

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 感染動態・病態の連関解明に向けた HIV/SIV の実証的研究
2. 研究開発代表者： 足立昭夫（国立大学法人徳島大学 大学院医歯薬学研究部）
3. 研究開発の成果

**目的と内容** 抗 HIV-1 薬剤療法の劇的な進歩により、感染者の予後は飛躍的に改善された。しかし、これらの治療薬は体内から HIV-1 を駆逐できないため、生涯にわたる投薬治療が必要とされ、様々の深刻な医学、社会学的問題が生じている。また、現在までの長期にわたる精力的な研究にもかかわらず、未だに安全かつ有効な抗 HIV-1 ワクチン療法は確立されていない。これらの現状を打破するには、治癒状態（機能的治癒あるいは根絶治癒）の実現に結びつく新しいコンセプトに基づく抗 HIV-1 療法の開発が必要である。一方、HIV-1 はヒトでの複製・持続感染に高度に特化したウイルスである。この特性を主に担うのは HIV-1 のアクセサリ蛋白質であることが明らかにされている。さらに、感染病態の進行・エイズ発症には腸管粘膜感染・免疫応答が重要であることが示されている。研究開発代表者らは、アカゲザルで増殖する各種 HIV-1 クローン（HIV-1rmt）を既に構築している。本研究班は、アカゲザルモデルシステムと感染者検体を用いた統合的・有機的研究により、HIV-1・宿主の攻防戦を科学的に厳密に理解し、新規抗 HIV-1 療法の提案及び確立に資することを目指す。このために、HIV-1/アカゲザル感染システムの構築、アクセサリ蛋白質/抗 HIV-1 宿主細胞因子/感染病態の解析及び腸管粘膜感染と病態進行の相関解析を主要テーマとしている。

**成果** 上記に基づいて研究を実施し要約以下の成果を得た。（1）HIV-1/アカゲザル感染システムの構築。遺伝子工学的 Env 置換、また、サル細胞での馴化によりアカゲザルで効率良く複製し、アカゲザルに病原性を示す CCR 指向性ファウンダー HIV-1rmt の作製を試みた。得られたクローンにつき、アカゲザル末梢血単核細胞における増殖能を調べた。その結果、サル個体での複製能と病原性を精査すべき複数のウイルスクローンの構築に成功した。（2）アクセサリ蛋白質と抗 HIV-1 宿主細胞因子：実験及び感染者検体による総合的解析。本プロジェクトでは、HIV-1 ゲノムの SA1prox とアクセサリ蛋白質 Vif の発現レベルやウイルス複製能との相関、抗 HIV-1 細胞因子 APOBEC3F の分解阻害剤の開発、アクセサリ遺伝子の多型性についての解析及び抗 HIV-1 細胞因子 MARCH8 の抗ウイルス活性の分子生物学的解析を行った。それぞれのプロジェクトは順調に進展し、次のような結果を得た。Vif 発現量とウイルス複製効率を変動させる SA1prox 配列の同定に成功し、APOBEC3F-Vif 間相互作用の阻害薬をデザインする上で基盤となる APOBEC3F-Vif 複合体構造の予測も達成した。また、4 種のアクセサリ遺伝子の多型性を解析するために十分な検体数（444）を確保し、ウイルス RNA の調製を行った。Nef については PCR による増幅も終了した。さらに、MARCH8 の RING-CH ドメインが抗ウイルス活性に重要であることがわかった。MARCH8 は HIV-1 Env を細胞表面から減少させることにより Env のウイルス粒子への取り込みを抑制する。（3）腸管粘膜感染と病態進行。アカゲザル腸管粘膜組織から培養細胞系の構築を試み、細胞採集法を確立した。各種抗体を用いて調べたところ、上皮間リンパ球に比較して、粘膜固有層の CD4 陽性細胞中には CCR5 陽性細胞が有意に多いことがわかった。次世代シーケンサーによるアカゲザル腸内細菌叢の解析を行った結果、例数は少ないが非感染アカゲザルと感染アカゲザル間で有意差が認められた。