

連載特集：HIV 制御のための宿主防御因子研究の展開

総 論

Progress of the Host Restriction Factors for HIV Control

Overview

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・免疫学教室¹⁾ AIDS Research Center, National Institute of Infectious Diseases²⁾ Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

ヒトレトロウイルスの1種である human immunodeficiency virus (HIV) によって引き起こされる致死性感染症、後天性免疫不全症候群 (エイズ) が米国で初めて報告されてから30年あまりが経過した。現在、全世界で推定3千数百万人がこのウイルスに感染している。HIVの増殖に必須なウイルス酵素の阻害剤を組み合わせたいわゆる「多剤併用療法 (HAART または ART)」により、1997年以降こうした方法の恩恵を受けることができた先進国では、HIV感染者のエイズ発症による死亡率は顕著な減少が認められている。また、こうした抗 HIV 薬の普及率の増加に伴い、2005年以降には HIV 感染者の集中しているサハラ砂漠以南のアフリカ地域においても HAART 療法の実施が可能となってきた。その意味において、HIV 感染症は抗ウイルス薬を十分に服用できるという条件つきではあるが、もはや「死の病」ではなく一種の慢性ウイルス感染症といっても過言ではない。

しかしながら、そこには根本的な問題が残されている。レトロウイルスである HIV はいったん細胞に感染すると宿主の染色体 DNA に組込まれる。したがって、抗 HIV 薬によってウイルス増殖をウイルス検査の検出限界以下まで抑制することはできるものの、細胞内に潜伏してしまった HIV を細胞から完全に排除することはできない。薬剤の服用を中断すれば HIV は体内でふたたび増殖してしまう。したがって、HIV 感染者は高価な抗 HIV 薬の服用を生涯にわたって続けなければならないその経済的負担は甚大となる。加えて、抗 HIV 薬の長期服用による薬剤の副作用、耐性ウイルスの出現といったさまざまな問題も生じている。

このような現状において HIV 感染症の治療において目指すべきは治癒 (Cure) であり、それには二つの方向性が

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)

2014年1月14日受付

想定される。1) 理想的には、HIV 感染細胞を完全に体内から除去し、抗 HIV 薬服用の必要がない状況を作り出すこと (Sterilizing Cure) である。2) それが無理であれば、HIV 感染はしていても抗ウイルス薬を服用しなくても体内における HIV 増殖がコントロールされているいわゆる “Elite controller” の状況を作り出すこと (Functional Cure) が次善策と考えられる。Sterilizing Cure に関しては、遺伝子治療技術を適用する基礎研究が進行しているが実現への道程は遠い。一方、より現実的な方策である Functional Cure においては、既存の抗 HIV 薬の早期投与によるウイルスリザーバー形成の抑制や、薬剤もしくは免疫学的なアプローチによる HIV 潜伏感染細胞の活性化などさまざまな方法論が試験されているが、まだまだそれらの有効性の検証においては試行錯誤の段階である。

これらの HIV 感染症の治療を目指す研究と併行して (あるいは関連して) 数年来注目されている基礎研究が、APOBEC3, TRIM5α, Tetherin (BST-2) といった HIV と闘う宿主防御因子の研究である。これらの宿主防御因子のメカニズムを解明する研究は、HIV に対するウイルス学的な理解を深めるだけではなく、防御因子の増強や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ことによって、従来とは異なるユニークな作用機序を有する抗 HIV 薬剤の開発につながるものと期待されている。本誌においても2年前に特集「HIV と闘う宿主防御因子」を組み、当時の最新の知見を国内の気鋭の先生方にご紹介いただいたが、この2年の間に HIV の宿主防御因子の研究は著しく進展し、さらに SAMHD1 のような新規の宿主防御因子の発見も加わり、さらに進展している。

以上の状況を勘案し、今回より3回にわたる基礎医学的な連載特集を組むこととなった (図1)。次号16巻2号では、感染抑制性宿主因子 APOBEC3 とそれに拮抗するウイルス側因子 HIV-1Vif について名古屋医療センターの岩谷先生に、また HIV 感染抑制因子 TRIM5α については阪大

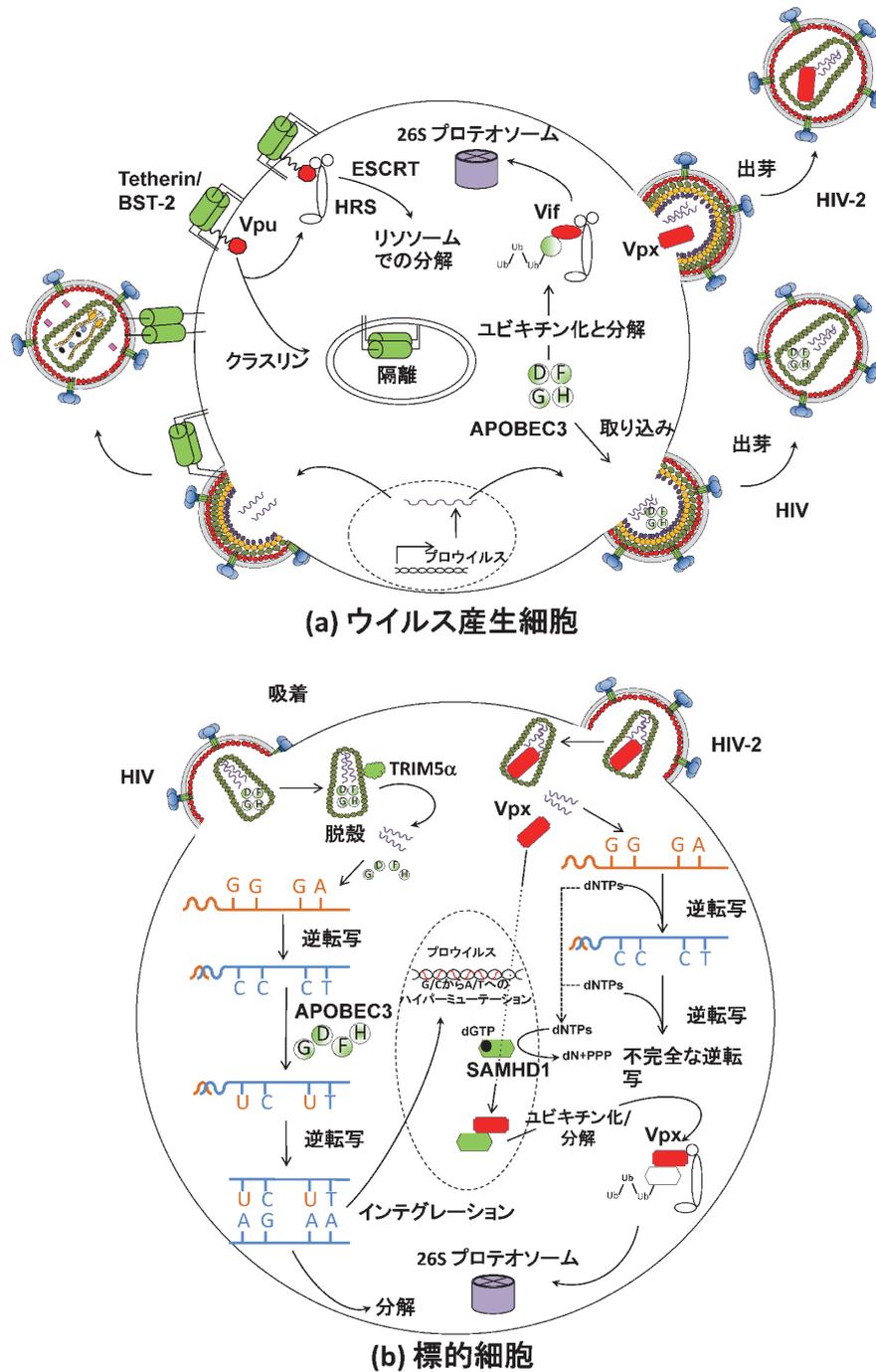


図 1 宿主防御因子と HIV 複製過程における作用

(a) ウイルス産生細胞における宿主防御因子とウイルスの相互作用。APOBEC3 は HIV 対抗因子 Vif によってユビキチン化されプロテアソーム分解を受ける。分解されなかった APOBEC3 はウイルス粒子に取込まれる。Tetherin/BST-2 によって放出された HIV はウイルス産生細胞に繫留されてしまうが、HIV-1 対抗因子 Vpu は Tetherin/BST-2 をリソソームでの分解に導く。HIV-2 のアクセサリ蛋白質の一つである Vpx はウイルス粒子に取込まれる。(b) HIV が新たに感染する標的細胞において、ウイルス粒子中に取込まれた APOBEC3 はそのシチジンデアミナーゼ活性によって HIV の逆転写において生成されるマイナス鎖 DNA の C を U に変換することによって多数の G→A 変異を生じさせてウイルス複製を阻害する。サル細胞においては感染抑制因子 TRIM5α が侵入してくる HIV のコアに作用してその分解を促進することによってウイルス複製を阻害する。宿主因子 SAMHD1 は、細胞内 dNTP レベルを減少させることによって HIV の逆転写過程を阻害し、ウイルス複製を抑制するが、HIV-2 の Vpx は SAMHD1 のユビキチン化とプロテアソーム分解を誘導する。

微研の中山・塩田両先生に、防御因子発見の経緯から最新の知見まで最新の研究成果を交えて概説していただく。つづく16巻3号では、ウイルス防御因子 Tetherin と Vpu をはじめとするウイルス対抗因子について国立感染症研究所の徳永先生に、また細胞内 dNTP レベルを減少させることによって HIV の逆転写過程を阻害し、ウイルス複製を抑制することが近年発見された宿主因子 SAMHD1 とそのウイルス対抗因子 Vpx について京大ウイルス研の金村・小柳両先生に解説していただく。そして最後に17巻1号において、これらの宿主 HIV 防御因子ならびに対抗因子としても機能する HIV アクセサリー蛋白質を評価するため

に最も重要である動物モデルに関して、マウスモデルを京大ウイルス研の佐藤 佳先生に、サルモデルを京大霊長研の明里先生にご紹介いただく予定である。これらの HIV に関する基礎的研究の連載が、HIV/エイズの基礎研究に携わっている研究者や学生のみならず、臨床医学や社会医学の研究者の読者諸氏にも有益な情報を提供できるものと期待している。

謝辞

図の作成に協力いただいたエイズ研究センター藤野真之研究員に深謝いたします。