

## HIV に対する免疫反応とその個体差

滝口雅文\*

Masafumi Takiguchi

### はじめに

HIV-1 感染症では、細胞性免疫、液性免疫が誘導されるにもかかわらず、これらの免疫系により生体から HIV-1 は排除されることはなく、いずれ免疫系組織を破壊し、エイズを発症させる。しかし、このエイズ発症にいたる経過は個人差があることが知られており、感染後治療をしないまま約 25~30 年経過しても発症しない人も知られている。しかし、多くの研究がなされているにもかかわらず、免疫系がなぜ HIV を排除できないか、またある特定の人が HIV の増殖をコントロールできるのか、未だ明らかになっていない。

### I. HIV 感染に対する生体の免疫反応

ウイルスが感染すると抗原提示細胞を介してヘルパー T 細胞が認識し、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導と特異的抗体の産生が起こる。普通は感染してから少なくとも 1 週間後には CTL の誘導が起きており、その活性を測定することができる。一方、このときにはすでに抗体の産生もみられており、多くのウイルス感染症においては 2 週間でその産生はピークに達する。CTL はウイルスが感染した細胞を認識し、その細胞を殺すことによりウイルス増殖の場をなくす。一方、抗体、とくに中和抗体は血中のウイルス粒子そのものに結合し、ウイルスを不活性化させる。そのほか NK 細胞なども、ウイルス感染細胞を認識して細胞傷害活性を示すと考えられている。これらの免疫系の

反応によって、ウイルスは完全に生体から排除される。

一方、HIV-1 の感染では、CD4 陽性 T 細胞がその標的細胞であるため、感染初期にその数が一時的に減少する。しかし、CTL によってこの HIV-1 感染 CD4 陽性細胞は排除され、ほとんどの例では一時的に CD4 陽性細胞は正常まで回復する。抗体の産生は、やや遅れてみられることがあり、とくに感染してから 1~2 か月間その産生がみられないこともある。他のウイルス感染と異なっているのは、HIV は免疫系によって完全に排除されることはきわめてまれであり、生体内に残り続ける。数年後にウイルス量は増大し、エイズを発症する<sup>1)</sup>。低レベルのウイルス量が持続することは、おそらく生体内で免疫系がウイルスの増殖を抑えているのではないかと考えられている。しかし、なぜ免疫系が HIV-1 を完全に排除できないのか、またある期間を経ってから HIV がなぜ増殖し始めてくるのか、その機序は十分には明らかになっていない。

### II. CTL による HIV-1 抗原認識と HIV-1 の増殖抑制

ウイルスが感染した細胞では、細胞質内で合成されたウイルス蛋白は、細胞質内のプロテアゾームに運ばれて、ペプチド化される。さらにペプチドは、粗面小胞体の膜 (ER) にあるトランスポーターとよばれるレセプターを介して ER 内に取り込まれる。ER 内に運ばれたペプチドは MHC クラス I 抗原の重鎖および  $\beta_2$  マイクログロブリン ( $\beta_2m$ ) とともに結合して安定したクラス I 分子を形成する。この MHC クラス I 抗原はさらに膜輸送にて、

\* 熊本大学エイズ学研究センターウイルス制御分野  
〔〒860-0811 熊本市本荘 2-2-1〕  
TEL 096-373-6529 FAX 096-373-6532  
E-mail : masafumi@kaiju.medic.kumamot-u.ac.jp

細胞表面へと運ばれる。細胞表面へと運ばれた MHC クラス I 分子は、T 細胞レセプター (TCR) によって認識される。HIV-1 抗原に特異的な CTL は、TCR を介して MHC クラス I 分子に結合した特異的なウイルス蛋白由来のペプチド (エピトープ) を認識する。TCR は MHC 分子とそれに結合したペプチドのアミノ酸残基に結合し、シグナルを細胞内に伝達してその機能を発現させると考えられている。HIV-1 感染細胞においても同様な機序で、HIV-1 エピトープペプチドは MHC クラス I 分子に結合し、細胞表面に運ばれ特異的 CD8 T 細胞に認識されると考えられる。

HIV-1 特異的 CD8 T 細胞は、主に 2 つの機序で HIV-1 の増殖を抑制していると考えられる。第 1 に、抗原認識により TCR から刺激が入ると、perforin や granzyme を放出し、これにより HIV-1 感染細胞を傷害して HIV-1 の増殖の場を奪うことにより、生体内での HIV-1 増殖を抑制しようとするものである。もう一つは TCR から刺激が入ると HIV-1 特異的 CD8 T 細胞からサイトカインを産生し、これらのサイトカインによって HIV-1 の細胞内への侵入を阻止したり、HIV-1 自体の増殖を抑制するものである。前者には、MIP-1 や RANTES のようなケモカインがあり、後者には IFN- $\gamma$  などがある。主にこれらの 2 つの機序により、HIV-1 の増殖が抑制されると考えられる。実際長期未発症者では HIV-1 に対する高い CTL 活性が維持されているという事例<sup>2)</sup>や、ハイリスク集団の中に HIV の感染から免れているが高い HIV 特異的な CTL 活性が認められるケース<sup>2)</sup>があり、またサル SIV では、CD8 T 細胞を取り除くとエイズが発症することが知られている<sup>3)</sup>。これらのことから、CTL が HIV-1 の増殖抑制に大きな役割を果たしていることは明らかである。

### III. HIV-1 感染とエイズ発症の個体差

HIV-1 の感染には個体差があると考えられている。アフリカの sex worker の中には、HIV-1 に高頻度に曝露しているにもかかわらず、HIV-1 に感染しない人たちがいることが知られているが、これらの人たちがなぜ感染しないかはよくわかっ

表 HLA とエイズ発症予後の関係

発症予後が良い HLA			発症予後が悪い HLA		
marker/combi- nation	n	RH	marker/combi- nation	n	RH
B27	6	0.23	B37	7	1.9
B51	18	0.41	B49	5	1.9
B57	10	0.30	B35 & C4	13	1.7

ていない。HIV-1 が細胞に感染するときには、細胞表面に発現している CD4 分子とケモカインレセプターである CXCR4 あるいは CCR5 を必要とするが、これら感染抵抗性がある人たちの中には、この CCR5 の 32 塩基が欠損している CCR5 $\Delta$ 32 を両方の遺伝子座にもっている人が知られている<sup>4,5)</sup>。この CCR5 $\Delta$ 32 の保有率は人種差があり、白人では多いがアジア人はきわめて少ない。

一方、HIV-1 に感染していても、無治療のまま長期間発症しない人 (長期未発症者: long-term non-progressor) や発症が遅い人 (slow progressor) がいることが知られている。これらの人たちの中には CCR5 $\Delta$ 32 を片一方の遺伝子座にもっている人がいることが知られている<sup>6)</sup>。また、HLA のアリアルとエイズ発症期間の相関を調べた結果、HLA-B35 はエイズ発症の促進に、一方 HLA-B57, B51, B27 はエイズ発症遅延と強い相関があることが明らかになった<sup>7)</sup> (表)。

### IV. HIV の CTL からの逃避機序

それでは、どうして HIV-1 は CTL からの逃避が可能なのであろう。また、ある特定の HLA をもった人の中に、エイズ発症が遅延したり促進したりする人たちがいるのだろうか。この質問の答えを示唆する研究が報告された。その一つは、HIV に感染後、きわめて短時間 (1 年以内) にエイズを発症した患者のケースである<sup>9)</sup>。この患者では、感染してすぐに Env 蛋白質上のたった一つのエピトープに対して強い CTL 活性がみられた。しかし、約 1 か月後にこのエピトープ上に CTL が認識できなくなってしまう変異をもったウイルスが出現すると、CTL からの攻撃を逃れることができるためウイルスは急速に増殖して、患者の免疫系

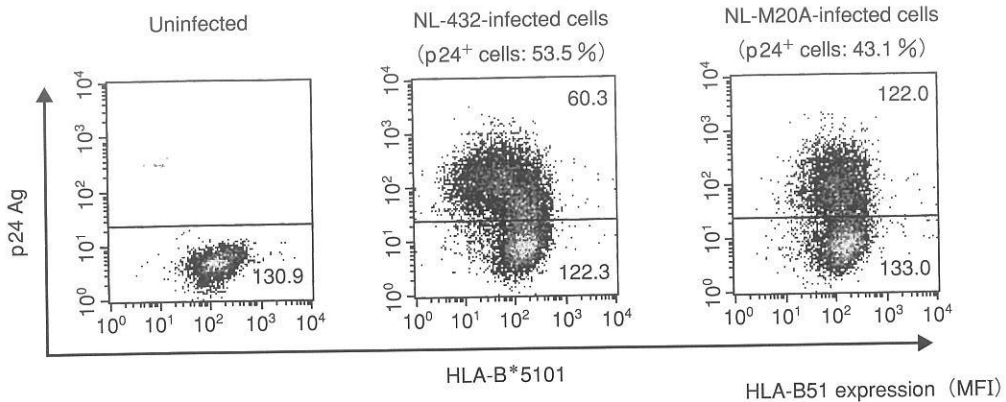


図 1 Nef による HLA クラス I 分子の細胞表面での発現低下

Nef 陽性 HIV-1 (NL-432) と Nef の機能障害をもった HIV-1 (NL-M20A) に感染させた。CD4 T 細胞上での HLA-B 51 抗原の発現をフローサイトメトリーで調べた。p 24 Ag 発現細胞は HIV-1 感染細胞を示している。

を破壊してしまったのである。もう一つの例は、slow progressor の例である<sup>10)</sup>。この患者は HLA-B27 によって提示される唯一の CTL エピトープに対して強い活性を保っており、血中のウイルス量も低く押さえられていた。しかし、このエピトープ上に CTL が認識できなくなるような変異を生じたウイルスが出現すると、この変異ウイルスは生体内で増殖してやはり患者の免疫系を破壊し、エイズを発症させたのである。さらに同様なケースが HLA-B57 をもった患者でも報告されている<sup>11)</sup>。以上のケースは、HIV-1 に感染した人の中ではきわめてまれなケースといえる。なぜなら一般的には、生体内に強く認識される CTL エピトープは 1 つでなく、少なくとも何種類もあるはずである。しかし、これらのケースは、CTL エピトープ上の変異の蓄積が、CTL からの攻撃を逃れるウイルスの出現を生み出すことを示唆している。この結果、数年という期間を経て CTL エピトープを多数もっているような感染者でも CTL が認識できないようなウイルスが出現し、エイズを発症すると考えられる。

一方、Nef 蛋白が欠損した HIV-1 に感染した細胞では、HLA クラス I 抗原の発現は感染していない細胞と比べても変わらないが、Nef 蛋白が欠損していない HIV-1 に感染した細胞では HLA クラス I 抗原の発現が低下することが知られている(図 1)。HIV-1 の感染によって HLA クラス I 抗

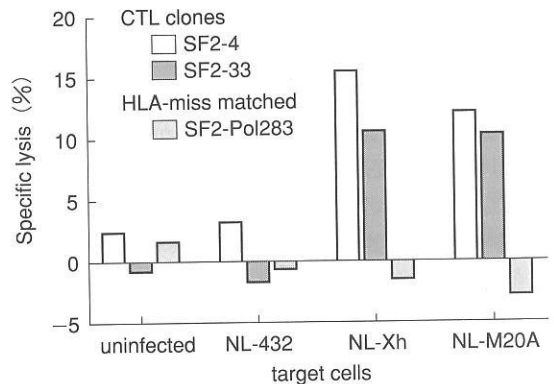


図 2 HIV-1 特異的 CTL による HIV-1 感染 CD4 T 細胞の細胞傷害

HIV-1 Nef 欠損株 (NL-Xh)、Nef の変異株 (NL-M20A) および NL432 株を感染させた CD4 T 細胞に対する特異的 CTL クローン (SF2-4-2, SF2-33-135) の細胞傷害活性。NL-Xh、NL-M20A を感染させた CD4 T 細胞に対しては細胞傷害活性を示したが、NL432 株を感染させた CD4 T 細胞には細胞傷害活性を示さなかった。

原が低下することにより、HIV-1 の抗原提示が低下し、これにより CTL から認識を HIV-1 は逃避するという研究が報告されている(図 2)<sup>12,13)</sup>。最近われわれは、エイズ発症遅延に相関する HLA である HLA-B\*5101 が提示する 2 つのエピトープを認識する CTL は、Nef による HLA クラス I の低下による認識能の低下の影響を受けずに、HIV-1 感染 CD4 T 細胞を効率的に傷害し(図 3 A)、ま

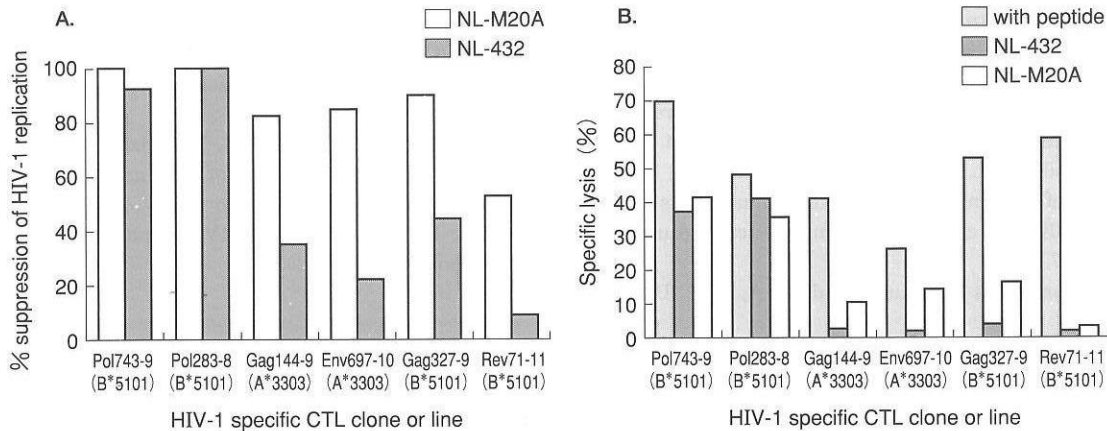


図 3 Pol 特異的, HLA-B\*5101 拘束性 CTL による細胞傷害活性とウイルス増殖抑制活性

- A : 2つの Pol 特異的 HLA-B\*5101 拘束性 CTL は NL-432 の増殖を強く抑制した。一方、他の CTL は弱い増殖抑制能かまったく増殖抑制能を示さなかった。  
 B : 2つの Pol 特異的, HLA-B\*5101 拘束性 CTL は, NL-432 感染 CD4 T 細胞に対して強い細胞傷害活性を示した。一方, 他の CTL は, 細胞傷害活性を示さなかった。

た HIV-1 の増殖を強く抑制することを明らかにした<sup>14)</sup> (図 3 B)。このような CTL は, HIV-1 感染者の中で強い HIV-1 増殖抑制能を示す可能性が考えられる。

おわりに

免疫がなぜ HIV-1 を完全に排除できないのか、また免疫系と HIV-1 との間で長い間バランスをとっていた状態が突然かわり HIV-1 が増殖してしまうのか、なぜ特定の HLA をもっている人たちの中で long-term non-progressor がいるのか、依然これらの質問には十分にまだ答えられていない。今後、さらなるこの分野の研究によって、HIV-1 の免疫逃避機序の解明ができることが期待される。これらの機序の解明は、免疫を用いた治療の開発につながる。実際、化学療法の限界がみえてきており、治療ワクチンの開発が強く望まれている。

文 献

- Nowak MA, McMichael AJ : How HIV defeats the immune system. *Sci Am* 273 : 58-65, 1995
- Klein MR, van Baalen CA, Holwerda AM, et al : Kinetics of Gag-specific cytotoxic T lymphocyte responses during the clinical course of HIV-1 infection : a longitudinal analysis of rapid progressions and long-term asymptomatics. *J Exp Med* 181 :

- 1365, 1995
- Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, et al : HIV-1 specific cytotoxic T cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Med* 1 : 59, 1995
- Schmits JE, Kuroda MJ, Santra S, et al : Congrol of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8<sup>+</sup> lymphocytes. *Science* 283 : 857, 1999
- Liu R, Paxton WA, Landau NR, et al : Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 86 : 367-377, 1996
- Samson M, Libert F, Parmentier M, et al : Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 382 : 722-725, 1996
- Dean M, Carrington M, O'Brien SJ, et al : Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. *Science* 273 : 1856-1862, 1996
- Kaslow RA, Carrington M, Mann DL, et al : Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med* 2 : 405-411, 1996
- Borrow P, Lewicki H, Wei X, et al : Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocyte (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nature Med* 3 : 205, 1997
- Goulder PJR, Phillips RE, Colbert RA, et al : Late escape from an immunodominant cytotoxic T-

- lymphocyte response associated with progression to AIDS. Nature Med 3 : 212, 1997
- 11) Leslie AJ, Pfafferott KJ, Chetty P, et al : HIV evolution : CTL escape mutation and reversion after transmission. Nat Med 10 : 282, 2004
- 12) Collins KL, Chen BK, Kalams SA, et al : HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. Nature 391 : 397, 1998
- 13) Tomiyama H, Akari H, Adachi A, et al : Different effects of Nef-mediated HLA class I down-regulation on HIV-1-specific CD8<sup>+</sup> T cell cytolytic activity and cytokine production. J Virol 76 : 7535, 2002
- 14) Tomiyama H, Fujiwara M, Takiguchi M, et al : Epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. J Immunol 174 : 36-40, 2005

## お知らせ (1)

### ■第 29 回日本小児皮膚科学会

テーマ : 日常診療に診る発疹性疾患の up to data

会 頭 : 古川 漸 (山口大小児科)

会 期 : 2005 年 7 月 2 日 (土), 3 日 (日)

会 場 : 宇部全日空ホテル (山口県宇部市)

ホームページ : <http://square.umin.ac.jp/shouni29/>

特別講演 : アトピー性皮膚炎の病態—バリアー機能障害説を中心に 小川秀興 (順天堂大皮膚科)

招待講演 : Kawasaki disease

Jane C Burns (Department of Pediatrics, University of California San Diego)

#### 教育講演

小児皮膚科診療の心のケア : 武藤正彦 (山口大分子感知医科学)

皮膚所見からみた奇形症候群 : 大橋博文 (埼玉県立小児医療センター遺伝科)

蚊刺過敏症の謎 : 岩月啓氏 (岡山大皮膚・粘膜・結合織学)

小児にみられる蕁麻疹と治療 : 秀 道広 (広島大探索医科学)

シンポジウム : 発疹を伴う感染症—小児科医から皮膚科医へのメッセージ, 小児アトピー性皮膚炎—最近の話題

問合先 : 山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座 / 小児科 松原知代 (事務局長)

〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1

TEL 0836-22-2258 FAX 0836-22-2257

E-mail : [jspd-meet@umin.ac.jp](mailto:jspd-meet@umin.ac.jp)

### ■第 6 回てんかんセンター夏期セミナー

日 時 : 2005 年 8 月 19 日~8 月 20 日

会 場 : 国立西新潟中央病院 (新潟)

連 絡 : 国立西新潟中央病院てんかんセンター

FAX 025-231-2831

E-mail : [seminar04@masa.go.jp](mailto:seminar04@masa.go.jp);

Web : <http://www.masa.go.jp/epi/>

### ■第 30 回日本医用マスメクトル学会

日 時 : 2005 年 9 月 8 日 (木), 9 日 (金)

会 場 : 千里ライフサイエンスセンター (豊中市)

会 長 : 和田芳直 (大阪府立母子保健医療センター)

構 成 : 特別演題, シンポジウム, ワークショップ, 学会奨励賞講演, 一般演題

演題申込期限 : 2005 年 5 月 31 日 (火)

問合先 : 〒 594-1101 和泉市室堂町 840

大阪府立母子保健総合医療センター研究所  
事務局 和田芳直

TEL 0725-57-4105 FAX 0725-57-3021

<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~jsbmso/>

### ■第 32 回日本小児臨床薬理学会

テーマ : 小児期 off-label 薬をどう使うか

会 期 : 2005 年 10 月 21 日 (金), 22 日 (土)

会 場 : 新高輪プリンスホテル (東京品川) 天平の間

会 長 : 佐地 勉 (東邦大第一小児科)

事務局 : 東邦大学第一小児科 医局内

TEL 03-3762-4151 FAX 03-3298-8217

e-mail : [pedladm@med.toho-u.ac.jp](mailto:pedladm@med.toho-u.ac.jp)

担当者 : 松浦裕行

事務局代行 : KK ドゥ・コンベンション

〒 101-0063 東京都千代田区神田淡路町 2-23

アクセスお茶の水ビル 5 F

TEL 03-5289-7717 FAX 03-5289-8117

e-mail : [doc@apricot.ocn.ne.jp](mailto:doc@apricot.ocn.ne.jp)

<http://www.doc-japan.com>