

第12回日本エイズ学会 学会賞（シミック賞）受賞研究

細胞性免疫による HIV-1 の多様性構築に関する研究

—25年間の HIV 感染症における細胞性免疫の研究を振り返る—

Generation of HIV-1 Polymorphism by Cytotoxic T Cells

滝口 雅文

Masafumi TAKIGUCHI

熊本大学エイズ学研究センター；同 国際先端医学研究機構・拠点施設

Center for AIDS Research and International Research Center of Medical Sciences, Kumamoto University

日本エイズ学会誌 18: 151-153, 2016

私がエイズ研究を始めるきっかけになった研究を始めたのは、東京大学医科学研究所で助手として仕事をしていた1990年頃で、そのときはHLAクラスI分子に結合するペプチドを解析する仕事をしていました。Oxford大学のAdrian Hill博士（現Oxford大学ジェンナーワクチン研究所所長）から私の研究成果を用いて、マラリア感染に抵抗性であるHLA-B53拘束性のマラリア抗原特異的な細胞傷害性T細胞（CTL）を同定する共同研究の提案があった。われわれはHLA-B53に結合するペプチドのモチーフを用いてこのT細胞を同定し、HLA-B53を持っている感染者では強い免疫力が誘導されることを明らかにすることができ、この成果を1992年にNature誌に発表した。これによりHLAに結合するペプチドのモチーフを用いて、CTLエピトープを同定すること（Reverse Immunogenetics法）が可能になった。当時医科学研究所病院には多くのHIV感染者が来ていたが、実態がほとんどわかっていなかったHIV-1感染者の細胞性免疫を解析することで、エイズの病態が明らかにできないかと考え、医科研病院で患者さんを診ていた岡慎一先生らに研究の相談をしたことが、エイズ研究の第一歩であった。

初めにターゲットにしたのはマラリア研究のターゲットのHLA-B53に構造がきわめて似ていたHLA-B35で、当時からこのHLA-B35を持っている感染者はエイズの発症が早いことが知られていた。そこでこのReverse Immunogenetics法を用いて、多くのHLA-B35拘束性のCTLを同定し、またHLA-B35を持った感染者では効率よくこのCTLが誘導されており、CTLの誘導ができないことがAIDSになりやすいことではないことを示し、その研究成果を、AIDS誌とJ. Immunol. 誌に発表した。その後この方法を用

いて数多くのCTLエピトープを同定し、このCTLを用いた研究を展開することができた。ちょうどこれらのエイズ研究が展開し始めた1997年に、熊本大学でエイズ学研究センターが新設され、ウイルス制御研究分野の教授として、新天地でエイズ研究を継続することになった。

熊本に移って研究のターゲットにした課題は、「CTLは本当にHIV-1感染細胞を認識して、効果的にHIV-1感染細胞を殺しているのか？」ということであった。この答えをだすために、ヒトの末梢血から分離したCD4⁺T細胞を培養し、これにHIV-1を感染させる技術を確認し、CTLによる細胞傷害とHIV-1の増殖抑制能を調べる方法を樹立した。これによりCTLは認識する抗原によりかなり機能に違いがあること、またNefによるHLA-A, B分子の発現低下によりCTLの認識がかなり低下することを明らかにした。

その後CTLの認識部位（エピトープ）に存在する変異を持ったHIV-1がCTLにより選択されることがわかってきた。われわれはOxford大学のグループと世界の9カ所のコホートのサンプルを用いて、14種類のCTLが選択する変異が世界各地で蓄積していることを示し、CTLとの相互反応によりHIV-1は進化していることを証明した。この成果を2009年にNature誌に発表した（図1）。その後、フランスのINSERMや英国やオーストラリアの大学との共同研究で、特定のCTLとHIV-1は相互に進化していることを明らかにし、その成果を2013年にImmunity誌に発表した。これまでわれわれは特定のCTLが認識するエピトープ部位の変異の蓄積を明らかにしたが、このような細胞性免疫から逃避する変異がどの程度HIV-1に蓄積しているかという全体像がまだ日本人では明らかでなかった。そこで約400名の日本人HIV-1 subtype B感染者のHIV-1のシーケンスとHLAアレルとの相関を解析し、284個のHLAに相関する変異のうち、約半数がCTLにより選択

著者連絡先：滝口雅文（〒860-0811 熊本市中央区本荘2-2-1
熊本大学エイズ学研究センター）

2016年3月16日受付

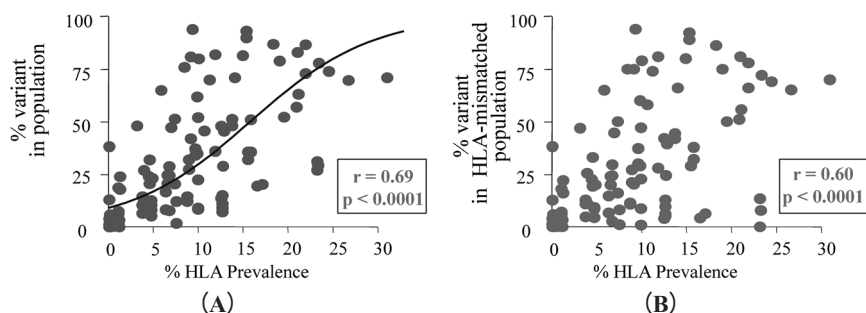


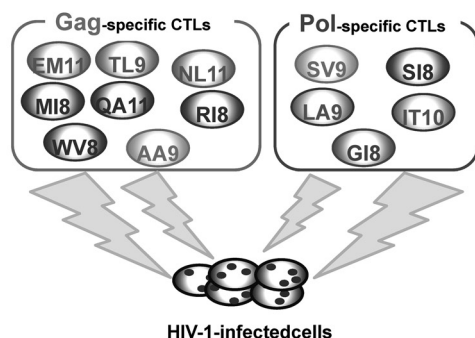
図 1 世界 9 つのコホートでの 14 種類のエピトープの変異の出現頻度と拘束 HLA 頻度との相関 (Kawashima, Takiguchi *et al*, Nature, 2009)



Clinical Control of HIV-1 by Cytotoxic T Cells Specific for Multiple Conserved Epitopes

Hayato Murakoshi,^a Tomohiro Akahoshi,^a Madoka Koyanagi,^a Takayuki Chikata,^a Takuya Naruto,^a Rie Maruyama,^a Yoshiko Tamura,^a Naoki Ishizuka,^a Hiroyuki Gatanaga,^{a,d} Shinichi Oka,^{a,d} Masafumi Takiguchi^{a,b}
 Center for AIDS Research, Kumamoto University, Chuo-ku, Kumamoto, Japan^a; International Research Center for Medical Sciences, Kumamoto University, Chuo-ku, Kumamoto, Japan^b; Clinical Trial Department, Cancer Institute Hospital, Koto-ku, Tokyo, Japan^c; AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan^d

J Virol 89:5330–5339. May 2015 Volume 89 Number 10



日本人感染者で HIV-1 の増殖抑制する 13 種類の CTL を同定

その内、12 種類の CTL が認識するエピトープは変異がみられないか、変異がみられても認識できる部位であった。

図 2 ワクチンと治療を目指して：日本人感染者で HIV-1 増殖抑制に関する CTL の解析

されるものであることを明らかにした。同様に 4 年ほど前から樹立したベトナムのハノイのコホートの約 400 名の subtype A/E 感染者の解析から、303 個の HLA に関連する変異を subtype A/E ウイルスで初めて明らかにした。

このように HIV-1 に免疫逃避変異が蓄積しているにもかかわらず、CTL は HIV-1 の増殖を抑制し、多くの感染者ではエイズが発症するのにはかなりの時間がかかることから、相対的にエイズ発症が遅延する感染者では、何らかの免疫が HIV-1 の増殖抑制に関与していることが予想される。実際、欧米の白人やアフリカの黒人では、HLA-B57, -B27 を持っている感染者ではエイズの遅延がみられ、これらの HLA に拘束する CTL が HIV-1 の増殖抑制に関与している

ことが知られている。しかし HLA-B57, -B27 は日本ではほとんど見られず、日本人感染者での実態が不明であった。われわれは最近日本人の HIV-1 感染者約 400 人の解析から、13 種類のエピトープに対する CTL を持つ感染者では、ウイルス量が低く CD4⁺ T 細胞数が高いことを明らかにした (図 2)。特に HLA-B52 と -B67 に拘束したものが多く、以前のわれわれの研究で明らかにしたこれらの HLA はエイズ発症遅延に相関していたことに一致していた。さらにこれらの CTL エピトープのかなりの数で変異がほとんど見られないことが明らかになった。

われわれはこれらの不変領域を認識する CTL を誘導するエイズ予防ワクチンやエイズ完治療法の一翼を担う方法

の開発を現在行っており、私の研究成果が HIV-1 感染者数を減らし、エイズの完治療法への道を開くことに貢献できる研究へとつながることを期待している。

謝辞

最後にこの 25 年間これらの共同研究をしていただいた岡慎一先生、潟永博之先生をはじめとして国内外の多くの研究者の皆さん、歴代の私の研究室の研究者、学生、スタッフの皆さんに深く感謝いたします。

著者寸描

滝口雅文 (たきぐち まさふみ)



1979 年 横浜市立大学医学部卒業
1983～1985 年 米国ノースカロライナ州立大学 (チャペルヒル校) 医学部微生物免疫学教室リサーチレジデント
1986 年 医学博士 (東京大学医科学研究科)
1985～1997 年 東京大学医科学研究所免疫学研究部・癌体質研究部助手
1997 年～現在 熊本大学エイズ学研究センター教授
2003～2015 年 熊本大学エイズ学研究センター長 (併任)
2004～2015 年 熊本大学教育研究評議会委員 (併任)
2010～2012 年 京都大学ウイルス学研究所客員教授
2014 年～現在 熊本大学国際先端医学研究施設副施設長
2015 年～現在 熊本大学国際先端医学研究機構副機構長
2015 年～現在 Nuffield Department of Medicine, University of Oxford 客員教授