

## 特集：HIV 感染症の根治を目指して

# HIV 寛解を目指して Toward HIV Remission

松下 修三

Shuzo MATSUSHITA

熊本大学ヒトレトロウイルス研究センター臨床レトロウイルス学分野

Division of Clinical Retrovirology, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kumamoto University

日本エイズ学会誌 21: 143-146, 2019

### はじめに

世界で初めて「エイズが治癒した症例」として、“Berlin patient”が報告されて10年になる<sup>1,2)</sup>。急性骨髄性白血病を合併したHIV-1感染症例に対し、CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32というR5指向性のHIVが増殖できない遺伝的背景を持ったドナーからの同種造血幹細胞移植（allo-Hematopoietic stem cell transplantation; allo-HSCT）の成果であった。その後10年にわたり、さまざまな臨床研究が試みられたが、成功例はなかった。2019年になって、同様の遺伝的背景を持ったドナーからのallo-HSCTの成功例が、2例目として報告された<sup>3)</sup>。移植が行われた場所にちなんで、“London patient”と紹介されている。1例目の移植前処置に比べて、合併症や副作用の少ない方法が用いられ、今後の応用可能性が示されたと同時にCCR5を標的とする遺伝子治療の可能性が示唆された。しかしながら、このような症例はきわめてまれであり、より多くの感染例に有効な治療法の開発が求められている。

### 1. HIV cure を目指した取り組み

“HIV cure research”が、研究戦略として示されたのは、2011年にローマで開催された国際エイズ学会であった。シンポジウムの冒頭でVerdin教授は、老子の「千里の道も一歩から」を紹介し、道のりは遠いが、確実に第一歩を踏み出したと話した。また、Fauci所長は、記念講演の中で“HIV cure”を二つの概念に分類した。すなわち、“Berlin patient”や“London patient”でみられるように、HIVを完全に駆逐する“sterilizing cure”とHIV感染は持続しているものの長期にわたりウイルス増殖がコントロールされている“functional cure（機能的治癒）”である。

allo-HSCTは、現在観察中の症例を含めても、この10年で数例の成功例である。血液の悪性腫瘍合併例に限られること、また、Bostonの臨床試験のように、CCR5に変異のないドナーの骨髄細胞を用いた場合は、すべてウイルスの再増殖“rebound”が報告されるなど<sup>4)</sup>、この方法の応用の困難さを示している。一方、“elite controller”に代表されるような「機能的治癒」状態にある症例に関する研究は十分でない。

これらの初期の取り組みの中で、話題になったのは、“Mississippi baby”であった。小児科領域では、感染早期の治療開始が、ウイルスリザーバーのサイズを縮小できるという研究報告があった。ミシシッピー症例の母親は、妊娠中にHIV検査を受けておらず、周産期になって感染が判明した。出産後早期（30時間後）に抗ウイルス療法（ART）が開始されたが、母親が通院を中断したためARTは中断されることになった。ところが、母子がふたたび来院したとき、ARTが中断されているにもかかわらず、ウイルスの増殖はみられず、治癒が得られたではないかとして報告されたのである<sup>5)</sup>。しかし、患児のウイルスは、その後“rebound”し、治癒は得られていないことが明らかになった<sup>6)</sup>。

多くの症例で、HIVを駆逐することが困難と考えられること、さらにMississippi babyで28カ月もの間、ARTが必要ない状況が観察されたことから、最近では“HIV cure”の現実的な目標として“HIV remission（HIV寛解）”が唱えられている（図1）。すなわち、長期間にわたりARTなしでもHIVの増殖抑制が続く状態である。“Berlin patient”は10年、“London patient”は、ART中断後、18カ月間ウイルスの増殖がみられない状態を保っており、“HIV長期寛解状態”と呼ばれている<sup>7)</sup>。一方、感染早期の治療開始によるウイルス抑制状態の継続は、Mississippi baby以外でも、VISCONTIコホートの研究でも観察され<sup>8)</sup>、Post treatment controllerまたはPost treatment remission（治療後HIV寛解）と呼ばれている。

著者連絡先：松下修三（〒860-0811 熊本市中央区本荘2-2-1 熊本大学ヒトレトロウイルス研究センター臨床レトロウイルス学分野）

2019年7月29日受付

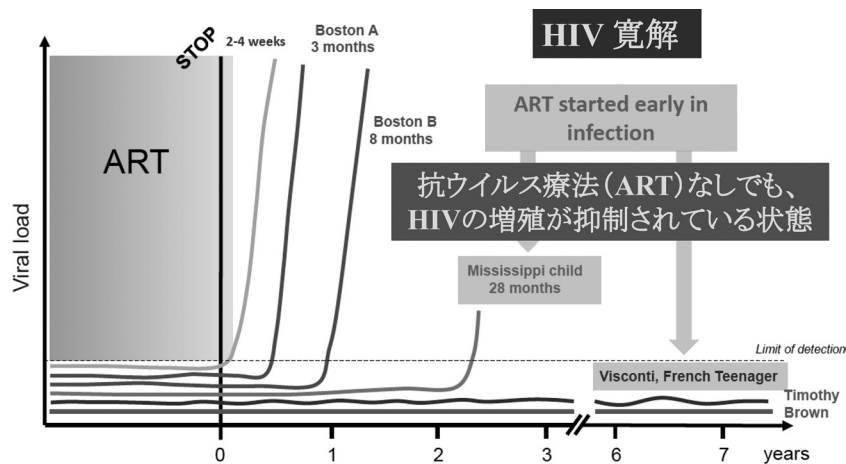


図 1 HIV 寛解を目指した取り組み (文献7より改変)

“HIV cure”の現実的な目標として“HIV remission (HIV 寛解)”が唱えられている。すなわち、長期間にわたり ART なしでも HIV の増殖抑制が続く状態である。“Berlin patient”は10年、“London patient”は、ART 中断後、18カ月間ウイルスの増殖がみられない状態を保っており“HIV 長期寛解状態”と呼ばれている。一方、感染早期の治療開始によるウイルス抑制状態の継続は、VISCONTI コホートの研究でも観察されている。

## 2. HIV 寛解を目指した研究

HIV 寛解を目指した研究の戦略は、大きく3つに分類できる。1つは、長期間の ART 下にも残存する HIV 潜伏感染細胞を刺激し、ウイルスを人工的に再活性化させ、HIV reservoir 細胞を排除する戦略である。“Kick and Kill”戦略と呼ばれるこの方法は、HDAC inhibitor である vorinostat を用いた論文に端を発している<sup>9)</sup>。潜伏感染細胞を刺激して眠っているウイルスを人為的に活性化させる小分子は、Latency Reverting Agents (LRA) と総称されている。

Panobinostat などさまざまな HDAC 阻害剤や PKC や PKB agonist, JQ1 のような BET inhibitor などが *in vitro* や *in vivo* で試されている<sup>10)</sup>。そのうちいくつかは臨床試験が行われ、安全性に関するデータは得られているもの、HIV reservoir を減少させる効果に関しては明らかではない。

もう1つの取り組みは、HIV の標的細胞である CCR5<sup>+</sup>T 細胞を HIV 感染抵抗性にする遺伝子治療の戦略である。“Berlin patient”によって、R5 ウイルスの増殖が CCR5 依存性であることが証明され、CCR5 を標的とした遺伝子治療が試みられている。1つは、米国西海岸のベンチャーによって開発された ZINC finger nuclease (SB-728) という核酸治療薬である。分離した CD4<sup>+</sup>T 細胞に *ex vivo* で遺伝子導入を行い、CCR5 の発現を抑制する戦略である。臨床試験の対象症例の中に CCR5 の Δ32 変異をヘテロで持つ症例があり、この例ではウイルスの増殖が抑制された状態が続いた。しかしながら、遺伝子導入細胞の比率や生存期間の

問題が残った<sup>11)</sup>。また、ひき続いて行われた研究で、治療遺伝子が標的細胞の2~5%しか導入されていないのに、遺伝子導入群で、有意にリバウンドが数週間遅くなることが観察されている。この効果のメカニズムは不明だが、HIV 特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞の活性が高いことが報告されている。もう1つも、サンフランシスコの企業 (CalMune) が開発したウイルスベクターで、CCR5 発現を抑制する shRNA に加え、C46 という膜融合阻害活性を持つペプチド発現遺伝子を組み込み、CD4<sup>+</sup>細胞や CD34<sup>+</sup>細胞に導入して生体に戻す戦略が行われている<sup>12)</sup>。その他にも、CCR5などを標的とし、造血幹細胞への遺伝子導入など、さまざまな細胞治療が *in vitro* モデルで示され、臨床試験が計画されている。人工的な T 細胞レセプターを導入した CD8 細胞 (CART) や、ウイルスに広範囲株を中和する抗体タンパクをウイルスに発現させる治療法の研究が行われている<sup>13)</sup>。

3番目の取り組みは免疫を標的にした取り組みである。中和抗体の受動免疫、T細胞性免疫を誘導する治療ワクチン、DC ワクチン、免疫調整薬などがある。抗 HIV 細胞性免疫を誘導する治療ワクチンの臨床試験では、細胞性免疫の活性化は得られるものの、臨床的効果が得られないと報告された<sup>14)</sup>。一方、中和抗体の受動免疫では、いくつかの成果が得られている。われわれは、subtype B の30~50%をカバーする抗 V3 抗体 KD-247 の臨床試験を米国で行い、ウイルス量のセットポイントが下がった症例を報告した<sup>15)</sup>。VRC01 や 3BNC117、10-1074 などの単独投与で、一時的な抗ウイルス効果が得られるもの、中和抗体の血中濃度が低

下するとエスケープ変異株または、中和抗体に対して感受性の低いバリエーションがウイルスクアシスピースから選択され Rebound することが観察された<sup>16-18)</sup>。この観察に対して、3BNC117 と 10-1074 の二つの中和抗体を組み合わせる方法が用いられた。非ヒト霊長類 (NHP) を用いた SHIV 急性感染モデルで検討すると、中和エスケープ株の Rebound が抑えられたばかりでなく、13 匹中 6 匹で寛解状態が得られた<sup>19)</sup>。ただちに、同様のプロトコルで、ヒトでの臨床試験が行われた。対象症例として、3BNC117+10-1074 に感受性のウイルスに感染した症例が選択されたが、2 例において、治療の過程でエスケープ変異株の増殖が認められた。残りの 9 例においては、ウイルス量の低下がみとめられたが、7 例は抗体の濃度が低下するとウイルスの Rebound が観察された。一方、残りの 2 例では数カ月に及ぶウイルスの抑制状態の継続が観察されている<sup>20)</sup>。

その他として、これらを組み合わせた取り組みがある。すなわち、NHP を SHIV に感染させ、感染早期に ART を開始する。ART で十分ウイルス増殖を抑制した後、治療中断に際し、TLR7 agonist を投与してウイルスの再増殖を促し、広範囲中和抗体 (bNAB) である PGT121 を用いてリザーバーの排除を図る研究である<sup>21)</sup>。もう 1 つは、HIV の潜伏感染に対する治療戦略として、“Shock and Kill”ではなく、“Block and Lock”という戦略である。これまでの“Shock and Kill”戦略では、生体内の多くのリザーバーが活性化されないことが報告されており<sup>22,23)</sup>、臨床効果が期待できないという予測も多い。Valente 教授らは Tat-inhibitor didehydro-Cortistatin A (dCA) を用いて、ウイルスを不活性化するという“Block and Lock”戦略を報告した<sup>24)</sup>。

### 3. HIV 寛解を目指した残存ウイルスまたはリザーバー定量の研究

長期にわたる HIV 寛解を目指した治療戦略には、その評価という面での弱点がある。すなわち、感染者における残存ウイルスまたはウイルスリザーバーの大きさの測定系が確立していない点である。増殖可能ウイルスが Rebound の原因であることから、VOA (virus outgrowth assay) が標準的なモニタリングとして、臨床研究の効果判定に用いられてきた<sup>25)</sup>。しかしながら、この方法は、患者の CD4<sup>+</sup> T 細胞と新たな標的細胞との共培養を要するなど、実験に熟練が必要な検査法であり、末梢血を用いた場合、データのばらつきが多いため、多くのリザーバーはリンパ臓器にあると考えられるため、個体の真のリザーバーサイズを表していないと考えられてきた。それでも、人における臨床試験ではリンパ節サンプルで比較することは困難と考えられるため、末梢血を使った方法が必要である。

これらの疑問に対しては、増殖にかかわる短い RNA を定

量する方法 (TILDA)<sup>26)</sup> や qPCR を 2 つ組み合わせて intact virus を定量する方法 (IPDA)<sup>27)</sup> が、提唱されている。最も新しい方法としては、single cell method を用いた方法があるが、どのようにして感染細胞を特定するかが問題であった<sup>28)</sup>。感染者検体中の HIV からウイルスシーケンス、プロウイルスから組み込み部位を同定する方法が可能である。これらのデータを用いて、感染細胞に誘導された viral RNA をマーカーとして、single cell sorting する方法 HIV-1 SortSec (Ya Chi Ho, unpublished) や、*in vitro* で刺激して感染細胞の表面に発現した ENV を中和抗体でラベリングし、FACS sorting する方法<sup>29)</sup> などが報告されているが、いずれも *in vitro* で活性化されるウイルスだけを見ているという問題がある。根源的な問題として、全身を循環している CD4<sup>+</sup> T 細胞は少数であり、リバウンドの原因は組織のリザーバーであるという問題が残る。この意味では、ウイルス自体を測定する代わりに、何らかのバイオマーカーを測定したほうがリザーバーを反映できるのではないかという考え方がある。HIV リザーバーのサイズと炎症マーカー (sCD14, CXCL10, LPS など) の相関性も報告されている。

### おわりに

CCR5Δ32/Δ32 の遺伝的背景を持つ骨髄ドナーからの allo-HSCT は、とても一般化できる治療法ではない。NIAID が主催した Strategies for an HIV Cure 2018 meeting において、Fauci 所長は、HIV 寛解を目指した治療として必要な基準として (1) HIV 感染者にとってリスクが低い、(2) スケールアップが可能、(3) 患者自身の免疫力によるウイルスコントロールが得られる可能性がある、という 3 点を示した<sup>30)</sup>。すなわち、具体的な臨床試験の可能性のある戦略が求められている。

**利益相反:** 本研究においては利益相反に該当する事項はない。

### 文 献

- 1) Hutter G, Nowak D, Mossner M, *et al*: Long-term control of HIV by CCR5Δ32/Δ32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 360 : 692-698, 2009.
- 2) Allers K, Hütter G, Hofmann J, *et al*: Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood* 117 : 2791-2799, 2011.
- 3) Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, *et al*: HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell Transplantation. *Nature* 568 : 244-248, 2019.
- 4) Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, *et al*: Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med*

- 161 : 319–327, 2014.
- 5) Persaud D, Gay H, Ziemniak C, *et al*: Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 369 : 1828–1835, 2013.
  - 6) Luzuriaga K, Gay H, Ziemniak C, *et al*: Viremic relapse after HIV-1 remission in a perinatally infected child. *N Engl J Med* 372 : 786–788, 2015.
  - 7) Deeks SG, Lewin SR, Ross AL, *et al*: International AIDS Society global scientific strategy: towards an HIV cure. *Nat Med* 22 : 839–850, 2016.
  - 8) Sáez-Ciri3n A, Bacchus C, Hocqueloux L, *et al*; ANRS VISCONTI Study Group: Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI study. *PLoS Pathog* 9 : e1003211, 2013.
  - 9) Archin NM, Liberty AL, Kashuba AD, *et al*: Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 487 : 482–485, 2012.
  - 10) Margolis DM, Garcia JV, Hazuda DJ, *et al*: Latency reversal and viral clearance to cure HIV-1. *Science* 353 : 6517, 2016.
  - 11) Tebas P, Stein D, Tang WW, *et al*: Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 370 : 901–910, 2014.
  - 12) Ledger S, Howe A, Turville S, *et al*: Analysis and dissociation of anti-HIV effects of shRNA to CCR5 and the fusion inhibitor C46. *J Gene Med* 20 : e3006, 2018.
  - 13) Falkenhagen A and Joshi S: Genetic strategies for HIV treatment and prevention. *Molecular Thr* 3 : 514–533, 2018.
  - 14) Sneller MC, Justement JS, Gittens KR, *et al*: A randomized controlled safety/ efficacy trial of therapeutic vaccination in HIV-infected individuals who initiated antiretroviral therapy early in infection. *Sci Transl Med* 9 : pii : 8848, 2017.
  - 15) Matsushita S, Yoshimura K, Ramirez KP, *et al*: Passive transfer of neutralizing monoclonal antibody KD-247 reduces plasma viral load in patients chronically infected with HIV-1. *AIDS* 29 : 453–462, 2015.
  - 16) Bar KJ, Sneller MC, Harrison LJ, *et al*: Effect of HIV antibody VRC01 on viral rebound after treatment interruption. *N Engl J Med* 375 : 2037–2050, 2016.
  - 17) Scheid JF, Horwitz JA, Bar-On Y, *et al*: HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. *Nature* 535 : 556–560, 2016.
  - 18) Caskey M, Schoofs T, Gruell H, *et al*: Antibody 10-1074 suppresses viremia in HIV-1-infected individuals. *Nature Med* 23 : 185–191, 2017.
  - 19) Nishimura Y, Gautam R, Chun TW, *et al*: Early antibody therapy can induce long-lasting immunity to SHIV. *Nature* 543 : 559–563, 2017.
  - 20) Mendosa P, Gruell H, Nogiera H, *et al*: Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression. *Nature* 561 : 479–484, 2018.
  - 21) Borducchi EN, Liu J, Nkolola JP, *et al*: Antibody and TLR7 agonist delay viral rebound in SHIV-infected monkeys. *Nature* 563 : 360–364, 2018.
  - 22) Ho YC, Shan L, Hosmane NN, *et al*: Replication-competent noninduced proviruses in the latent reservoir increase barrier to HIV-1 cure. *Cell* 155 : 540–551, 2013.
  - 23) Battivelli E, Dahabieh MS Abdel-Mohsen M, *et al*: Distinct chromatin functional states correlate with HIV latency reactivation in infected primary CD4<sup>+</sup> T cells. *Elife* 7 : pii : e34655, 2018.
  - 24) Kessing CF, Nixon CC, Li C, *et al*: *In vivo* suppression of HIV rebound by didehydro-cortistatin A, a “Block-and-Lock” strategy for HIV-1 treatment. *Cell Rep* 21 : 600–611, 2017.
  - 25) Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, *et al*: Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4<sup>+</sup> T cells. *Nat Med* 9 : 727–728, 2003.
  - 26) Chomont N, El-Far M, Ancuta P, *et al*: HIV reservoir size and persistence are driven by T cell survival and homeostatic proliferation. *Nat Med* 15 : 893–900, 2009.
  - 27) Bruner KM, Wang Z, Simonetti FR, *et al*: A quantitative approach for measuring the reservoir of latent HIV-1 proviruses. *Nature* 566 : 120–125, 2019.
  - 28) Pardons M, Baxter AE, Massanella M, *et al*: Single-cell characterization and quantification of translation-competent viral reservoirs in treated and untreated HIV infection. *PLoS Pathog* 15 : e1007619, 2019.
  - 29) Cohn LB, da Silva IT, Valieris R, *et al*: Clonal CD4<sup>+</sup> T cells in the HIV-1 latent reservoir display a distinct gene profile upon reactivation. *Nat Med* 24 : 604–609, 2018.
  - 30) Kuo L, Lawrence D, McDonald D, *et al*: Highlights from the fourth biennial strategies for an HIV Cure Meeting, 10–12 October 2018, Bethesda, MD, USA. *Virus Eradicat* 5 : 50–59, 2019.