

## エリート HIV コントローラーの謎

根本 理子

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）は後天性免疫不全症候群（AIDS）の原因ウイルスであり、感染するとヒトの免疫システムを破壊し、最終的にAIDSを引き起こす。1997年以降に、複数の抗HIV薬を組み合わせて投与しHIVの増殖を抑える多剤併用療法（ART）が導入され、HIV感染者の予後は劇的に改善された。しかし、長期的な治療が必要になるため、薬剤耐性ウイルスの出現という新たな問題も浮上しており、変異ウイルスを出現させることなく、より効果的にHIVを抑制する新たな治療法の開発を目指して多くの研究が行われている。現在、アフリカなどの検査や治療が十分に行き渡っていない地域も含めると、年間約160万人が、HIV感染が原因で命を落としている<sup>1)</sup>。

通常、HIVに感染すると、体内でのウイルス増殖に伴いCD4陽性リンパ球が徐々に減少し、未治療の場合2–10年でAIDSを発症し、死に至る。一方で、未治療にも関わらず血中のウイルス量が長期間検出限度以下であり、10年以上AIDSを発症しないエリートコントローラーと呼ばれるHIV感染者が全体の約0.2–0.6%存在することが知られている。では、HIV感染によりAIDSを発症する人と発症しない人をわけている要因は何であろうか？弱毒化したウイルスの関与も一部で示唆されているが、本稿ではウイルス抵抗性やAIDS発症遅延に関わっている宿主側の要因に焦点を当てて最近の知見を紹介する。

1990年代初頭から、感染リスクの高い集団の中に、繰り返しHIVにさらされる危険性の高い環境にあるにもかかわらず、HIVに感染しない人が存在することが示されていた。1996年にHIVが細胞に侵入する際にCCR5やCXCR4などのケモカインレセプターを利用する事が明らかになると、上記HIV抵抗性の人の中にCCR5遺伝子に32 bpの欠失を持つ人が存在することが複数のグループから同時に報告された<sup>2)</sup>。これまでに、ヨーロッパ人および西アジア人のうち、約10%が欠損型のCCR5遺伝子（CCR5Δ32）を持つことが明らかにされている。また、CCR5Δ32をヘテロ型で持つ人は、AIDS発症までの期間が有意に遅延することが示されている。

2010年にウイルス量や病態進行に関するSNPの探索を目的とし、白人やアフリカ人のHIV感染コホートを対象に大規模なゲノムワイド関連解析（GWAS）が行われた。その結果、特定のHLAクラスI分子（HLA-B\*57, HLA-B\*27）がAIDS発症遅延と相關していることが示された<sup>3)</sup>。HLAクラスI分子は、種類ご

とにそれぞれ異なる配列のペプチドを細胞障害性T細胞（CTL）やナチュラルキラー細胞（NK細胞）に提示し、これらの免疫細胞を活性化させる役割を持つ。このことから、エリートコントローラーが持つHLAクラスI分子によって提示されるペプチドはより効果的にCTLやNK細胞を活性化し、HIVの増殖を抑制する作用を持っていると考えられる。その後、複数の研究から、エリートコントローラーから分離されたHIV特異的CTLが、高い細胞障害活性を持ち、HIV感染細胞を効果的に除去することが明らかにされている。しかし、CTLの機能やHLAの種類で説明できないエリートコントローラーが存在することから<sup>3,4)</sup>、ウイルス増殖を抑制する他の遺伝子の存在が示唆されている。

近年、APOBECやTRIM、SAMHD1に代表される宿主防御タンパク質の抗HIV作用が次々と明らかにされており、新規抗HIV薬のターゲットとして期待されている。宿主防御タンパク質に対して、HIVはさらなる防御システムを進化させることで対抗しているため、通常は宿主防御タンパク質が発現していても完全にHIVの増殖を抑制することはできない。エリートコントローラーにおいては、これらのタンパク質の機能や発現量が変化することで、高い抗ウイルス活性を発揮している可能性があるため、宿主防御タンパク質の多型や発現量が調べられた<sup>5)</sup>。しかし、研究ごとに異なる結果が示されており、宿主防御タンパク質がエリートコントローラーにおいてウイルス増殖抑制に関与しているかどうかは、いまだ議論の分かれるところである。

未治療でもAIDSを発症せず、HIVの増殖を抑制しているエリートコントローラーの存在は、ヒトにもHIVを強力に制御する防御能力があり、それを解明することで、いつかHIV感染を根治できるかもしれないという希望を与えてくれる。今後、エリートコントローラーによるHIV制御機構のさらなる解明に向けて、近年開発がめざましい次世代シーケンサーなどを活用し、より網羅的に解析を行っていくことで、新規遺伝子が同定されるかもしれない。

- 1) UNAIDS: UNAIDS World AIDS Day Report 2013 (2013).
- 2) O'Brien, S. J. and Moore, J. P.: *Immunol. Rev.*, **177**, 99 (2000).
- 3) The International HIV Controllers Study: *Science*, **330**, 1551 (2010).
- 4) Sáez-Cirión, A. et al.: *J. Immunol.*, **182**, 7828 (2009).
- 5) Santa-Marta, M. et al.: *Front. Immunol.*, **4**, 343 (2013).