

エイズウイルスの細胞間感染の新たなメカニズムを解明 —異なる作用メカニズムによる新規エイズ治療薬開発の可能性—

要旨

理化学研究所（理研）統合生命医科学研究センター粘膜システム研究グループの大野博司グループディレクター、環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループの長田裕之グループディレクターと熊本大学エイズ学研究センター・国際先端医学研究拠点施設（鈴プロジェクト研究室）の鈴伸也教授らの共同研究グループは、エイズ（後天性免疫不全症候群）^[1]の原因ウイルスである「HIV-1^[2]」が細胞から細胞へと感染拡大する際の新たなメカニズムを解明しました。

細胞膜の細い管である細胞膜ナノチューブ（tunneling nanotube、TNT）は、離れた2つの細胞同士を連結することで、細胞間の素早い物質交換を可能とする手段として知られています。大野グループディレクターらは2009年に、M-Sec^[3]という分子がTNTの形成因子であることを発見しました^{注1)}。

HIV-1は、CD4という表面分子を持つTリンパ球（CD4⁺Tリンパ球）^[4]とマクロファージ^[5]という2種類の免疫細胞に感染します。これらの免疫細胞の中で増殖した新たなHIV-1は、未感染のCD4⁺T細胞やマクロファージへと感染することで、これらの免疫細胞の機能不全や減少を引き起こし、最終的には感染者が（あるいは個体が）免疫不全に陥ります。

このようにHIV-1が感染拡大していく経路には、一度、HIV-1が感染細胞の外に出て周囲の未感染細胞に感染する経路のほかに、TNTを介してHIV-1が感染細胞から未感染細胞に移る経路が知られていますが、そのメカニズムは明らかにされていませんでした。共同研究グループは今回、HIV-1がTNTの形成を促進することでTNTを介した細胞間感染の効率を上げていること、さらにTNTの形成を抑制する化合物によりHIV-1の細胞間感染が約半分に抑えられることを発見しました。TNTの形成を抑制する化合物を応用することで、これまでの薬剤とは異なる作用メカニズムに基づく新たな抗エイズ薬の開発が期待できます。

本研究は、米国の科学雑誌『*Journal of Immunology*』に掲載されるのに先立ち、オンライン版（1月15日付け：日本時間1月16日）に掲載されました。

注1) 2009年11月23日プレスリリース「細胞間を連結する細胞膜ナノチューブの形成因子「M-Sec」を発見」
<http://www.riken.jp/pr/press/2009/20091123/>

1. 背景

マクロファージや樹状細胞といった免疫系細胞は、細胞膜が細長く伸びた細胞膜ナノチューブ (tunneling nanotube; TNT) を作り、離れた 2 つの細胞を物理的に連結して、細胞間で物質交換を素早くかつ確実にやりとりする機能を持っています。この細胞間をつなぐハイウェイのような TNT の性質を逆手に取り、エイズウイルス (HIV-1) などのウイルスやウイルスの病原タンパク質が、TNT を“ハイジャック”して、細胞から細胞へと移動することで感染拡大させたり、免疫機能を抑制して病態を悪化させたりすることも知られています。

HIV-1 は CD4 という表面分子を持つ T リンパ球 (CD4⁺T リンパ球) とマクロファージという 2 種類の免疫細胞に感染します。それらの免疫細胞の中で増殖した HIV-1 が未感染の CD4⁺T 細胞やマクロファージに次々と感染することで、これらの細胞の機能不全や減少を引き起こし、最終的に細胞が免疫不全に陥ると考えられてきました。従来、感染細胞内で増殖した HIV-1 は、一度細胞外に出て周囲の未感染細胞に感染することで感染が拡大すると考えられてきました。しかし、TNT を介して HIV-1 が細胞外に出ることなく細胞から細胞へと感染すれば、免疫系による監視を逃れることが可能になります。さらに、マクロファージに感染した HIV-1 は、TNT の形成を促して抗体 (免疫グロブリン)^[6] を産生する B リンパ球^[7] とつながり、Nef^[8] というウイルスタンパク質を B リンパ球に送り込んで B リンパ球が抗体を産生する能力を抑制します。これがエイズ感染初期の非特異的免疫不全の原因と考えられています。

したがって、HIV-1 による TNT の形成促進のメカニズムを解明できれば、HIV-1 の感染制御やエイズの病態の進行を抑制する薬剤の開発につながる可能性が出てきます。しかし、マクロファージでの TNT 形成には Nef が必要であることが示唆されているものの、そのメカニズムは明らかにされていませんでした。

2. 研究手法と成果

共同研究グループは、まず、ヒト血液由来のマクロファージに HIV-1 を感染させました。すると TNT の形成促進が観察されますが、ウイルスタンパク質である Nef を欠損した変異 HIV-1 を感染させても TNT の形成促進は観察されませんでした。また、HIV-1 を CD4⁺T リンパ球に感染させても、この HIV-1 による TNT の形成促進は見られませんでした。大野グループディレクターらが 2009 年に発見した TNT 形成因子 M-Sec は、マクロファージには発現していますが CD4⁺T リンパ球には発現していません。そこで共同研究グループは、M-Sec が Nef による TNT 形成促進に必要なのではないかと考えました。

マクロファージ細胞株に Nef を強制的に発現させると TNT の形成促進が見られました。ところが、M-Sec の発現を抑制したマクロファージ細胞株では、Nef を強制的に発現させても TNT の形成促進は見られませんでした。このことから、Nef による TNT の形成には M-Sec が必要であることが分かりました。

次に、TNT が HIV-1 の細胞間感染拡大にどの程度寄与しているかを調べることにしました。実験には TNT の形成を抑える低分子化合物を用いました。理研の NPDepo^{注2)} という化合物バンクを用いて、6,800 化合物の中から、M-Sec による TNT 形成の抑制活性を指標として、TNT 形成を可逆的に阻害する NPD3064

という化合物を見いだしました。この化合物を用いた TNT 形成の抑制により、HIV-1 の産生は約 2 分の 1 に減少しました。この結果から、感染拡大全体の約半分は TNT を介する HIV-1 の細胞間感染によると考えられました。

今回の共同研究により、HIV-1 の Nef が宿主マクロファージの TNT 形成因子 M-Sec の働きを制御することでマクロファージによる TNT 形成を促進し、マクロファージ細胞間の感染拡大に働くこと、この TNT の形成を阻害することで、HIV-1 の感染拡大を抑制できることが明らかとなりました。

注 2) 理研 [NPDepo](http://npd.riken.jp/npd/ja/) (理化学研究所天然化合物バンク; RIKEN Natural Products Depository) 化合物ライブラリー <http://npd.riken.jp/npd/ja/>

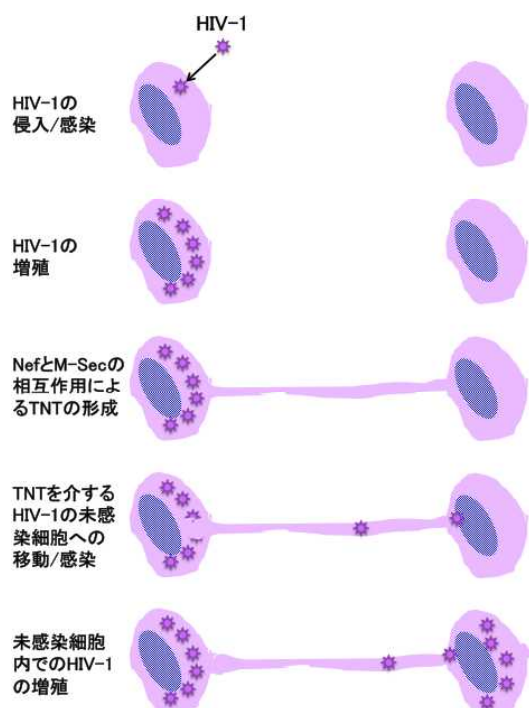


図 1 TNT を介する HIV-1 の感染細胞から未感染細胞への感染拡大の模式図

HIV-1 がマクロファージに感染すると、感染細胞内で増殖する。詳細なメカニズムは不明だが HIV-1 の Nef がマクロファージの M-Sec に作用することで TNT の形成が促進される。形成された TNT は周囲の未感染細胞と連結し、TNT を介して感染細胞から未感染細胞に HIV-1 が移動/感染し、未感染細胞内で再び増殖して感染が拡大する。

3. 今後の期待

今回の研究で、HIV-1 の Nef がマクロファージの M-Sec に働きかけることで TNT の形成が促進されることが分かりました。ただ、その詳細な分子メカニズムは明らかにされておらず、今後の課題になります。このメカニズムが解明されると、HIV-1 の感染やそれによる病態形成の詳細が分かり、エイズの治療や発症予防に貢献すると考えられます。さらに重要なことは、TNT の形成阻害薬が、

これまでの抗エイズ薬と異なる作用メカニズムに基づく、新たなエイズの治療薬の開発につながる可能性があることです。これまでのエイズ治療薬は HIV-1 の増殖や細胞への侵入を阻害する薬剤ですが、HIV-1 自身の分子が作用の標的であり、ウイルスの変異による薬剤耐性ウイルスの出現が問題になっています。対照的に、今回の TNT 形成阻害は宿主による TNT 形成を標的とするため、薬剤耐性の出現の可能性は低いと考えられ、さらに作用メカニズムの異なる従来の抗エイズ薬と併用することで、より効果的な治療の実現につながると考えられます。

4. 論文情報

<タイトル>

Potential role of the formation of tunneling nanotubes in HIV-1 spread in macrophages

<著者名>

Michihiro Hashimoto, Farzana Bhuyan, Masateru Hiyoshi, Osamu Noyori, Hesham Nasser, Mitsue Miyazaki, Tamio Saito, Yasumitsu Kondoh, Hiroyuki Osada, Shunsuke Kimura, Koji Hase, Hiroshi Ohno, and Shinya Suzu

<雑誌>

Journal of Immunology

<DOI>

10.4049/jimmunol.1500845

5. 補足説明

[1] エイズ（後天性免疫不全症候群）

ヒト免疫不全ウイルス（human Immunodeficiency Virus; HIV）が、主として CD4⁺T リンパ球とマクロファージという免疫細胞に感染し、これらの免疫細胞を破壊して後天的に免疫不全を起こす疾患のこと。エイズ（AIDS）は後天性免疫不全症候群；Acquired Immune Deficiency Sndrome の略。

[2] HIV-1

1 型ヒト免疫不全ウイルス。エイズの原因ウイルスである。HIV-1 のほか、HIV-2 も存在するが、HIV-1 の感染が世界中に広がっているのに対し、HIV-2 は西アフリカを中心に限られた地域での感染にとどまっている。HIV-1 は Human Immunodeficiency Virus Type 1) の略。

[3] M-Sec

マクロファージや樹状細胞などの、骨髄系細胞と呼ばれる一群の免疫細胞に特異的に発現する細胞質因子で、TNT の形成を促進する因子として同定された。詳細は <http://npd.riken.jp/npd/ja/> を参照。

[4] T リンパ球

白血球のうちのリンパ球の一種。末梢血中のリンパ球の70～80%を占める。T細胞受容体と呼ばれる抗原特異的な受容体を持つ。Tリンパ球はその細胞表面に表出するタンパク質により、さらにCD4陽性(CD4⁺)とCD8陽性(CD8⁺)の2種類に分れる。CD4⁺T細胞はヘルパーTリンパ球とも呼ばれ、Bリンパ球やCD8⁺Tリンパ球の活性化や機能を助ける。一方、CD8⁺Tリンパ球は細胞傷害性(キラー)T細胞とも呼ばれ、ウイルスなどに感染した細胞を殺すことで感染防御に働く。

[5] マクロファージ

白血球の一種で運動性を持つ。食細胞の一種であり、死んだ細胞やその破片、体内に生じた変性物質や、侵入した細菌などの異物を捕食して消化する。初期の免疫反応に重要な役割を果たす。

[6] 抗体(免疫グロブリン)

Bリンパ球が抗原(通常は体に侵入してきた異物)を認識して産生する、抗原に対して特異的に結合するタンパク質。免疫グロブリンとも呼ばれ、主として血液中を循環しており、IgG、IgA、IgMなどの種類がある。

[7] Bリンパ球

Tリンパ球とともに、生体防御に重要な役割を果たしているリンパ球の一種。リンパ球は白血球の一種で、体に侵入してきた異物を認識して、それらを排除するためのタンパク質である抗体を作り出す。

[8] Nef

HIV-1の複製の初期に合成されるウイルスタンパク質。エイズの発症や、それに伴う免疫不全など、HIV-1感染に伴うさまざまなウイルス機能に関わる。

6. 発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせ下さい

理化学研究所

統合生命医科学研究センター 粘膜システム研究グループ

グループディレクター 大野 博司(おおの ひろし)

環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループ

グループディレクター 長田 裕之(おさだ ひろゆき)

TEL: 045-503-7031(大野) FAX: 045-503-7068(大野)

E-mail: hiroshi.ohno@riken.jp (大野)



大野 博司グループディレクター

熊本大学 エイズ学研究センター・国際先端医学研究拠点施設(鈴プロジェクト研究室)

教授 鈴 伸也(すず しんや)

TEL : 096-373-6828 FAX : 096-373-6869

E-mail : ssuzu06@kumamoto-u.ac.jp

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

E-mail : ex-press@riken.jp

熊本大学 マーケティング推進部 広報戦略ユニット

TEL : 096-342-3119 FAX : 096-342-3007

E-mail : sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp