分子情報を提示し、特異的記憶の誘発を促す¹⁾。

こうした免疫システムが構築されている生体に侵入した HIV は、CD4 分子を発現した細胞群を標的としてその細胞内に潜入し増殖する。HIV の存在が知られた当初、ウイルス粒子は血液製剤や静脈注射を介し体表面のバリアに接することなく直接血液内に送りこまれたため、その感染の標的は血液中に存在する「獲得免疫」の中核を担う CD4 分子陽性のヘルパー T 細胞群であると認知された。そして、このヘルパー T 細胞群のウイルスによる破壊と傷害が HIV の引き起こす「免疫不全」の主体である想定され、さまざまな研究が展開され現在に至っている。ところが、HIV がインフルエンザやヘルペスウイルスなど他のさまざまなウイルス粒子と同様、母乳や性的接触など粘膜を介して体内に侵入することが明らかとなり、体表面の「自然免疫」担当細胞群もまた感染の標的となりうる可能性が示されるに至った。実際、こうした「自然免疫」を担う DC やマクロファージ (MΦ)、あるいは NKT 細胞の中にも CD4 分子を発現する亜群が存在し、それらもまた HIV の感染標的となることが明らかとなってきた^{2,3)}。

本総説では、こうした状況を踏まえ、HIV 感染の場が「血液中の獲得免疫担当細胞群」よりもむしろ侵入局所における「粘膜の自然免疫担当細胞群」である可能性に言及し、HIV 制圧への新たな方策に関して考えてみることにしたい。

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 1 月 12 日受付

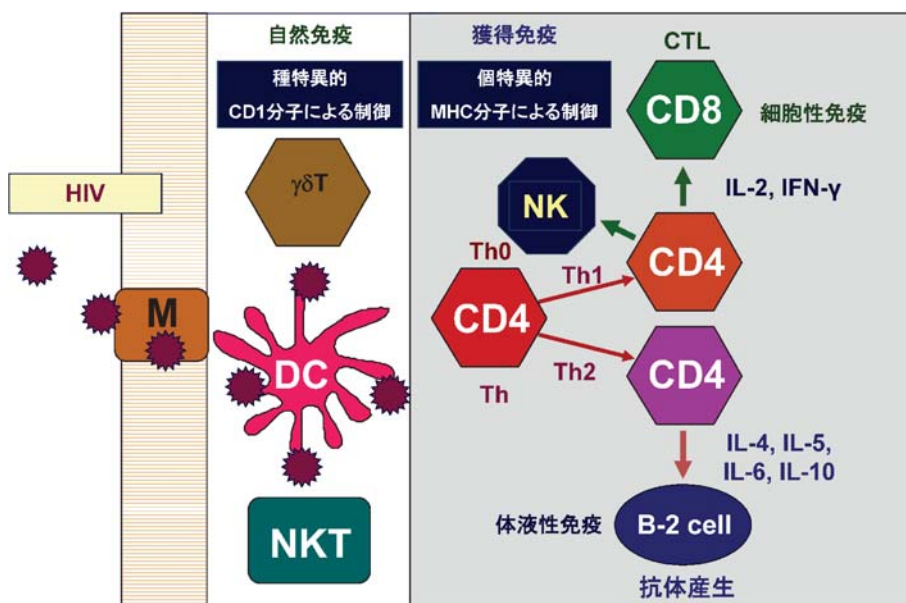


図 1 自然免疫と獲得免疫

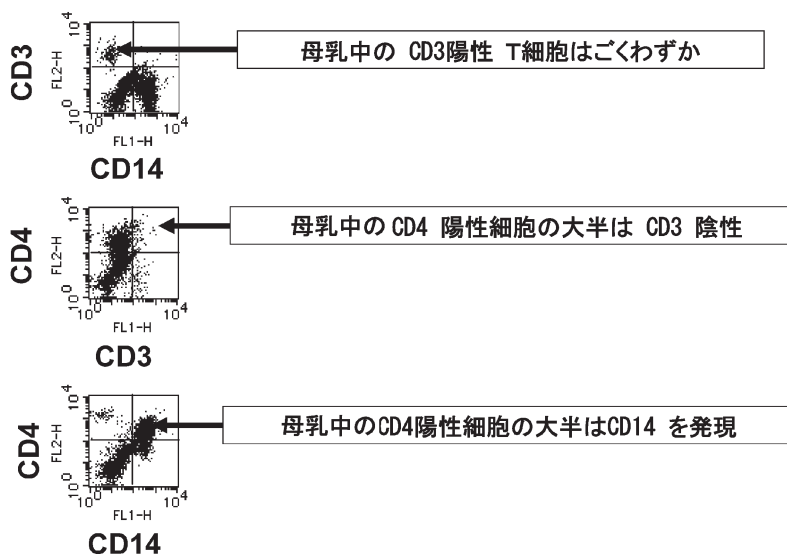


図 2 母乳中の CD4 陽性細胞群

1. HIV 感受性を有する CD4 陽性細胞群

HIV 感受性を有した CD4 分子陽性細胞群として、これまで血液中の「獲得免疫」の主役ヘルパーT細胞群に焦点が当てられてきたが、実際の体表面に配置された細胞群のなかにおける CD4 陽性細胞群の主体は、必ずしも CD3 分子を発現したヘルパーT細胞とはいえない。事実、図 2 に示すように、筆者等は粘膜免疫を反映する IgA に富む出産時の母乳中細胞群の実体を検討した結果、CD4 分子を発現した CD3 陽性細胞群の存在はほとんど認められず、CD4 分

子を表出した細胞の大半が母乳マクロファージ (BrMMΦ) であり、この BrMMΦ は DC への分化段階にあることを明らかにした⁴⁾。また、この BrMMΦ は自身が HIV に対する感受性を有しウイルス複製の場となると同時に、HIV を捕捉伝播する DC-SIGN 分子を発現していることを見出した⁵⁾。さらに、BrMMΦ に発現した異物認識レセプターである Toll-like receptor (TLR3) をウイルス RNA 分子 (Poly (I : C)) で刺激すると一型インターフェロン- α , β が放出され、DC-SIGN の発現が低下すると同時に HIV の感染伝播能が抑制されることも明らかにした⁶⁾。以上の様相を纏めたの

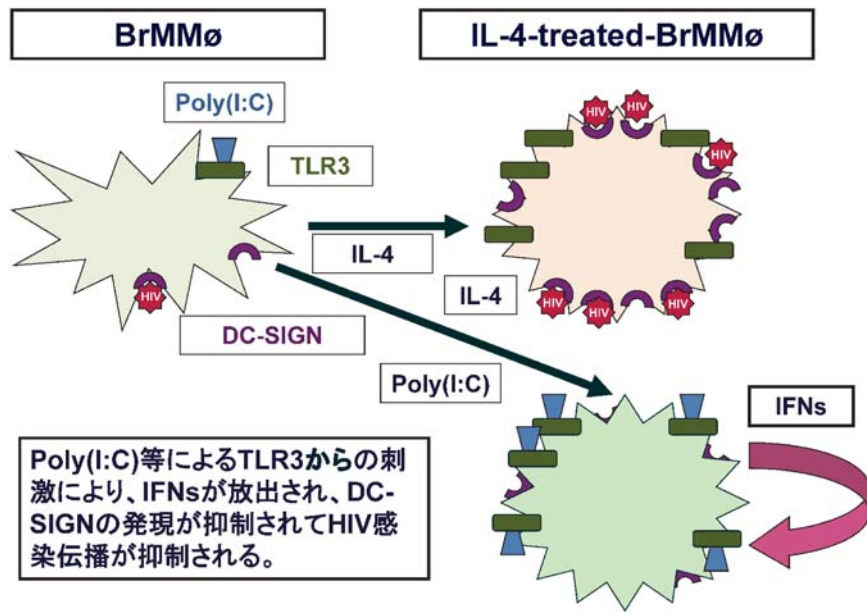


図 3 インターフェロンによる HIV 感染伝播の阻止

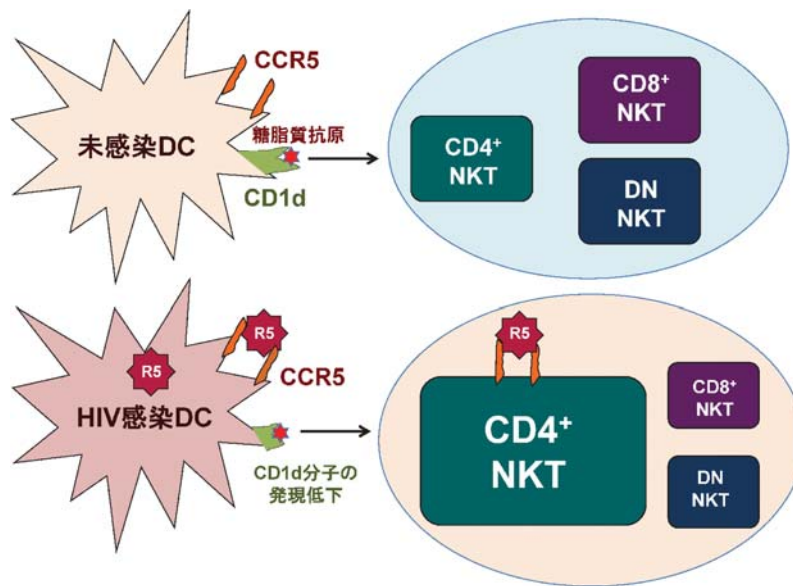


図 4 HIV 感染 DC による CD4⁺NKT の選択的誘導

が図 3 である。この図に示すように、粘膜「自然免疫」を担当する記憶を持たない DC/Mφ 群は HIV の感染標的であると同時に、自身の内部に HIV の増殖を抑制する機能を備えていると想定される。

また粘膜表面には、DC、とくに細胞性免疫活性化能を有する DC1 の放出する IL-12 を介した出動命令を、瞬時に把握するための IL-12 レセプターを発現している NKT 細胞という特殊な細胞群が存在するが、その一部もまた CD4 分

子を発現し HIV の標的となりうることが判明している^{2,3)}。この NKT 細胞は、DC 上に発現した CD1d という脂質抗原提示分子の提示する α -Galactosyl Ceramide (α -GalCer)⁷⁾ や β -Glucose Ceramide (β -GluCer)⁸⁾ を認識し活性化する。筆者等は以前、DC 上の CD1a および CD1d 分子の発現が、HIV-Nef 粒子を介して低下することを報告したが⁹⁾、最近この CD1d 分子発現の低下した DC が選択的に HIV 感受性を有する CD4 陽性 NKT 細胞を増殖させることを見出した。この事

実は、HIV はまず粘膜の標的である CD4 陽性の DC に感染後、その表面の CD1d 分子の発現低下を誘導し、自身の感染標的である CD4 陽性 NKT 細胞を選択的に増加させることを示唆している。筆者等は現在 HIV に感染した NKT 細胞が、感染の拡大を引き起こす可能性を示すいくつかのデータをj得ている。このように HIV は、その初期標的である粘膜自然免疫を担う細胞群を介して全身性に拡大するものと推察される。図 4 は、以上の様相をまとめたものである。

2. ケモカイン・レセプターを介した HIV の選別

ここで注目すべきは、粘膜を介して侵入・拡大するウイルスと、直接血液中に潜入して全身に拡散するウイルスとは、それぞれ機能の異なる別種のウイルスである可能性があるということである。すなわち図 5 に示すように、われわれの血液中を循環する CD4 陽性 T 細胞の表面には、主として CXCR4 という HIV の侵入門戸(第二のバリア)が存在し、細胞内へ潜入し増殖するウイルスのタイプに制限をかけているのに対し、体表面に局在する粘膜自然免疫を担当する DC あるいは NKT 細胞の表面には、主として CCR5 という第二の門戸が開き潜入ウイルスの種別を決定している。換言すれば、体表面の粘膜バリアを介して粘膜組織細胞内に侵入する HIV の主体は CCR5 を介したものであり、それゆえ R5 型と呼ばれるのに対し、血液を介して全身に拡散していく HIV の主体は CXCR4 を介して CD4 陽性 T 細胞内に潜入・複製するため X4 型と呼ばれる。

一般に R5 型は、無症候性のキャリアに多く認められるのに対し、X4 型は病状の進行した患者に認められ、その感染細胞は合胞体を形成しやすいことが知られている。この合胞体形成によりウイルスは免疫系の監視から逃れ、感染細胞から非感染細胞へと直接的に拡大していくとともに、感染した CD4 陽性ヘルパー T 細胞群が死滅していくことを考えると、ワクチン開発を含め X4 型のウイルスの

血液内侵入を防ぐ手立ての確立は重要である。一方、粘膜表面に局在する DC の主体は、体表面を覆う樹状細胞亜群としてのランゲルハンス細胞を含め未熟な細胞群であり、この未熟な DC の大半は機能的に CCR5 を優位に発現し、X4 型の侵入を受けにくい。したがって、ウイルスの侵入門戸である粘膜組織を介した感染では、CCR5 を発現した DC-NKT バリアにより、選択的に R5 型の HIV の感染ならびに感染拡大が主体となるものと推測される。

3. HAART 療法の普及と HIV 亜群の変遷

HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法の考案された当初、それまでの逆転写酵素阻害剤と組み合わせる蛋白分解酵素阻害剤 (protease inhibitor) を組み合わせる際に制圧の対象となったウイルスの主体は X4 型であった¹⁰⁾。HAART 療法は予想以上に有効であり、この治療法によって X4 型 HIV が封じ込められていった結果、多くの HIV 感染者の免疫不全状態は改善され、HIV 感染による死亡者数は激減していった。換言すれば、HAART 療法の普及により従来の全世界を席卷していた X4 型がしだいにその姿を潜め、その結果現在のような致死性の低い R5 型が HIV 感染者の主流を占める状況が訪れたものと推察される。

献血制度ならびに血液検査制度の改善により血液製剤を介して X4 型 HIV が蔓延する以前の状態は回避され、同時に麻薬常習者も清潔な注射針を用いるようになった現在、HIV の体内侵入は性的な感染や母乳感染を含めその大半が粘膜を介したものとなった。したがって、粘膜に X4 型 HIV の侵入を許容しない自然免疫システムのバリアが存在する状態を想定した場合、今後の抗 HIV 薬の主体は R5 型の制圧を想定したものとなることが予想される。実際、マラビロク(シーエルセントリ)などの CCR5 を介した HIV 侵入阻害剤の効果は予想以上、との声も聞こえてくる。

4. おわりに

HAART 療法の普及により X4 型 HIV の蔓延は減少し、同時に粘膜自然免疫のバリアによって X4 型の侵入は阻まれ、選択的に R5 型の HIV が感染の主体となってきた。この R5 型は、これまでの X4 型に比べ免疫破壊力は弱く、生体を急速に免疫不全による致命的な状態に陥れる可能性は低いものの、体表面のバリア機能を司る粘膜自然免疫担当細胞群 (DC-NKT) をその標的とする。そのため、従来のヘルパー T 細胞による獲得免疫システムの破壊に起因したさまざまな感染症よりも、病原体侵入のバリアを構築する粘膜組織における自然免疫の監視機能の低下を引き起こし、粘膜由来の悪性腫瘍の発生やさまざまな感染症の持続感染化を誘発する可能性が懸念される。

最近の研究結果に基づき、筆者等はヘルペス、クラミジ

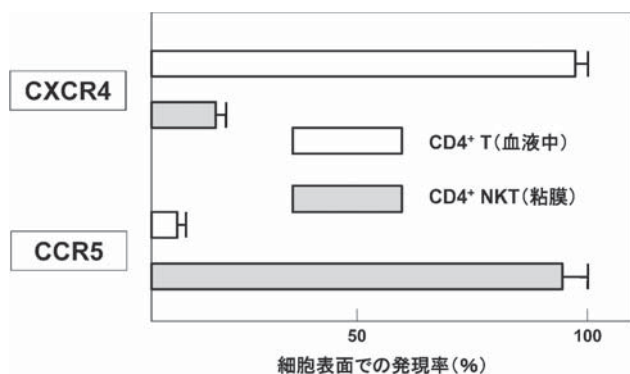


図 5 CD4 陽性細胞上のケモカイン・レセプター発現率

ア、梅毒などの性感染症に伴い放出される IL-4 により、粘膜局所の自然免疫担当細胞群における CXCR4 の発現が高まり、粘膜からの X4 型 HIV の侵入が誘発される可能性を想定している。致死性を有する X4 型 HIV の粘膜組織を介した感染拡大を防ぐため、これらの性感染症を予防・治療することは非常に重要である。また一方において、長期的な HIV との共生状態が一般的となるなかで、DC/MΦ や NKT 細胞など免疫賦活ワクチンや免疫活性化剤による、自然免疫システムの機能強化をもたらす治療法の開発が、エイズ制圧の次なる目標と考えられる。人類の英知が現代の黒死病である「エイズ」を克服する可能性を信じたい。

文 献

- 1) Takahashi H : Species-specific CD1-restricted innate immunity for the development of HIV vaccine. *Vaccine* 28 : B3-7, 2010.
- 2) Motsinger A, Haas DW, Stanic AK, Van Kaer L, Joyce S, Unutmaz D : CD1d-restricted human natural killer T cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus 1 infection. *J Exp Med* 195 : 869-879, 2002.
- 3) Fleuridor R, Wilson B, Hou R, Landay A, Kessler H, Al-Harhi L : CD1d-restricted natural killer T cells are potent targets for human immunodeficiency virus infection. *Immunology* 108 : 3-9, 2003.
- 4) Ichikawa M, Sugita M, Takahashi M, Satomi M, Takeshita T, Araki T, Takahashi H : Breast milk macrophages spontaneously produce granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and differentiate into dendritic cells in the presence of exogenous interleukin-4 alone. *Immunology* 108 : 189-195, 2003.
- 5) Satomi M, Shimizu M, Shinya E, Watari E, Owaki A, Hidaka C, Ichikawa M, Takeshita T, Takahashi H : Transmission of macrophage-tropic HIV-1 by breast-milk macrophages via DC-SIGN. *J Infect Dis* 191 : 174-181, 2005.
- 6) Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, Takahashi H : Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages. *Immunology* 130 : 597-607, 2010.
- 7) Kawano T, Cui J, Koezuka Y, Toura I, Kaneko Y, Motoki K, Ueno H, Nakagawa R, Sato H, Kondo E, Koseki H, Taniguchi M : CD1d-restricted and TCR-mediated activation of valpha14 NKT cells by glycosylceramides. *Science* 278 : 1626-1629, 1997.
- 8) Brennan PJ, Tatituri RV, Brigl M, Kim EY, Tuli A, Sanderson JP, Gadola SD, Hsu FF, Besra GS, Brenner MB : Invariant natural killer T cells recognize lipid self antigen induced by microbial danger signals. *Nat Immunol* 12 : 1202-1211, 2011.
- 9) Shinya E, Owaki A, Shimizu M, Takeuchi J, Kawashima T, Hidaka C, Satomi M, Watari E, Sugita M, Takahashi H : Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 326 : 79-89, 2004.
- 10) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M : Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 373 : 123-126, 1995.