



取 扱 注 意		
解 禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 1月 30 日(月) 午後 7 時以降
	新聞	日本時間 1月 31 日(火) 朝刊

平成 29 年 1 月 30 日  
研究企画・産学連携推進課

## エイズウイルスの体内での拡がりに関わる宿主蛋白質を発見 ～新たな治療法の開発へ期待～

～『Nature communications』に掲載（日本時間 1 月 30 日午後 7 時付オンライン）～

横浜市立大学大学院医学群 微生物学の梁 明秀 教授、宮川 敬 助教らの研究グループは、国立感染症研究所・シンガポール国立大学・北里大学・米国ミシガン大学などとの共同研究により、エイズの原因となるヒト免疫不全ウイルス（HIV）が体内で効率よく感染を拡げるための分子メカニズムを解明し、これに関わる宿主蛋白質を発見しました。

HIV が体内で多量に増殖するメカニズムとして、感染細胞から放出されたウイルス粒子が別の細胞に感染するいわゆる「cell-free 感染」と、感染細胞と非感染細胞が直接接触することにより一度に大量のウイルスを受け渡す、いわゆる「cell-to-cell（細胞-細胞間）感染」という仕組みが知られています。この cell-to-cell 感染は、細胞どうしが密に存在するリンパ節などの組織でみられ、一度に 100～1000 個のウイルスを伝播することが知られています。そのため、抗ウイルス薬を投与しても相対的な薬剤濃度が低下し薬の効果を弱める一因となっており、HIV の潜伏化や慢性感染の維持にも重要な役割を果たすと考えられています。したがってその分子メカニズムの解明は、エイズウイルスの体内での拡がりや潜伏化機構の解明につながるだけでなく、新たな治療法開発への応用に寄与するものと期待されます。

※本研究成果は英国の科学雑誌「Nature Communications」（平成 29 年 1 月 30 日オンライン版）に掲載されます。

※本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）「エイズ対策実用化研究事業」、文部科学省 科学研究費および文部科学省「イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」の一環として行われ、横浜市立大学 先端医科学研究センターが推進している研究開発プロジェクトの成果の一つです。

### ★研究の背景

HIV（ヒト免疫不全ウイルス）が体内に侵入すると、免疫細胞が徐々に破壊され、普段は感染しない病原体に感染して病気を発症しやすくなります。このような状態をエイズ（AIDS、後天性免疫不全症候群）と言い、全世界で 3500 万人以上が HIV に感染していると推測されています。2014 年には、15 万人の子供を含む 210 万人が新たに HIV に感染しました。日本では、年間 1500 人が新規 HIV 感染者となっており、年々増加傾向がみられています。

HIV 感染を未然に防ぐワクチンはまだありませんが、抗ウイルス薬の服用によってウイルスの増殖を抑え、エイズの発症を遅らせることはできます。しかし、一度感染したウイルスを体内から完全に排除する治療法は確立されておらず、HIV 感染者は抗ウイルス薬を日常的に飲み続ける必要があります。また、長期間の抗ウイルス薬の服用によって薬剤が効かなくなる事例も多数報告されています。そのため、HIV ワクチンの開発と並行して、既存薬が効かない耐性ウイルスにも効果のある新しい薬剤を常に作り続ける必要があります。

## ★研究の概要と成果

HIV の感染様式には、細胞外に分離・放出されたウイルス粒子による cell-free 感染とは別に、隣接し合う感染細胞から非感染細胞に直接ウイルスを受け渡す cell-to-cell 感染があります。一般的に cell-to-cell 感染は cell-free 感染に比べ数十倍～数千倍も高い効率でウイルスを伝播することが可能とされています。HIV による cell-to-cell 感染は、特に HIV の標的となる CD4 陽性 T リンパ球<sup>\*1)</sup> が高密度に存在する腸管関連リンパ組織などの 2 次リンパ組織において主要な感染様式であり、HIV の効率的な拡がりのみならず、潜伏化や長期感染維持においても重要な役割を果たすことが報告され、近年注目を集めています。

cell-to-cell 感染は、細胞生物学的には細胞と細胞の接合部に存在する Virological Synapse (VS) と呼ばれる特殊な構造体を介して起こります (図 1)。VS はウイルスの受け渡し場所としての役割を果たしているため、HIV の効率的な伝播には、ウイルスの基本構成要素 (構造蛋白質 Gag<sup>\*2)</sup> やウイルスゲノム vRNA など) を VS まで輸送することが大変重要です。また、HIV が極性を有する感染細胞から放出される場合、一定の方向からのみ放出されることも知られています。しかしながら、これら一連のメカニズムや宿主蛋白質の役割については、これまでほとんど解明されていませんでした。

そこで本研究グループは、HIV 粒子形成に関わる重要なステップの一つである Gag 蛋白質と vRNA の細胞膜への輸送に着目しました。これまでの研究から Gag と vRNA の輸送は一部共通の宿主蛋白質を介している可能性があると考えられました。したがって、それらを司る宿主因子が同定できれば新たな治療標的となりうると考え、TAP (Tandem Affinity Purification) <sup>\*3)</sup> を用いたプロテオミクス解析により、Gag に結合する宿主因子の探索を試みた結果、がん抑制遺伝子産物である APC (adenomatous polyposis coli) を同定することに成功しました。APC は極性細胞の突端部に局在し、さまざまな蛋白質や RNA の局在や制御に関与することが明らかとなっています。そこで研究グループは、Gag、vRNA の輸送や制御に APC がどのように関わるのかを検討しました。その結果、ウイルス感染細胞に APC を過剰発現させると、HIV 産生量が約 6 倍に上昇しました。特に、家族性大腸腺腫症<sup>\*4)</sup> 由来の APC 遺伝子変異細胞に野生型 APC を過剰発現すると HIV 産生量が約 10 倍以上亢進しました。さらに、蛍光標識した Gag や vRNA を用いて HIV

の cell-to-cell 感染について観察したところ、APC は Gag および vRNA とともに VS に集積することがわかりました。反対に、APC を発現抑制した細胞では、VS への Gag と vRNA の集積が減少し、それに伴って HIV の cell-to-cell 感染伝播効率の顕著な低下が認められました。

これらの結果から、APC はウイルス構成因子である Gag および vRNA を VS に集積、安定化させることで、HIV の cell-to-cell 感染を制御している宿主蛋白質であることが示唆されました (図 2)。

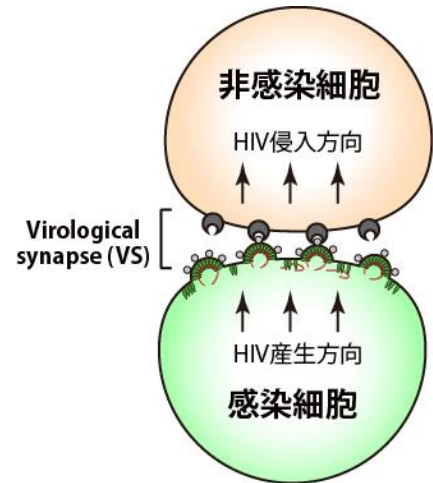


図 1 Virological Synapse を介した細胞-細胞間感染

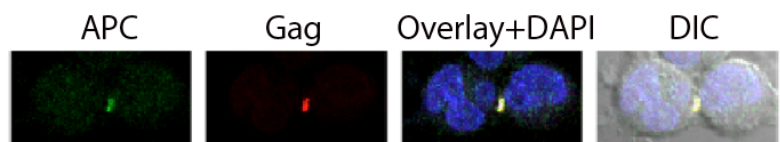
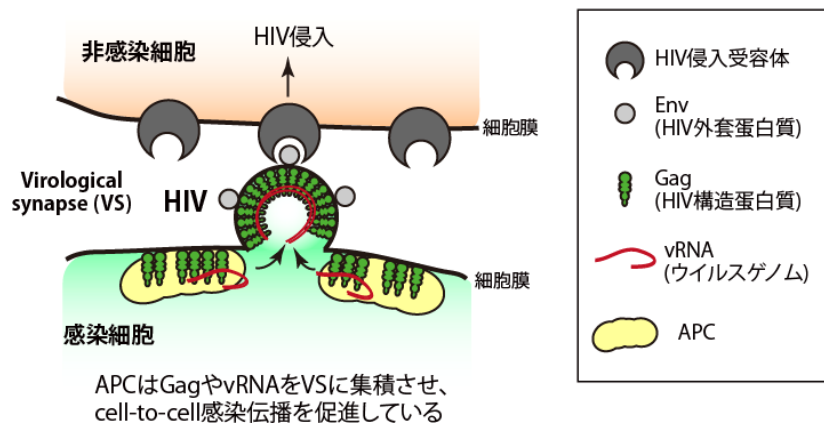


図 2 Cell-to-cell 感染における APC の役割

## ☆今後の展望

本研究で見いだした APC は、ウイルス構成因子を細胞の特定の場所に集積させることで HIV の cell-to-cell 感染を制御する宿主因子であると考えられます。APC は癌抑制因子のため、それを完全に抑えてしまうことは生体機能において望ましくありません。よって、APC の本来の機能を阻害せずに Gag との相互作用を阻止できれば、HIV の効率的な cell-to-cell 感染が阻止できる可能性があります。今後、APC の Gag 結合領域を模倣したペプチドや化合物、さらには APC と Gag の相互作用を抑制する化合物などを探索することで、ウイルス-宿主間相互作用を抑制する新しいタイプの治療薬開発へ展開させたいと考えています。

## 用語解説

### \*1) CD4 陽性 T リンパ球

免疫機能の司令塔の役割を担う免疫細胞の一種。HIV はこの細胞に侵入して増殖を続けるため、HIV 感染によってこの値は大幅に減少し、これに伴って免疫力も低下する。この値はエイズの診断や進行の度合いを測る上で重要な指標となっており、400 個/mm<sup>3</sup> 以下の場合にはエイズ以外にも単純ヘルペスウイルス感染症、結核の再燃、カンジダ症、非ホジキンリンパ腫など、多くの病気が疑われる。

### \*2) Gag

HIV の骨格蛋白質。複数の構造的ドメインを含み、細胞膜への結合やウイルス粒子形成、ウイルスゲノムの粒子への取り込みなどの機能を担う。

### \*3) TAP (Tandem Affinity Purification)

蛋白質に 2 種類のタグ（目印）を付け、タグを用いて 2 段階精製を行うことで、その蛋白質の結合パートナーを高純度に精製する手法。

### \*4) 家族性大腸腺腫症

大腸全体に多数のポリープ（腺腫）が形成され、放置により大腸癌を発症する遺伝性疾患。APC 遺伝子の異常が主要な原因であるが、癌化にはさらに複数の遺伝子変異が関わりとされる。

## 論文著者・タイトル

Kei Miyakawa, Mayuko Nishi, Satoko Matsunaga, Akiko Okayama, Masaki Anraku, Ayumi Kudoh, Hisashi Hirano, Hirokazu Kimura, Yuko Morikawa, Naoki Yamamoto, Akira Ono & Akihide Ryo : The tumour suppressor APC promotes HIV-1 assembly via interaction with Gag precursor protein, Nature Communications 8, 14259 (2017)  
DOI: 10.1038/ncomms14259

**YCU**  
横浜市立大学

<b>お問い合わせ先</b>
(本資料の内容に関するお問い合わせ) 公立大学法人横浜市立大学 大学院医学群 微生物学 教授 梁 明秀 Tel : 045-787-2602 E-mail : aryo@yokohama-cu.ac.jp
(取材対応窓口、資料請求など) 公立大学法人横浜市立大学 研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠 Tel : 045-787-2510