

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： HIV 感染症の根治に向けた基盤的研究
2. 研究開発代表者： 明里宏文（京都大学 霊長類研究所）
3. 研究開発の成果

ART 療法の画期的な進展により、HIV 感染症は今や慢性疾患のひとつとなった。しかし HIV 感染者は、依然として幾多のリスクに曝されている。これらの解決には、HIV 感染者の自発的な抗ウイルス免疫応答に加えて効果的な HIV 抑制機能による有効かつ終生持続するウイルス制御（機能的治癒）、さらに潜伏化したウイルスゲノムの除去（根治）による HIV 感染症の根治が求められる。そこで本研究では、新たな HIV 制御法確立およびその前臨床評価のための病態解析を総合的に推進することにより、HIV 感染症の根治を目指した実現可能な対 HIV 戦略を創出することを目的とする。HIV キャリアへの介入研究にあたっては、その病態解明のための適切な評価システムの構築、治療標的となる HIV 潜伏感染細胞の把握、および優れたモデル動物による新規治療法の安全性や有効性の検証が不可欠である。このような背景を踏まえ、本研究では申請者らが開発した HIV-1 感染霊長類モデルを応用して、新たな HIV 制御法の確立およびその前臨床評価のための病態解析システムの構築を行う。本研究班はその目標達成に向け、以下の 2 チームから構成される。まず HIV 制御研究チームでは、進展が著しい iPS 細胞およびゲノム編集技術を駆使した HIV 制御技術の開発と霊長類モデルを使ったその前臨床試験研究を行う。他方、もう一翼を構成する病態解析チームでは HIV-1 感染霊長類モデルを用いて、プロウイルス量やそのクローナリティ解析、獲得免疫応答、病態関連宿主・ウイルス因子の各側面から HIV-1 潜伏感染の実態を明らかにする。さらに、根治に向けた重要なターゲットであるウイルスリザーバーについて、その定量や動態などヒトでは解析困難な疑問を明らかにする。これらの知見を踏まえ、両研究チームが有機的に連携し前臨床試験までの橋渡し研究を速やかに実施し、HIV 感染症の根治に向けた実現可能な対 HIV 戦略を創出する。

本研究において、我々はそれらの評価研究に適した新規霊長類モデルを提示する。すなわち、HIV-1 の感染伝播に重要な CCR5 指向性を有する新規サル馴化 HIV-1 (HIV-1mt) をカニクイザルに実験感染させたところ、感染初期に高い血中ウイルス RNA レベルを示すにも関わらず、セットポイントを示さず、感染 1~2 年が経過した時点においても血中ウイルス RNA は検出限界以下であった。ところが末梢血リンパ球やリンパ節等ではプロウイルス DNA が持続的に検出され、また抗 HIV 抗体価の経時的な上昇が認められた。これらのことから、HIV-1mt 感染カニクイザルは、ART 療法なしで血中ウイルス RNA 量を検出限界以下の状態に長期間維持することができるような潜伏感染状態にあると考えられる。特筆すべきことに、EC ザルに CD8 特異的な抗体を投与し、一過性に細胞障害性 T 細胞 (CTL) を除去した結果、HIV の再活性化が認められ、EC の HIV 制御における CTL の重要性が本結果より実証された。本 EC 霊長類モデルは、HIV 複製制御機構やリザーバー細胞の解析、さらに HIV 感染症の根治に向けた新規治療法の開発推進に大きく寄与するものと期待される。