

第16回日本エイズ学会 学会賞（シミック賞）受賞研究

HIV 感染免疫動態および感染防御・制御機序の解明研究

Elucidation of the Immune Mechanism for HIV Control

俣野 哲朗

Tetsuro MATANO

国立感染症研究所エイズ研究センター

National Institute of Infectious Diseases, AIDS Research Center

日本エイズ学会誌 22: 154-156, 2020

私はこれまで、サルエイズモデルを用いた研究および国内外 HIV 感染者検体を用いた研究を展開して、HIV 感染免疫動態の解明を進め、ウイルス感染防御・制御に結びつく免疫機序を明らかにしてきた。2019 年日本エイズ学会賞（シミック賞）を受賞させていただいたことを機に、これまでの研究の概略を紹介させていただくこととする。

1. HIV 感染免疫動態の解明

急性ウイルス感染の制御には抗体反応が重要な役割を担うと考えられていたが、1990 年代、HIV 感染抑制には CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞の重要性が示唆されていた。私はサルエイズモデルを用いた抗 CD8 抗体接種による CD8 陽性細胞枯渇実験にて、CTL が HIV/SIV 複製抑制に中心的役割を担うことを証明した¹⁾。本結果は他の研究グループによっても確認され^{2,3)}、HIV 感染免疫動態研究・ワクチン開発の進展に結びついた。今日、慢性ウイルス感染抑制における CTL の重要性はコンセンサスとなっている。その後、感染免疫動態解析系として MHC-I ハプロタイプ共有サル群を用いた独自のエイズモデルを構築して⁴⁾、慢性感染ではウイルスと CTL の相互作用下で数多くの CTL 逃避変異が選択され、それによってしばしばウイルス複製能が低下することを見出した⁵⁻⁹⁾。さらに、CTL による HIV 潜伏感染動態の解明を進め、複製能を持つ潜伏リザーバー候補として逃避変異蓄積が進む分画の存在を示した¹⁰⁾。一方、繰返し伝播実験後の SIV が、MHC 関連変異蓄積のため *in vitro* 複製能の低下を示すものの、*in vivo* では CTL 逃避の影響が大きく高病原性を呈することを明らかにした¹¹⁾。本結果は、集団伝播によって HIV が HLA に適応し、CTL への感受性を失って高病原化の方向へ進化することを示すものである。一方、地方衛生研究所等と連携し国内感染者数推定研究を行うとともに¹²⁾、国内医療・研究機関との連携・協

力のもと、HIV 感染者臨床ゲノムデータベースを構築した。ガーナ野口記念医学研究所およびベトナム国立衛生疫学研究所との共同研究を開始し、ガーナ・ベトナムの HLA 関連 HIV 変異同定を推進した^{13,14)}。これらのデータは、今後の HIV 感染動態・病態解明研究に有用であると期待される。

2. HIV 感染防御・制御機序の解明およびワクチン開発推進

われわれは優れた CTL 誘導能を有するセンダイウイルス (SeV) ベクターワクチンシステムを開発し¹⁵⁻¹⁷⁾、有効な CTL 誘導が SIV 複製抑制に結びつくことを世界で初めて明らかにした⁵⁾。また、Gag・Vif 抗原を標的とする CTL はウイルス複製抑制能が高く有効であることを示した^{18,19)}。一方、ワクチンによる HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞誘導は、ウイルス標的を増すため曝露後急性期のウイルス増殖増強につながることを見出し²⁰⁾、選択的 CTL 誘導の合理性を示す結果を得た^{21,22)}。さらに、感染急性期の抗体の存在が機能的 T 細胞誘導に結びつくことを明らかにした²³⁻²⁵⁾。本機序は抗体の新たな機能として近年注目されている²⁶⁾。これ

著者連絡先：俣野哲朗（〒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）

2020 年 7 月 24 日受付

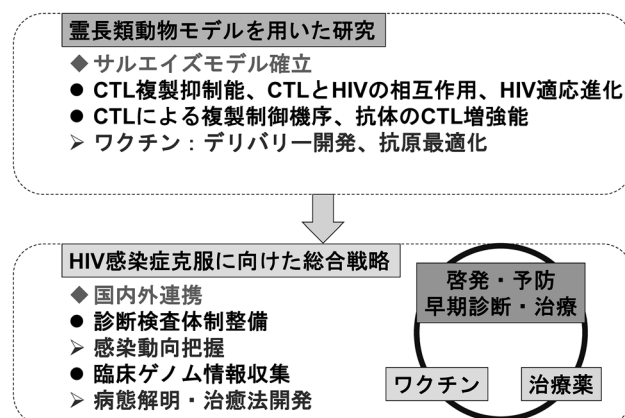


図 HIV 感染症克服に向けた戦略

らの結果をふまえ、ワクチン開発研究を進め、CTL 誘導ワクチンについては IAVI との国際共同臨床試験第一相で SeV ベクター HIV ワクチン安全性・免疫原性を確認し²⁷⁾、選択的 CTL 誘導抗原設計に成功したところで²⁸⁾、今後の進展が期待される。

このように、HIV 複製抑制における CTL の重要性の証明、Gag 特異的 CTL 誘導による HIV 複製制御の可能性の証明、CTL による HIV 潜伏動態の解明、集団伝播による HIV の HLA 適応進化・高病原化の指摘等の成果をあげてきた。これらの成果は、HIV の流行・変化および感染動態・病態の理解に貢献するとともに、Vaccine and Cure を主とする感染防御法・治療法の開発研究推進に結びつくことが期待される。

利益相反：AIDS ワクチン特許取得。

文 献

- 1) Matano T, Shibata R, Siemon C, Connors M, Lane HC, Martin MA : Administration of an anti-CD8 monoclonal antibody interferes with the clearance of SIV/HIV chimeric virus during primary infections of rhesus macaques. *J Virol* 72 : 164-169, 1998.
- 2) Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, *et al* : Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8⁺ lymphocytes. *Science* 283 : 857-860, 1999.
- 3) Jin X, Bauer DE, Tuttleton SE, Lewin S, Gettie A, Blanchard J, *et al* : Dramatic rise in plasma viremia after CD8⁺ T cell depletion in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J Exp Med* 189 : 991-998, 1999.
- 4) Nomura T, Yamamoto H, Shiino T, Takahashi N, Nakane T, Iwamoto N, *et al* : Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques. *J Virol* 86 : 6481-6490, 2012.
- 5) Matano T, Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Nakamura H, Kano M, *et al* : Cytotoxic T lymphocyte-based control of simian immunodeficiency virus replication in a preclinical AIDS vaccine trial. *J Exp Med* 199 : 1709-1718, 2004.
- 6) Goulder PJR, Watkins DI : HIV and SIV CTL escape : implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 4 : 630-640, 2004.
- 7) Kobayashi M, Igarashi H, Takeda A, Kato M, Matano T : Reversion *in vivo* after inoculation of a molecular proviral DNA clone of simian immunodeficiency virus with a cytotoxic-T-lymphocyte escape mutation. *J Virol* 79 : 11529-11532, 2005.
- 8) Kawada M, Igarashi H, Takeda A, Tsukamoto T, Yamamoto H, Dohki S, *et al* : Involvement of multiple epitope-specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vaccine-based control of simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. *J Virol* 80 : 1949-1958, 2006.
- 9) Seki S, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Sata T, Matano T : Transmission of simian immunodeficiency virus carrying multiple cytotoxic-T-lymphocyte escape mutations with diminished replicative ability can result in AIDS progression in rhesus macaques. *J Virol* 82 : 5093-5098, 2008.
- 10) Nomura T, Yamamoto H, Ishii H, Akari H, Naruse TK, Kimura A, *et al* : Broadening of virus-specific CD8⁺ T-cell responses is indicative of residual viral replication in aviremic SIV controllers. *PLoS Pathog* 11 : e1005247, 2015.
- 11) Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yamamoto H, Ishii H, Matsuoka S, *et al* : *In vivo* virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog* 13 : e1006638, 2017.
- 12) Matsuoka S, Nagashima M, Sadamasu K, Mori H, Kawahata T, Zaitu S, *et al* : Estimating HIV-1 incidence in Japan from the proportion of recent infections. *Prev Med Rep* 16 : 100994, 2019.
- 13) Takahashi N, Matsuoka S, Minh TTT, Ba HP, Naruse TK, Kimura A, *et al* : Human leukocyte antigen-associated gag and nef polymorphisms in HIV-1 subtype A/E-infected individuals in Vietnam. *Microbes Infect* 21 : 113-118, 2019.
- 14) Adusei-Poku MA, Matsuoka S, Bonney EY, Abana CZ, Duker EO, Nii-Trebi NI, *et al* : Human leukocyte antigen-associated HIV-1 CRF02_AG gag and vif polymorphisms in Ghana. *Jpn J Infect Dis* 72 : 374-380, 2019.
- 15) Matano T, Kano M, Nakamura H, Takeda A, Nagai Y : Rapid appearance of secondary immune responses and protection from acute CD4 depletion after a highly pathogenic immunodeficiency virus challenge in macaques vaccinated with a DNA-prime/Sendai viral vector-boost regimen. *J Virol* 75 : 11891-11896, 2001.
- 16) Kano M, Matano T, Kato A, Nakamura H, Takeda A, Suzaki Y, *et al* : Primary replication of a recombinant Sendai viral vector in macaques. *J Gen Virol* 83 : 1377-1386, 2002.
- 17) Takeda A, Igarashi H, Nakamura H, Kano M, Iida A, Hirata T, *et al* : Protective efficacy of an AIDS vaccine, a single DNA-prime followed by a single booster with a recombinant replication-defective Sendai virus vector, in a macaque

- AIDS model. J Virol 77 : 9710–9715, 2003.
- 18) Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Iwamoto N, Kurihara K, Takeda A, *et al* : Gag-specific cytotoxic T lymphocyte-based control of primary simian immunodeficiency virus replication in a vaccine trial. J Virol 82 : 10199–10206, 2008.
 - 19) Iwamoto N, Takahashi N, Seki S, Nomura T, Yamamoto H, Inoue M, *et al* : Control of SIV replication by vaccine-induced Gag- and Vif-specific CD8⁺ T cells. J Virol 88 : 425–433, 2014.
 - 20) Terahara K, Ishii H, Nomura T, Takahashi N, Takeda A, Shiino T, *et al* : Vaccine-induced CD107a⁺ CD4⁺ T cells are resistant to depletion following AIDS virus infection. J Virol 88 : 14232–14240, 2014.
 - 21) Tsukamoto T, Takeda A, Yamamoto T, Yamamoto H, Kawada M, Matano T : Impact of cytotoxic-T-lymphocyte memory induction without virus-specific CD4⁺ T-cell help on control of a simian immunodeficiency virus challenge in rhesus macaques. J Virol 83 : 9339–9346, 2009.
 - 22) Ishii H, Kawada M, Tsukamoto T, Yamamoto H, Matsuoka S, Shiino T, *et al* : Impact of vaccination on cytotoxic T lymphocyte immunodominance and cooperation against simian immunodeficiency virus replication in rhesus macaques. J Virol 86 : 738–745, 2012.
 - 23) Yamamoto H, Kawada M, Takeda A, Igarashi H, Matano T : Post-infection immunodeficiency virus control by neutralizing antibodies. PLoS ONE 2 : e540, 2007.
 - 24) Yamamoto T, Iwamoto N, Yamamoto H, Tsukamoto T, Kuwano T, Takeda A, *et al* : Polyfunctional CD4⁺ T-cell induction in neutralizing antibody-triggered control of simian immunodeficiency virus infection. J Virol 83 : 5514–5524, 2009.
 - 25) Iseda S, Takahashi N, Poplimont H, Nomura T, Seki S, Nakane T, *et al* : Biphasic CD8⁺ T-cell defense in simian immunodeficiency virus control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. J Virol 90 : 6276–6290, 2016.
 - 26) Nishimura Y, Martin MA : Of mice, macaques, and men : broadly neutralizing antibody immunotherapy for HIV-1. Cell Host Microb 22 : 207–216, 2017.
 - 27) Nyombayire J, Anzala O, Gazzard B, Karita E, Bergin P, Hayes P, *et al* : First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of an intranasally administered replication-competent Sendai virus-vectored HIV type 1 Gag vaccine : induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. J Infect Dis 215 : 95–104, 2017.
 - 28) Ishii H, Terahara K, Nomura T, Takeda A, Okazaki M, Yamamoto H, *et al* : A novel immunogen selectively eliciting CD8⁺ T cells but not CD4⁺ T cells targeting immunodeficiency virus antigens. J Virol 94 : e01876–19, 2020.

著者寸描

俣野哲朗 (またの てつろう)



1985 年 東京大学医学部医学科卒業。医師免許取得
東京大学医学部附属病院整形外科および関連病院整形外科医員

1990 年 東京大学大学院医学系研究科博士課程進学

1994 年 同卒、博士(医学)取得
国立感染症研究所エイズ研究センター研究員

1995 年 米国 NIH/NIAID Visiting Fellow

1997 年 国立感染症研究所エイズ研究センター主任研究官

2001 年 東京大学大学院医学系研究科微生物学講座准教授

2006 年 東京大学医科学研究所(医学系研究科・新領域創成科学研究科)教授

2010 年 国立感染症研究所エイズ研究センター長

その他

2010 年 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity 会長

2012 年～ エイズ動向委員会委員

2014 年～ U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program : AIDS Panel 部会長