

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 薬を組み合わせることで 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¹⁾。

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ことが明らかにされると、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²⁾。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係する 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 発症遅延と関連していることが示された³⁾。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^{3,4)}、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に変化することで、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⁵⁾。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).