

慢性疾患としての HIV 感染

Frederick National Laboratory ・Lab Chief 今道 友純 (28 期・1985 年卒)

はじめに

今から40年ほど前にアメリカのニューヨークとサンフランシスコに住む男性同性愛者間でのみ感染が広がる奇病、AIDS (後天性免疫不全症候群)が米国新聞の NY Times を通じて初めて世界に紹介された。数年後の 1983 年に AIDS が HIV (human Immunodeficiency virus) という新規の RNA ウイルスの感染で発症することが米国国立癌研究所(NCI)とフランスのパスツール研究所の研究者達によって発見された¹⁾²⁾。そしてそれから1年も経たぬうちに熊本大学医学部から NCI に留学していた一人の日本人青年医師 [(現) 国立国際医療研究センター研究所長 (兼) 米国国立癌研究所レトロウイルス感染症部部長、満屋 裕明博士]が HIV の感染を抑える薬 azidothymidine (AZT) を世界で最初に発見した³⁾と日本経済新聞で紹介された。当時、衛生化学講座(免疫学)の大学院生であった筆者にとっては、この抗 HIV 活性を見出したのがたった一人の日本人と知り大いに驚いたのを今も鮮明に覚えている。(余談であるが当時の筆者は、AIDS は自分とは生涯縁のないものと軽視していた。それから 10 年後に筆者自身が HIV 研究に携わる様になり、ましてその後、満屋博士と盃を交わす様になるとは想像すらしなかった)。AZT の発見により HIV 感染に対する化学療法の道が拓けたのにも関わらず、感染死を抑制する有効な治療法が見つからぬまま(後述)、1990 年後期までは HIV 感染とは、必ず死に至る致死率 100%の「死の病」と考えられていた。しかしながら、その後多くの研究がなされ、有効な治療法が開発されて、現在では HIV 感染が「慢性疾患」として扱われるまでに至っている。今回はこの経緯と新たな HIV 治療における問題について簡単に紹介する。

HIV の構造と感染および増幅の仕組み

HIV はコロナウイルスやインフルエンザウイルスと同様にゲノムが RNA の RNA ウイルスに属し、図1に示すようにウイルス粒子が膜で包まれた envelope ウイルスである。その粒子上には宿主に感染する時に使う envelope 蛋白(gp120)が発現し、内部にはゲノム RNA と数種の構造蛋白質(p17, p24, p2, p7, p1, p6)と機能蛋白質(逆転写酵素: RT, Protease, Integrase)が含まれている(詳しくは文献⁴⁾を参照して頂きたい)。

HIV の感染は粒子上の gp120 が HIV 受容体(CD4 とケモカイン受容体:CXCR5 や CXCR4) を発現している細胞に特異的結合することで開始される(図2内の番号1)。細胞内にウイルスが侵入後、細胞質内でゲノム RNA は逆転写酵素(RT)によって DNA に逆転写され(番号2)、さらにこの DNA は integrase によって感染細胞のゲノム DNA に挿入される(番号3)。この段階を経て HIV が感染した細胞は HIV 遺伝子をゲノム内に持つ宿主細胞となり体内に保持される。この挿入が他の RNA ウイルスと異なる点であり、後述するが、HIV の完全な排除ができない大きな問題点ともなっている。感染細胞はしばらく(5 年~10 年)の間はウイルス産生能の低い潜伏感染状態で維持され、その後何らかの刺激を受けることで細胞が活性化、もしくは増

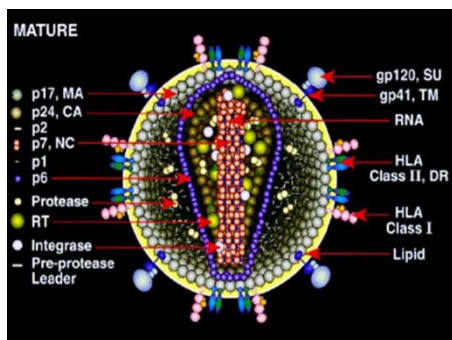


図1 HIV の構造 <https://en.wikipedia.org/wiki/HIV>

殖することでウイルスを大量に放出するようになる。放出された HIV は2次、3次感染を繰り返して CD 4とケモカイン受容体を発現する T 細胞、マクロファージ、樹状細胞に感染し、体内で HIV 感染細胞数を増やしていく。一方、HIV 産生細胞はウイルス放出時に細胞膜が破壊され細胞死に至る(細胞傷害性感染)。すなわち体内ではウイルス増殖が大量に増えるとそれに伴い CD4発現細胞数が急減する(図 3a)。

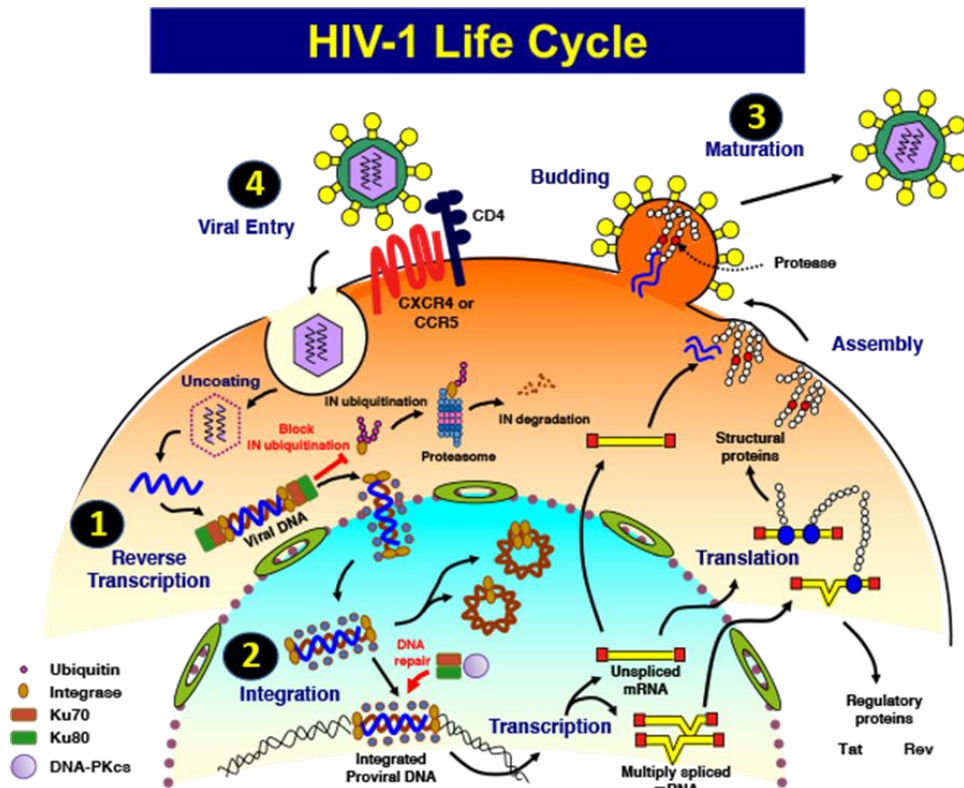


図2 HIVの感染サイクル

H. Sui, et al., & T. Imamichi, *Front Cell Infect Microbiol.*11:761983 (2021)

HIV は CD4とケモカイン受容体(CXCR5 や CXCR4)を発現している細胞に感染する。HIV ウイルス粒子表面上に発現している外被タンパクを使ってまず CD4に吸着し、その後ケモカイン受容体にさらに結合して、ウイルス外被が細胞膜と融合し感染が開始される(viral entry)(ステップ1)。この過程でウイルスの遺伝子情報を持つゲノム RNA、ゲノム RNA を二本鎖 cDNA に変換する逆転写酵素(RT)(ステップ 2)、さらにこの合成された cDNA を感染細胞のゲノム DNA に挿入(ステップ 3)させる integrase 等が細胞内に持ち込まれる。宿主細胞のゲノムに取り込まれた HIV DNA は、その細胞の増幅過程や活性化過程で宿主細胞の転写機構を利用して HIV RNA に転写される。この HIV RNA は、宿主細胞の mRNA と同様に細胞質に移動して HIV タンパク質に翻訳される。この翻訳された HIV タンパク質のうちウイルス粒子を構成するタンパク(GagPol タンパク)と未翻訳のウイルス RNA が細胞膜の内側に集まり(assembly)(ステップ4)、細胞表面上にウイルス粒子の元になるウイルス蕾(budding)を形成する。宿主細胞の放出機構を利用して(詳細は本項では省く)新生ウイルスが細胞表面から放出され、感染性を持つウイルスへと成熟(maturation)する(ステップ5)。図表では説明の都合上一個の感染細胞から一個のウイルス粒子が産生される様に描かれているが、実際には無数のウイルス粒子が産生される。図中の黒地に黄色の数字は主要な感染サイクルの順番を示している。

HIV 感染患者の臨床プロファイル

図3aは抗 HIV 薬物治療を受けていない HIV 感染患者の血中 HIV 粒子数(赤)と全 CD4 発現細胞数(青線)の継時的変化の一般的な関連性を示している。上述の様に HIV は CD4 を発現している細胞に感染し増幅する。その増幅過程で感染した細胞の細胞死が起きるので、感染初期は一時的にウイルス数の増加に併せて全 CD4 細胞数の減少が認められる。しかしながら、HIV 感染に対する免疫初期応答により体内に抗 HIV 抗体が産生されることでウイルスと抗体の免疫複合体が形成され貪食細胞等によって血中からウイルスが排除される。この事によって血中ウイルス粒子数は減少するが、その一方、CD4 発現 T 細胞が骨髄から補充されることで CD4 発現細胞数の回復が認められる。その後、数年の潜伏感染期を経た後に細胞が活性化されると大量のウイルスが産生され、CD4 発現 T 細胞数が減少して免疫不全状態に陥り、日和見感染によるカポジ肉腫やニューモシスチス肺炎等の発症で感染者は死に至る。図3bは 1996 年以降の抗 HIV 薬による化学療法下で血中ウイルス粒子数と CD4 発現細胞数の変化を示す。有効な薬の開発と後述する多剤混合治療法の開発により、血中には HIV は検出されなくなり CD4 発現細胞数も健常人と同じになり、慢性感染症(後述)とみなされる様になっている。

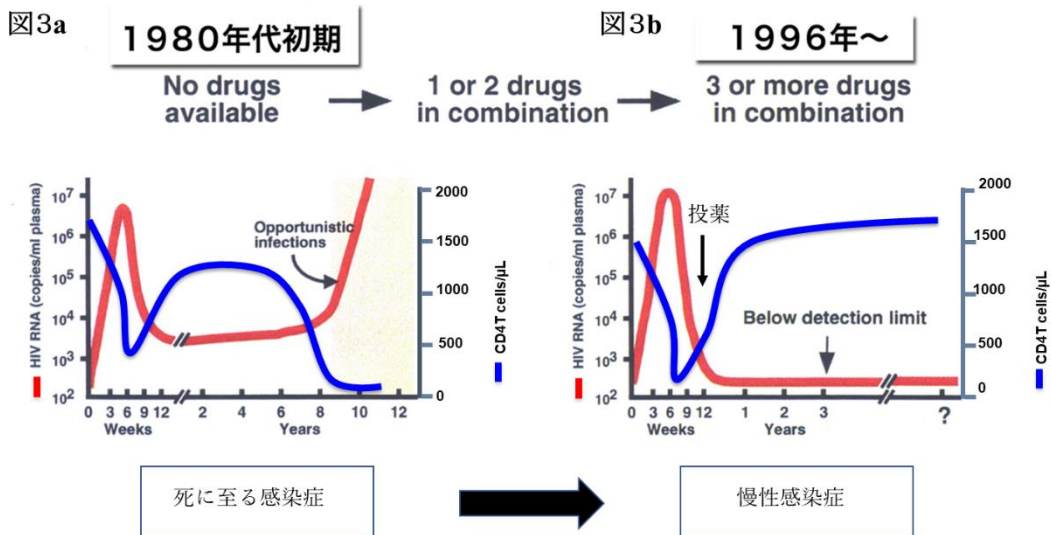


図3; 血中内のHIV粒子数とCD4発現細胞数の関連 (本文参照)

耐性ウイルス株の選択発現と多様な作用機序を持つ抗 HIV 薬の開発

AZT が最初の抗 HIV 薬として発見され、HIV 感染患者に投与され始めた数年後に血中に AZT 耐性変異株が見出された⁵⁾。これはダーウインの進化論(生物は環境に合うように進化してきたのではなく、たまたま持って生まれた形質が環境に合っていたから生き残った)に基づいて、AZT 耐性変異を偶然持った株が AZT 存在下で感染増幅した結果と考えられた。その後の解析で HIV の逆転写酵素が感染直後の核酸合成の過程(図2内の番号2)で 10⁴~10⁵ 塩基の合成当たり1塩基に突然変異を誘導する変異頻度を持つことが明らかになった。COVID-19 を引き起こす SARS-CoV-2 は発見された当初は変異体ができにくいウイルスであると報告されていた。しかしながらこの2年間

で既に10種類の変異株とさらに多くの亜株の変異体が発見されている。この変異体ができにくいと言われた SARS-CoV-2 の RNA 合成酵素(本稿ではこの酵素の機能解説は省略する)の変異頻度は $\sim 4 \times 10^6$ 塩基生成につき1塩基と報告されている。このことから、HIV は COVID19 に比べて40~400 倍の高い頻度でウイルス塩基配列に変異を誘導していることがわかる。この様に HIV が容易に変異体を作る結果、薬物存在下でも増殖できる変異体が生き残る(選択される)。これらの耐性株の増殖を抑えるために作用機序が異なる多種類の抗 HIV 薬が開発され、2022 年までに約50種類の薬剤処方が FDA によって許可されて臨床使用されている⁶⁾。これらの薬剤は図2中の番号1~4が示す virus entry, reverse transcription, integration, および maturation ステップを阻害するものである。さらに我々も含め多く研究者達が assembly ステップ等を対象にした新薬開発を進めている。

多剤混合治療法の開発

多くの薬剤が開発され、耐性株(薬物耐性の突然変異をゲノムに持った株)が出現する度に投与する薬の種類を変える単剤治療を繰り返すうちに、その耐性株に新たな薬物に対する耐性変異が付加され、交差耐性株や多剤耐性株が血中で増え最終的に患者は治療不能になり得ることが1990 年前半までの多くの臨床研究によって明らかになり、新薬開発やワクチン開発が望まれた。一方で感染初期から作用機序の異なる数種の薬を混合して投与する治療、highly active antiretroviral therapy (HAART)を施すことで耐性変異株の発現が長期に渡って抑えられることが報告された⁷⁾。これが多剤混合治療の始まりであった。多くの臨床試験を通して現在では combination antiretroviral therapy (cART)と呼ばれる処方、通常は2種類の逆転写酵素阻害剤と1種類の protease 阻害剤の混合処方に要時に応じて1種類の integrase 阻害剤もしくは entry 抑制剤の混合で投与されている(現在ではこれらが合剤として使用され、1日1回1錠の服用で効果が挙がっている)。この治療法の開発により図3b に示した様に血中ウイルス粒子数は投薬後速やかに検出限界以下となり長年(10年間以上)にわたりその状態が維持できる様になった。

図4a

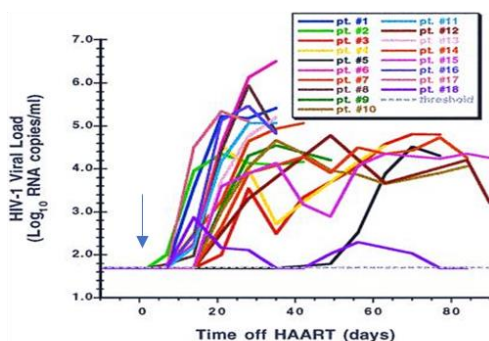


図4b

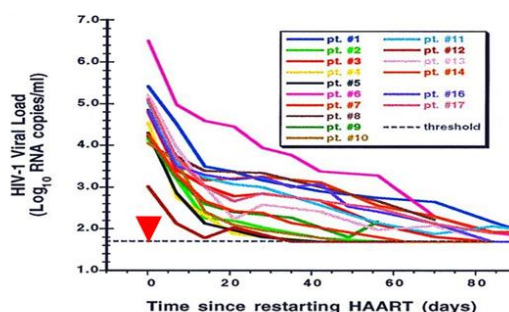


図4 多剤混合治療(cART)の中断後及び投与再開後の血中ウイルスの動態

薬物停止後の血中に検出される HIV ウイルスの量の継時的変化

過去5年間 cART 療養を受けて血中内 HIV が PCR 検査で陰性の患者18人に対して矢印で示した時点で薬物投与を中止し、その後継時的に採血して血中に HIV が検出されるか否かを調べた(図4)⁸⁾。中止後の日数を横軸に血中のウイルスの量(HIV viral load)を縦軸に HIV RNA 数(コピー数/ml)で表示している。一例を除いて17人の患者において薬物投与中止一週間後には既にウ

ウイルスが検出され、その後ウイルス量は増加した。4b) 治療中止90日後に薬物投与を再開(再開時点を矢印頭で表示) 継時的に採決を行い血中 HIV ウイルス量を測定した。全患者において cART は有効的に血中ウイルス量を抑制した。

図4a に示す様に治療中止前の PCR 検査で HIV 陰性であった患者は投薬中止後7日以内に全患者の血中にウイルスが検出された。このことは(a) cART 投与中も体内の何処かに感染細胞が潜伏し、(b)長期にわたって(低レベルの細胞増殖をしながら?) 生存していたこと、そして、(c) 体内から HIV 感染細胞を完全に除去することは現行の治療では不可能であることが示された。幸いに、再度検出された HIV は、多剤混合治療法を再開することによって検出限界以下となった(図4b)。このことより血中ウイルスは cART で個人差はあるものの増殖を抑えることが可能であることが明らかになった。

終わりに

本稿において、今から40年前には「死の疾患」と恐れられていた HIV 感染症が、現在は投薬を続ける限りウイルス増殖が調節可能な「慢性感染症」と認識されるに至った過程を手短に紹介した。2010年代になり HIV 感染を AIDS 発症前に最新技術を用いて検出さえできれば、適切な治療薬が個々に処方され、ほぼ確実に AIDS 発症を予防できるようになっている。しかしながら新たな問題とし、長期の抗 HIV 薬服用による副作用として心臓や腎臓障害、骨粗鬆症などの慢性的な合併症が認められている。さらに潜伏感染細胞の存在より長期にわたる免疫系の活性化状態が維持され⁹⁾、それに伴って他の病原体の感染に対する自然免疫応答能の脱感作が常時起きている問題点も報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。今後はこれらの副作用の軽減を視野に入れた治療法の開発が必要と考えられている。また、長期に渡って生存する潜伏感染細胞を体内から排除するための治療法の開発も進められているが、詳細は次の機会に解説することにする。

参考文献

- 1) Gallo RC, et al., *Science* 220: 865–867 (1983)
- 2) Barré-Sinoussi F, et al., *Science* 220: 868–871. (1983)
- 3) Mitsuya H, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:7096-100 (1985)
- 4) Coffin JM, et al., editors. *Retroviruses* (1997).
- 5) Larder BA, et al., *Science* 243:1731-1734 (1989)
- 6) <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
- 7) Ho DD, *N Engl J Med* 333:450-451 (1995)
- 8) Davey RT Jr, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:15109-14 (1999).
- 9) Sherman BT, et al., *AIDS* 35:193-204 (2021)
- 10) Keishnan S, et al., *J Infect. Dis* 209:931-939 (2014)
- 11) Swaminathan S, et al., *J AIDS Clin Res* 5:315-318 (2014).

同窓会HP:2022年6月10日公開