



報道機関 各位

熊本大学

エイズウイルス潜伏感染の新たなメカニズムを解明  
-エイズウイルス抑制因子が増悪因子!?-

熊本大学エイズ学研究センター岡田プロジェクト研究室のグループは、エイズウイルス(HIV-1)の新たな潜伏感染メカニズムを明らかにしました。本研究の成果は、米国微生物学会(American Society of Microbiology: ASM)の学会誌である **Journal of Virology** オンライン版に12月17日公開されました。  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25520503>

エイズは、標準治療法ART(Anti-Retroviral Therapy)が確立され発症を抑えることができるようになりましたが、エイズウイルスを体内から完全に排除する「根治」は実現できていません。その最大の原因は、HIV-1が我々の体の免疫細胞に潜伏感染(\*1)するためと考えられています。しかし、潜伏感染のメカニズムは不明な点が多く、現時点においてエイズ根治に繋がるHIV-1潜伏感染を標的にした治療法は確立されていません。

今回、我々はHIV-1が潜伏感染している細胞と感染していない細胞を用いて、HIV-1の増殖を誘導する転写因子NF-κB(\*2)に着目し検討しました。その結果、NF-κBの機能がHIV-1の潜伏感染によって抑制されていることを明らかにしました。さらに、2003年にHIV-1抑制因子(\*3)として同定されていたCOMMD1遺伝子が、潜伏感染細胞で発現が誘導され、COMMD1によるNF-κBの抑制によって、HIV-1の潜伏感染が維持・増強されていることを発見しました(図3)。HIV-1に潜伏感染すると、本来HIV-1の感染から守ってくれるはずの遺伝子が、感染したことを隠す(潜伏する)手助けとなってしまいます。

HIV-1抑制因子として同定されたCOMMD1が、エイズウイルスの潜伏感染には有利に働いており、結果としてエイズの根治を困難にさせていることから、COMMD1はエイズ感染にとっては、「諸刃の剣」として働くことが、世界で初めて明らかにされました。

この研究は、熊本大学エイズ学研究センター岡田プロジェクト研究室の田浦学 博士(日本学術振興会特別研究員PD)、工藤恵理子 氏(日本学術振興会特別研究員DC2)、岡田誠治 教授らが行ったもので、熊本大学グローバルCOEプログラム「エイズ制圧を目指した国際教育研究拠点」、文部科学省・科学研究費補助金、特別研究員奨励費、厚生労働省エイズ対策研究推進事業等の支援により実施されたものです。

【お問い合わせ先】

熊本大学エイズ学研究センター 岡田プロジェクト研究室

担当：岡田 誠治（おかだ せいじ）教授（代表）

田浦 学（たうら まなぶ）特別研究員

電話/Fax：096-373-6522/096-373-6523

e-mail：[okadas@kumamoto-u.ac.jp](mailto:okadas@kumamoto-u.ac.jp),

[go-yan@molmed730.com](mailto:go-yan@molmed730.com),

【説明】

後天性免疫不全症候群（エイズ）は、原因ウイルス HIV-1 の発見から四半世紀が経過した今日に至っても、地球的規模で蔓延する感染症であり、人類にとって重大な脅威となっています。2012 年現在、世界の HIV-1 陽性患者数は 3530 万人を超え、新規 HIV-1 感染者数は年間 230 万人と推計されています(国連合同エイズ計画:UNAIDS)。そのほとんどは、アジア・アフリカを中心とした発展途上国に限局されていますが、先進国の中で唯一我が国においては増加の一途を辿っています(平成 25 年度 厚生労働省エイズ動向委員会報告)。標準治療法 ART の確立により、HIV/AIDS 患者の予後は飛躍的に改善されたものの、耐性ウイルスの出現や継続的な治療薬服用による副作用、高額な医療費などが問題視されており、今や根治法ならびにワクチンの開発は人類の悲願と言っても過言ではありません。近年、米国において母子感染により HIV-1 に感染した“Mississippi baby”において ART 早期適用による完治が注目されましたが、残念ながら最近になって潜伏感染した HIV-1 の増殖が認められ、未だ薬剤による完治例は報告されていません。

このような背景の中、世界的に HIV-1 潜伏感染のメカニズムの解明および薬剤の開発が急務とされています。実際に、いくつかの候補薬が基礎研究レベルで見いだされていますが、特異性や毒性、効果の問題から臨床応用に至っていません。したがって、効果的な薬剤開発のための新たな分子メカニズムならびに薬剤標的分子の同定が待たれています。

今回、HIV-1 潜伏感染での発現誘導(図 1)ならびに HIV-1 潜伏感染増強作用(図 2)が確認された COMMD1 は、HIV-1 の初回感染(\*4)に対して、HIV-1 の増殖を抑制し、我々の体を HIV-1 の感染から守る遺伝子（HIV-1 抑制因子）として 2003 年 Nature 誌に報告された遺伝子です。しかし今後は、HIV-1 潜伏感染の除去ならびに根治を視野に、HIV-1 潜伏感染における HIV-1 抑制因子の機能ならびに薬剤標的分子としての可能性を検討する必要があると考えられます(図 3)。

【概略図】

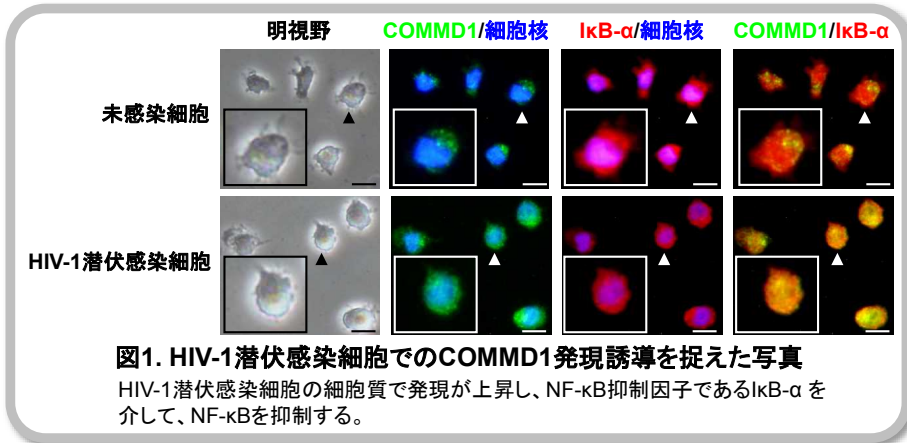


図1. HIV-1潜伏感染細胞でのCOMMD1発現誘導を捉えた写真  
HIV-1潜伏感染細胞の細胞質で発現が上昇し、NF-κB抑制因子であるIκB-αを介して、NF-κBを抑制する。

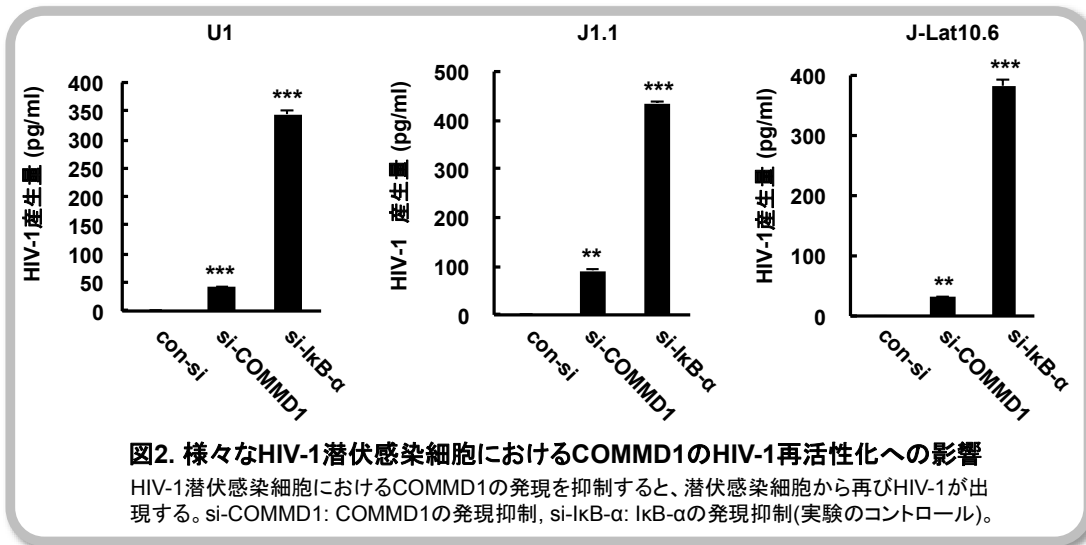


図2. 様々なHIV-1潜伏感染細胞におけるCOMMD1のHIV-1再活性化への影響  
HIV-1潜伏感染細胞におけるCOMMD1の発現を抑制すると、潜伏感染細胞から再びHIV-1が出現する。si-COMMD1: COMMD1の発現抑制, si-IκB-α: IκB-αの発現抑制(実験のコントロール)。

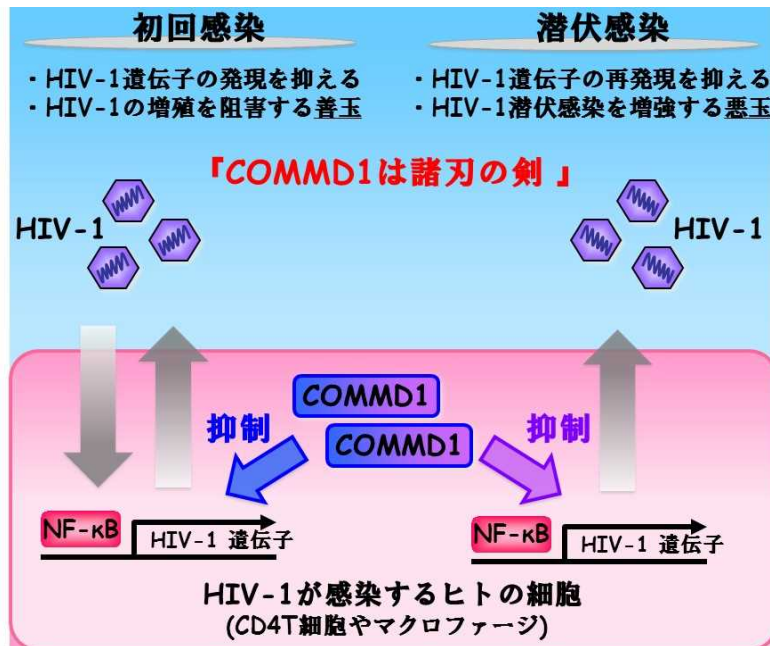


図3. COMMD1は初回感染においてHIV-1の増殖を抑制する一方、潜伏感染では潜伏状態を増強する  
HIV-1初回感染においてCOMMD1は、NF-κBの機能抑制によってHIV-1の増殖を抑制することが2003年のNature誌において報告されている。今回、我々は約10年ぶりにCOMMD1に焦点を当て、新たに潜伏感染においては潜伏状態を増強して、エイズ根治を困難にさせる増悪因子としての機能を明らかにした。

## 用語説明：

### \*1: HIV-1 潜伏感染

HIV-1 に感染し宿主細胞のゲノムに HIV-1 遺伝子が組み込まれた後、HIV-1 の増殖が停止し、細胞内のゲノムに HIV-1 遺伝子が保持された状態。ART の服用中止や病原体の感染などにより再活性化し、再び体内で HIV-1 を増殖させる。エイズ根治の最大の障壁と考えられている。

### \*2: NF- $\kappa$ B

免疫細胞などにおいて免疫応答を司るキー遺伝子。HIV-1 遺伝子の転写を促進することが報告されており、近年 HIV-1 潜伏感染における標的分子としての可能性が示唆されている。

### \*3: HIV-1 抑制因子（宿主因子とも言う）

我々ヒトが元来ゲノムに有する HIV-1 感染を抑制する遺伝子。これまで約 35 種類報告されており、HIV-1 から我々の体を守る遺伝子つまり善玉として考えられている。HIV-1 の細胞内への侵入阻害、HIV-1 遺伝子の分解、ゲノムへの HIV-1 遺伝子の組み込み阻害、HIV-1 の細胞外への放出抑制などの機能を有する遺伝子が発見されている。HIV-1 初回感染における抑制機能に対し、HIV-1 潜伏感染における機能は全く不明であった。

### \*4: HIV-1 の初回感染

未感染の正常細胞に HIV-1 が初めて感染すること。