細胞性免疫によるエイズ克服戦略

杉本正信¹・大石和恵²

¹(株)エイジーン研究所, ²(財)日本生物科学研究所
¹〒247 神奈川県鎌倉市梶原200, ²〒198 東京都青梅市新町2221-1

〔受理：1996年1月4日〕

エイズのキャリアでは一見動きがあまりないように見えるが、実際には生体の防御機構による HIV (ヒト免疫不全ウイルス) の不活化と、HIV による免疫細胞 (CD4⁺ T-細胞) の破壊が同時に進行する動的平衡状態であることが明らかになってきた。また、間違いなく HIV に晒されているのに感染しないハイリスク・グループが存在するが、この場合には HIV に対する細胞性免疫が成立している場合の多いことが知られている。動物実験では、サル免疫不全ウイルスあるいはウシ白血病ウイルスの感染防御に細胞性免疫が関与していることが強く示唆されている。このような一連の事実、細胞性免疫を中心とする生体の防御機構が HIV を始めとするレトロウイルス感染防御で重要な働きをすることを意味する。本総説では上述した事実をレビューするとともに、それに立脚したワクチン戦略およびその問題点を考察した。

1. はじめに

最初のエイズ患者が1981年に報告されて以来、病原ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV) の同定、その遺伝子構造の解明など、HIV の分子生物学的な進歩には目覚ましいものがある。しかし、いまだに決定的な治療薬もワクチンも開発されていないために、一旦 HIV に感染すると多くの場合やがて死ぬ運命が待ち受けている。

このようなわけで、エイズの予防や治療に関してはどちらかというところ悲観的な意見が多い。HIV は激しく変異をして一旦成立した免疫を無効にし、また、HIV 遺伝子が宿主細胞の

遺伝子の中に組み込まれて免疫の監視から逃れてしまう。HIV に対して成立した免疫が逆に自己の T-リンパ球を破壊する可能性なども指摘されている。このような HIV のしたたかな性質が明らかになるにつれて、悲観論に拍車をかけることにもなった (1)。

しかし、生体は HIV に対抗し得る潜在能力を持っているということも次第に明らかになってきた。常時キャリアと性的接触を続けていたのに感染しないホモセクシャルのようなハイリスク・グループの存在や (2, 3)、感染後10年以上も発症しないキャリアが存在する (4~6)。また、特定の HLA ハプロタイプのキャリアは他のハプロタイプを持った人に比べ発症し易い傾向を持つ (7)。これらの事実はいずれも、免疫がなんらかの形で HIV の感染、発症の防御に関与していることを示唆する。

この2, 3年の間にエイズの免疫病理学的な研究でも注目すべき新たな知見が得られた。一見

Masanobu SUGIMOTO¹ and Kazue OHISHI²
Strategy to Overcome AIDS by Cell-Mediated Immunity

¹ AGENE Research Institute, 200 Kajiwara, Kamakura-shi, Kanagawa 247

² Nippon Institute for Biological Science, 2221-1 Shinmachi, Ome, Tokyo 198

動きの見られないキャリアの状態でも、HIV は免疫組織で盛んに増殖し、かつ、免疫細胞は HIV と激しく闘っている姿が明らかになってきた (8)。また、エイズ患者にいろいろな抗-HIV 剤を投与した臨床試験から、HIV および CD4⁺ T-細胞の半減期が驚くほど短く、両者とも激しくターンオーバーしていることが分かった (9, 10)。

本稿では、このような最近のエイズの免疫病理学的な進歩を紹介するとともに、それを踏まえ、細胞性免疫に焦点を当てた筆者らのワクチン戦略を紹介したい。なお、論点を絞ったために総論的な総説になっていないことをご了解いただきたい。

2. HIV 感染の概観

図 1 は、HIV 感染後の感染病理学的な指標を示したものである (8)。初感染後に血中のウイ

ルス価が急激に上昇し、それとともに患者は風邪に似た症状、すなわち、発熱や筋肉痛を呈する。しかし、ウイルス価はその後速やかに低下する。このウイルス増殖抑制には、感染後速やかに誘導される細胞障害性 T-細胞 (CTL) が主要な働きをしている (11)。その後遅れて HIV に対する抗体も誘導される。しかし、ここでやっかいなことが起きる。HIV の場合にはウイルスの遺伝子である RNA が逆転写酵素によって DNA (プロウイルス DNA) に変えられ、このプロウイルス DNA が宿主の遺伝子に組み込まれてしまう (1)。抗体は細胞の中まで入り込むことができないし、プロウイルス DNA が宿主細胞でウイルス抗原を発現していない場合には CTL も無効である。このようなわけで、プロウイルス DNA は免疫機構の監視から逃れてしまう。状況に応じてプロウイルス DNA から HIV 粒子が産生されるので、感染者はウイルスが体から完全に排除さ

図 1. HIV 感染後の免疫病理学的指標の変動

初感染後 HIV は急激に上昇するが、細胞性免疫などの免疫の成立により抑制される。潜伏期の間キャリアは臨床的に無症状であるが、CD4⁺ T-細胞は徐々に減少し、HIV は再び増加し始め、やがてエイズの発症へと繋がる。文献 8 より引用。

れない状態（キャリア）に移行する。キャリアでは通常特別の症状は認められず、また、血中のウイルス価は極めて低い。したがって、キャリアでは HIV は比較的静かにしているものと想定されていたが、その実体は不明であった。しかし、1993年頃より意外な事実が明らかになってきた。キャリアの状態でも、リンパ節のような免疫組織では、ウイルス粒子が活発に増殖し、免疫組織の破壊が徐々に進行しているということが判明したのである (8)。増殖の過程では HIV の突然変異も活発化しているはずである。しかし、ウイルス粒子が血液に出てこないのは、抗体や細胞性免疫によってウイルスが失活するためと考えられる。このように、キャリアの状態とは静かな平衡状態ではなく、免疫組織での HIV と免疫細胞との闘いの修羅場で保たれている均衡状態であることが分かってきた。通常の場合、免疫細胞の側の旗色は次第に悪くなり、CD4⁺ T-細胞は徐々に減少していき、やがてエイズの発症へと繋がる。

平均7～8年のキャリアの時期を経過したあとでエイズを発症する。リンパ節ではリンパ球の数が極端に減少し、その骨組みを構築している濾胞樹枝状細胞の網目構造も崩壊を始める (8)。HIV と免疫細胞の力の均衡が破れ、HIV の軍門に下ると本格的なエイズの発症となる。末梢血での CD4⁺ T-細胞数も激減し、再び HIV 粒子が血中に多数姿を現すようになる。免疫機能は崩壊して、ありとあらゆる細菌、酵母、ウイルス、真菌、寄生虫に冒されるようになる。

エイズを発症した患者にいろいろな抗-HIV 剤を投与し解析することで、HIV と CD4⁺ T-細胞の動きが明らかになった (9, 10)。HIV のプロテアーゼおよび逆転写酵素阻害剤はいずれも HIV の増殖を強く阻害する。これらの薬剤を投与された患者では次のような治療効果が見られた。すなわち、血中のウイルス量が劇的に減少し、効果の強いときは1/10,000にまでになった。また、CD4⁺ T-細胞数の回復が見られた。しかし、残念なことにやがて薬剤抵抗性を持つウイルスに取って換わられた。

このように、薬剤を投与したときの HIV および CD4⁺ T-細胞の数を時間を追って詳しく調べることで、HIV および CD4⁺ T-細胞のターン

オーバーは約2日と速やかであることが分かった。エイズの患者では多数のウイルスが不活化される一方で大量の CD4⁺ T-細胞が破壊される。換言すれば、新たに多数のウイルスが増殖し、かつ、大量の CD4⁺ T-細胞が再生産されているということになる。

3. 諸刃の剣としての免疫

免疫は果たして HIV の感染防御に有効に働くのであろうか。感染初期では CTL を始めとする細胞性免疫が有効に働いていることは、先に述べたとおりである (11)。キャリアの状態ではリンパ節で HIV が常時増殖していると考えられる。それにもかかわらず急速なバイレミアが進行しないのは、やはり、常時免疫により HIV の一部が不活化されていると見るができる。発症した後でも、生体の免疫の側の旗色がかかなり悪くなっているものの、HIV の一部はつねに破壊されている。すなわち、感染の初期、中期、そして後期を通じて我々の体は HIV に抵抗していることが分かる。

感染してから発症までのキャリアの期間は、我々の体がどのくらい HIV に抵抗し得るかを示す一つの指標とも考えることができる。その期間が長ければ長いほど、我々の体の抵抗力が強いと見ることができよう。臨床的には、さらに次のような免疫の関与を裏付ける例が知られている。

1) 発症しないキャリアの存在

エイズが最初に報告された1981年より十数年を経過するが、その当時に感染して未だに発症しないキャリアが存在する。この長期間生存者 (long-term survivor) では HIV に対する CTL が検出され、しかも多数の CTL 前駆細胞を有するキャリアほど発症しにくいという報告がある (図2) (4～6)。この事実は、CTL がキャリアでの発症防御に重要な役割を果たしていることを示す有力な証拠である。一方、このようなキャリアの HIV を解析したところ、弱毒のウイルスであったという指摘もある (5)。したがって、長期間生存者を支えている要因としては宿主の免疫力と HIV の毒性の少なくとも2つが関係している可能性が強い。

図2. 抗 HIV-1 CTL 前駆細胞の頻度は HIV-1 感染症からの防御と関連している

a) 7 人の非進行性患者, b) 8 人の中間の進行度を示す患者, c) 11 人の進行性患者。ターゲット細胞は HIV-1 の各種抗原を発現させた組み換えワクチニアウイルスを感染させた自己の EBV トランスフォーム細胞を使用。VAC, ワクチニアウイルスの親株 (対照群); GPE, gag/pol/env の 3 つの HIV 抗原を発現。血液が HIV-1 陰性健常人では CTL の前駆細胞の頻度は 10^6 末梢血細胞あたり 50 以下である。文献 6 より引用。

2) 細胞性免疫によって感染が防御されたと推定されるケース

ホモセクシャルのグループで, HIV のキャリアである特定のパートナーと親密な性的接触を重ねていたが, HIV も抗体も陰性であったケースが報告されている (2, 3)。彼らの末梢血リンパ球を試験管の中で HIV 抗原と一緒に培養すると, リンパ球は抗原と反応し活発に増殖し, IL-2 を産生した。これは $CD4^+$ T-細胞が HIV に免疫さ

れていることを示す。このようなホモセクシャルでは, HIV は一旦体内に入ったのであるが細胞性免疫によって排除された可能性が高い。HIV に晒されているのに感染しない同じようなハイリスク・グループとしては麻薬静注者, HIV 陽性の母親から生まれた子供, そして医療従事者などの例が報告されている (3)。

3) HLA と発症の関連

HLA は臓器移植の際の抗原をコードする遺伝子であるが, 免疫と深く関連しており, いろいろな感染症において特定のハプロタイプを持った人が抵抗性を示したり, 逆に感受性を示したりすることが知られている。HIV 感染では HLA-B8 のアレルを持った人が発症し易い傾向を持つ (7)。この事実は, 発症のし易さに免疫が関連していること, 裏返して言えば, 発症の抑制に免疫が重要な役割を果たしていることを示唆する。

免疫は液性免疫と細胞性免疫に大別される。前者は抗体による免疫であるが, 中和抗体はウイルスを直接失活することができるので, 生体内に存在するフリーのウイルスには効力を発揮するはずであるが, 細胞内のウイルスに対しては効果は無いと考えられる。しかし, 次に紹介する事実は, 中和抗体はフリーのウイルスに対しても無力である可能性を指摘している。リンパ節の濾胞樹枝状細胞には抗体と HIV 粒子の複合体が付着していることが知られており, これらの HIV は非常に感染性が高く, 驚くことに, 中和抗体存在下でも感染性を維持しているということである (12)。この事実は, 高い中和抗体価を持つ患者でも HIV の感染が継続することを良く説明する。ごく最近アンアロ・オリゴサッカライドに対する自然抗体 (IgM) が補体と一緒にあって, HIV に感染した自己の細胞を殺すことが報告されている (13)。注目すべきことは, 12 年以上生存している HIV 陽性の血友病長期生存者の血液の中にはこの抗体が含まれていることである。この事実は必ずしも本総説の流れに沿っているとは言えないが, 頭に入れておくべきである。今後, この抗体が生体内でも確かに効力があるかどうか検討する必要がある。

これまで述べてきたような事実から, HIV に対抗している防御機構としてどのようなものが考

えられるであろうか。最も有力な候補は CTL である。CTL はウイルスに感染した細胞を破壊することでウイルスをも排除することができる。また、CTL 自身の出す γ -IFN を始めとするいろいろな液性因子が HIV の増殖を抑制している可能性も指摘されている (14)。遅延型アレルギー反応などに関与する $CD4^+$ T-細胞が類似のリンフォカインを分泌することで感染防御に関わっている可能性も十分ある。

上述したように、細胞性免疫が HIV の感染防御に積極的に関わっている証拠がある一方で、免疫がエイズの病因になっているという全く反対の立場の見解がある (15)。この点を論じる前に指摘しておかなければならないことがある。それは、そもそも免疫不全の直接的な原因となる $CD4^+$ T-細胞の減少がどのような機構で起きるかということに関して未だに完全なコンセンサスが無いことである。エイズにおける $CD4^+$ T-細胞の破壊の機構については、仮説として次の4つがある。

- a) HIV による直接の破壊。
- b) アポトーシスの促進。
- c) 抗体による破壊。
- d) CTL による破壊。

c) と d) は、HIV に対する免疫の成立がむしろエイズ発症の原因となることを意味する。Zinkernagel ら (15) は B-型肝炎ウイルスおよびマウスでの LCMV (lymphocytic chorio-meningitis virus) 感染の類推から、エイズの病因の一つとして CTL による $CD4^+$ T-細胞の破壊を指摘している。ポイントは次の三点に要約される：a) 感染したウイルスが少量の場合には CTL によりウイルスが排除され、重い症状にはならない。b) ある程度以上の量のウイルスに感染すると、CTL も感染細胞（エイズの場合には $CD4^+$ T-細胞）も両方が十分な数に達するので、前者による後者の破壊が進行し、重篤な症状を呈する。c) 免疫機構が未発達な幼児期に大量のウイルスに晒されたときには CTL が免疫されないので病気になる。このように、Zinkernagel ら (15) は、CTL のポジティブな面も認めているのではあるが、それにも増して、CTL の否定的な面を強調している。なお、三番目の可能性について言え

ば、幼児での HIV 感染はむしろ発症し易いので、この項目はエイズには当てはまらない。

HIV に感染後、キャリアの時期を経て発症に移行するにつれて、次に述べる、Th-1 と Th-2 の免疫のパターンが変化することが注目されている。

マウスではヘルパー型の T-細胞が Th-1 と Th-2 の2つに分類される。前者は主に細胞性免疫に関与し、インターフェロン- γ (IFN- γ) とインターロイキン-2 (IL-2) の二種類のリンフォカインを分泌し、IL-12 によって機能が亢進される。後者は抗体産生に関与し、IL-4, IL-5 および IL-6 を分泌し IL-10 によって刺激される。ヒトではマウスほど顕著でないが同様のタイプの細胞が存在し、HIV 感染後キャリアの時期を経て発症に至る過程で、リンパ球により産生されるリンフォカインのパターンが Th-1 から Th-2 へ移行する (6)。このような事実に加え、これまでに述べてきたようないくつかの論拠から、HIV 感染に対するエイズの感染防御には Th-1 T-細胞による免疫、即ち細胞性免疫を誘導することが重要であることが Clerici ら (2) により指摘されている。

4. 動物実験モデル

1) サルでの SIV ワクチン接種実験

サル (macaque) を少量の SIV (サル免疫不全ウイルス) で接種すると、感染が防御されるという Clerici らの次のような報告がある (16)。感染が成立しない少量の SIV を静脈注射すると、抗体価は上昇しないがリンパ球増殖反応で見た細胞性免疫が成立する。このサルに、SIV を直腸内接種すると感染が防御されたが、あらかじめ SIV を接種していないサルでは感染が成立した。なお、静脈注射する際に大量の SIV を接種すると感染が成立し、著しい抗体価の上昇が認められたが、細胞性免疫はほとんど検出されなかった。これらの結果より、彼らは SIV での感染防御には細胞性免疫が重要であり、エイズワクチンをデザインする場合にもこの点を考慮すべきであると提唱している。

2) ヒツジでのウシ白血病ウイルス (BLV) 接種実験

BLV はウシやヒツジに B-細胞由来の白血病を

引き起こすレトロウイルスである。筆者らはヒツジで、BLV の外被タンパク質遺伝子を発現するワクチニア組み換えウイルスの接種実験を行った (17~21)。

組み換えウイルスを接種した群では、BLV を攻撃接種後のウイルス価の上昇が接種しない対照群に比較して著しく低く抑えられた。この時、組み換えウイルス接種それ自体では抗体価は検出されず、BLV の攻撃接種後にはじめて抗体価の上昇が見られた (図 3)。一方、組み換えウイルス接種により強い BLV に対する遅延型アレルギー (DTH) 反応が認められた。皮膚の反応局所には CD8⁺ T-細胞を主体とした CD4⁺ T-細胞を伴う強い細胞浸潤が認められた (19)。さらに、組み換えウイルス接種動物は対照群の動物に比べ BLV に対する強い末梢血リンパ球の増殖反応を

示した。これらの事実は、抗体よりも細胞性免疫が BLV の増殖抑制に寄与していることを示唆した。

一方、まず BLV を接種してキャリアにしたヒツジに組み換えウイルスを接種したところ、それ以降の BLV の増殖が対照群に比較して低く抑えられた。抗体価は両群において差は無かった (図 4)。この事実は、組み換えウイルス接種による BLV の増殖抑制は抗体によるものではないことを強く示唆した。また、キャリアのウイルス増殖をワクチン接種により抑制できたということは非常に重要で、感染後免疫の有効性をレトロウイルスで実験的に証明したのはこれが初めてである。この原理の免疫療法への応用が期待できる。

使用した個々の動物の BLV 価、抗体価および末梢リンパ球増殖反応をプロットしてみると、末

図 3. BLV 外被タンパク質を発現する組み換えワクチニアウイルス (RVV) のヒツジへの接種実験

実験群のヒツジ (a と c) には RVV を、対照群のヒツジ (b と d) にはその親株のワクチニアウイルス LC16mO を接種し、20週後にすべてのヒツジを BLV で感染したウシの末梢血白血球で攻撃接種した。RVV/LC16mO 接種は Vac で、攻撃接種は Ch で示した。RVV を接種した実験群 (a) では BLV の増殖は対照群 (b) に比べ低く抑制されている。BLV に対する抗体価は実験群 (c)、対照群 (d) いずれにおいても攻撃接種 (Ch) まで出現しない。文献 17より引用。

BLV でチャレンジ後の時間 (週)

図4. キャリアのヒツジへの RVV の接種実験

まず、ヒツジを BLV で感染したウシの末梢血白血球を接種 (Ch で示す) することで感染させキャリアとした後に、実験群 (a と c) には RVV を対照群 (b と d) には LC16mO を接種した (Vac で示す)。対照群 (b) に比較し実験群 (a) では RVV 接種後 BLV の増殖が顕著に抑制されているのが分かる。この際、抗体価の上昇は RVV 接種群 (c) と LC16mO 接種群 (d) との間にほとんど差がない。文献17より引用。

梢リンパ球増殖反応と BLV 価の間には統計的に有意な逆相関関係が見られたが、抗体価と BLV 価の間には認められなかった。すなわち、末梢リンパ球増殖反応が強いほど BLV の増殖は抑制されていた (図5)。

以上述べた結果はすべて、細胞性免疫が BLV の増殖抑制に寄与しているという見解を支持する。筆者らはこの事実から、HIV を始めとするレトロウイルスの予防ワクチンや免疫療法ではウイルス特異的な細胞性免疫の誘導が肝要であることを提唱した (17, 20)。また、ここでは詳しく述べなかったが、ネコ白血病ウイルスの感染防御でも細胞性免疫の関与が指摘されている (3)。

5. 免疫を基盤としたエイズの予防と治療

これまで述べてきた事実は、エイズの予防や治療において細胞性免疫の増強が有効であるという見解を強く支持する。Zinkernagel ら (15) が指摘しているように、CTL のような細胞性免疫を担う細胞が CD4⁺ 細胞を破壊し、エイズの病因になっているという可能性があることを心に留めておかなければならないが、彼らの見解自身も、CTL による感染防御の可能性を否定しているわけではない。彼らは、状況によって CTL はエイズの防御に役立つこともあれば、発症を促進することもあると主張しているわけである。問題はいかにしてポジティブな方向に向かわせるかということにある。

図5. BLV の増殖と細胞性免疫, 液性免疫との関連

図4および図5で行った RVV/LC16mO 接種実験に用いたヒツジならびに類似の実験で用いたウシの末梢血リンパ球を取り出し, *in vitro* で BLV 抗原刺激によるリンパ球増殖反応を行った。その活性は, 抗原存在下と非存在下でのリンパ球による $[^3\text{H}]$ -チミジン 取り込みの比 (リンパ球刺激指標) で表示した。BLV 価とリンパ球刺激指標の間には統計的に有意な逆相関関係がみとめられた (a) が, 抗体価と BLV 価との間にはそのような関連は認められなかった (b)。なお○と□はそれぞれ LC16mO 接種の対照群のヒツジおよびウシを表し, ●と■はそれぞれ RVV 接種のヒツジおよびウシを表す。文献18より引用。

次に, 細胞性免疫が HIV の感染防御に有効であるという立場に立った場合, どのような予防と治療の戦略が立てられるか考察してみたい。

1) 生ワクチン

種痘や BCG はいずれも弱毒化した病原体を生きたままでワクチンに使用したものである。このような生ワクチンは効果が強く, また細胞性免疫の誘導の点で優れているが, 副作用も強いのが欠点となっている。サルでは, 弱毒化した HIV-2 で免疫しておくことで SIV によるサルのエイズの発症を防止できることが示されている。nef のような遺伝子を欠落させ弱毒化した HIV ワクチンの可能性を指摘する研究者もいる。しかし, HIV の場合にはウイルス遺伝子がプロウイルス DNA として宿主細胞内に組み込まれてしまうのが難点となっている。プロウイルス DNA から突然変異により強毒のウイルスが出現する可能性を完全には否定できないからである。

2) DNA ワクチン

プロモータの下流にタンパク質をコードする遺伝子を組み込んだ DNA を筋肉に注射してやると, それが発現され, 細胞の表面にも現れることが知られている。このようなタンパク質は CTL

を始めとする免疫反応を誘導することができる。サルおよびチンパンジーで, HIV の外被タンパクをコードする遺伝子をプロモータの下流につないだ DNA を筋肉注射すると, HIV に対する CTL が誘導されることが報告されている (22)。この原理を利用して, 熊本大学医学部では, HIV 遺伝子の一部をベクターに組み込んでキャリアに注射する DNA ワクチンの臨床試験を申請している。この方法は遺伝子治療を用いた一種の免疫療法とみることができる。米国のベンチャー企業・バイアジーン社は, この方法で1993年から全米で200人以上に臨床試験を実施しているとのことである (読売新聞, 1995年11月10日)。現在進行中で, 結果が判明するまでには今少しの日時を要する。

3) リポソームを用いたアジュバント

筆者らは BLV のワクチニア組み換えウイルスの研究で, 安全なワクチンをめざし, 弱毒のワクチニアウイルスベクターに組み込んだ生ワクチンを開発した (21)。しかし, 実際に応用する場合には社会のコンセンサスを得るところで壁に突き当たった。そのために, 社会的に受け入れやすく, しかも強い細胞性免疫を誘導できるようなア

ジュバントを開発する必要性を感じた。

長崎大学の珠玖ら (23) のグループは、マンナンというポリマンノースを主成分とする多糖体で表面を覆ったリポソームに強い細胞性免疫を誘導するアジュバント効果のあることを見いだした。すなわち、成人 T-細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の被膜タンパク質とコアタンパク質からなるキメラタンパク質をこのリポソームに封入してラットを免疫してやると、HTLV-1 抗原に対して強い CTL を誘導し、HTLV-1 でトランスフォームした同系ラットの腫瘍細胞を拒絶することができた。このようなリポソームは、エイズのワクチンあるいは免疫療法剤の開発に応用できるはずである。その場合、一つの問題点がある。それは、マンナンは50-100個のマンノース残基からなる多糖体の混合物であり、詳細な化学構造が不明である上に、それ自身が毒性と抗原性を持っている点である。

そこで筆者らは、種々のオリゴ糖を脂質である DPPE (diphosphatidylethanolamine) に結合させた人工糖脂質を作製し、モデル抗原として卵白アルブミン (OVA) を封入したリポソームの表面をこの人工糖脂質で覆った。マウスでの遅延型

アレルギー反応 (TH-1 細胞による反応と考えられている) を細胞性免疫の指標として調べたところ、マンノペンタオースを含む人工糖脂質 (M5) の被覆によってリポソームの遅延型アレルギー反応誘導能はいちじるしく高まったが、抗体産生能にはあまり影響を与えなかった (24)。また、免疫したマウスより採取したリンパ球による γ -IFN の産生も促進され、かつ、CTL も誘導された (25)。したがって、このようなリポソームは細胞性免疫誘導に適したアジュバントと考えることができる。マンノペンタオースおよび DPPE は我々の生体内にも存在する成分なので、毒性、抗原性は無いが、あっても極めて弱いと想定され、その安全性は高いことが期待される。また、リポソームの利点は多種類の抗原をペプチドとして封入することが可能であり、これは、HIV のように変異の激しいウイルスに対抗するには好都合である。例えば、T-細胞によって認識されるエピトープに対応する20-30類ほどのペプチドを封入すればかなりの変異に対応できるのではないだろうか (図6)。事実、BLV の外被タンパク質の T-細胞エピトープに対応する合成ペプチドを封入したマンナン被覆リポソームは、マウスにおいて強い BLV 特異的なリンパ球増殖反応、 γ -IFN の産生および遅延型アレルギー反応を誘導した (26)。ペプチドワクチンの可能性については筆者の一人が別に総説で詳しく紹介しているのでそちらも参照していただきたい (27)。

4) リンフォカイン

Th-1 タイプの T-細胞の出す IL-2 が CD4⁺ T-細胞の数を増加させることが知られているが、毒性の強いのが難点である。最近 Th-1 タイプの T-細胞を刺激する IL-12 の研究がエネルギーに進められ (28)、臨床試験も開始されているが、強い副作用が報告されておりこの克服が今後の課題である。

6. お わ り に

エイズの感染免疫病理はこれまでの感染症の中で、最も複雑怪奇な部類に属するであろう。HIV の分子生物学の目覚ましい発展に比べると、この分野での進展は遅々たるものがある。しかし、もつれた糸が次第にほどけていくように、問題は少

図6. オリゴマンノース被覆リポソームアジュバント
リポソームの表面をオリゴマンノース・DPPE 複合体で覆ったリポソームは細胞性免疫誘導のためのアジュバントとして使用できる。その中に例えば T-細胞エピトープとなる HIV ペプチド抗原を組み込んだワクチンは、強い HIV に対する細胞性免疫を誘導することが期待される。

しづつ解明に向かっていっているように見える。本稿で論じてきた細胞性免疫の役割もその一つであり、細胞性免疫の増強は予防ワクチンおよび免疫治療の両面に応用できる可能性がある。DNA ワクチン、筆者らが手がけたオリゴマンノースで被覆したリポソームアジュバントあるいは IL-12 などはこの面での新しい手段を提供している。また、免疫療法と最近開発されている種々の抗-エイズ剤を併用することで互いの欠点を補うことも考えられる。エイズを克服する鍵の一つは、我々の体に本来備わっている HIV に対する潜在的な抵抗性をいかにうまく引き出し利用するかということにあるのではないだろうか。

謝 辞

本稿で紹介した BLV の組み換えワクチニアウイルス接種実験は岩手大学農学部大島寛一教授、岡田幸助教授、理化学研究所井川洋二主任研究員との共同研究であり、また、リポソームアジュバントの研究は筆者が長崎大学熱帯医学研究所防疫部門（畑中正一京大ウイルス研究所長が教授を兼任）において畑中教授および東海大学水落次男教授らと行ったものである。これら 5 人の諸先生方に謝意を表するものである。なお、所属、当時のものを示した。

文 献

- 1) 杉本正信(1988) : エイズとの闘い, 東京化学同人。
- 2) Clerici, M., Shearer, G.M. (1993): A TH-1 → TH-2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection. *Immunol. Today* **14**, 107-111.
- 3) Shearer, G.M., Clerici, M. (1996): Protective immunity against HIV infection: has nature done the experiment for us? *Immunol. Today* **17**, 21-24.
- 4) Pantaleo, G., Menzo, S., Vaccarezza, M., Graziosi, C., Cohen, O.J., Dmarest, J.F., Montefiori, D., Orenstein, J.M., Fox, C., Schrager, L.K., Margolick, J.B., Buchbinder, S., Giorgi, J.V., Fauci, A. (1995): Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *New Eng. J. Med.* **332**, 209-216.
- 5) Cao, Y., Qin, L., Zhang, L., Safrit, J., Ho, D.D. (1995): Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *New Eng. J. Med.* **332**, 201-208.
- 6) Rinaldo, C., Huang, X.-L., Fan, Z., Ding, M., Eltz, L., Logar, A., Panicali, D., Mazzara, G., Liebmann, J., Cottrill, M., Gupta, P. (1995): High levels of anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) memory cytotoxic T-lymphocyte activity and low viral load are associated with lack of disease in HIV-1-infected long-term non-progressors. *J. Immunol.* **69**, 5838-5842.
- 7) Dalgleish, A.G. (1995): The immune response to HIV: potential for immunotherapy? *Immunol. Today* **16**, 356-358.
- 8) Fauci, A.S. (1993): Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implication for therapy. *Science* **262**, 1011-1018.
- 9) Wei, S., Ghosh, S.K., Taylor, M.E., Johnson, V.A., Imini, E.A., Deutsch, P., Lifson, J.D., Bonhoeffer, S., Nowak, M.A., Hahn, B.H., Saag, S.M., Shaw, G.M. (1995): Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* **373**, 117-122.
- 10) Ho, D.D., Neumann, A.U., Perlson, A.S., Chen, W., Leonard, J.M., Markowitz, M. (1995): Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* **373**, 123-126.
- 11) Borrow, P., Lewicki, H., Hahn, B.H., Shaw, G.M., Oldstone, M.B.A. (1994): Virus-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Immunol.* **68**, 6103-6110.
- 12) Heath, S.L., Tew, J.G., Tew, J.G., Szakal, A.K., Burton, G.F. (1995): Follicular dendritic cells and human immunodeficiency virus infectivity. *Nature* **377**, 740-744.
- 13) Wu, X., Okada, N., Iwamori, M., Okada, H. (1996): IgM natural antibody against an asialo-oligosaccharide, gangliotetraose (Gg4), sensitizes HIV-1 infected cells for cytotoxicity by homologous complement. *Internat. immunol.* **8**, 153-158.
- 14) Walker, C.M., Moody, D.J., Stites, D.P., Levy, J.A. (1986): CD8⁺ lymphocytes can control HIV infection in vitro by suppressing virus replication. *Science* **234**, 1536-1566.
- 15) Zinkernagel, R.M., Hengartner, H. (1994): T-cell-mediated immunopathology versus direct cytolysis by virus: implications for HIV and AIDS. *Immunol. Today* **15**, 262-268.
- 16) Clerici, M., Clark, E.A., Polacino, P., Axberg, I., Kuller, L., Casey, N.I., Morton, W.R., Shearer,

- G.M., Benveniste, R.E. (1994): T-cell proliferation to subinfectious SIV correlates with lack of infection after challenge of macaques. *AIDS* **8**, 1391-1395.
- 17) Ohishi, K., Suzuki, H., Yamamoto, T., Maruyama, T., Miki, K., Ikawa, Y., Numakunai, S., Okada, K., Ohshima, K., Sugimoto, M. (1991): Protective immunity against bovine leukaemia virus (BLV) induced in carrier sheep by inoculation with a vaccinia virus-BLV env recombinant: association with cell-mediated immunity. *J. Gen. Virol.* **72**, 1887-1892.
 - 18) Ohishi, K., Suzuki, H., Yasutomi, Y., Onuma, M., Okada, K., Numakunai, S., Ohshima, K., Ikawa, Y., Sugimoto, M. (1992): Augmentation of bovine leukemia virus (BLV)-specific lymphocyte proliferation responses in ruminants by inoculation with BLV env-recombinant vaccinia virus: their role in the suppression of BLV replication. *Microbiol. Immunol.* **36**, 1317-1323.
 - 19) Okada, K., Ikeyama, S., Ohishi, K., Suzuki, H., Sugimoto, M., Numakunai, S., Chiba, T., Murakami, K., Davis, W.C., Ohshima, K., Ikawa, Y. (1993): Involvement of CD8⁺ T cells in delayed-type hypersensitivity responses against bovine leukemia virus (BLV) induced in sheep vaccinated with recombinant vaccinia virus expressing BLV envelope glycoprotein. *Vet. Pathol.* **30**, 104-110.
 - 20) Sugimoto, M., Ohishi, K., Ikawa, Y. (1993): Cell-mediated immunity to BLV replication; analogous to HIV immunopathogenesis? *Immunol. Today* **14**, 190-191.
 - 21) Sugimoto, M., Yamanouchi, K. (1994): Characteristics of an attenuated vaccinia virus strain, LC16mO, and its recombinant virus vaccines. *Vaccine* **12**, 675-681.
 - 22) Boyer, J.D., Wang, B., Ugen, K.E., Srikantan, V., Gilbert, L., Kudchodkar, S., Javadian, A., Dang, K., Merva, M.M., Newman, M., Carrano, R.A., Coney, L., Weiner, D.B. (1995): induction of humoral and cellular immune responses to HIV-1 in cynomolgus macaques and chimpanzees by in vivo DNA inoculation. *Vaccines* 95, Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 99-104.
 - 23) Noguchi, Y., Noguchi, T., Sato, T., Yokoo, Y., Itoh, S., Yoshida, M., Yoshiki, T., Akiyoshi, K., Sunamoto, J., Nakayama, E., Shiku, H. (1991): Priming for in vitro and in vivo anti-human lymphotropic virus type 1 cellular immunity by virus-related protein reconstituted into liposome. *J. Immunol.* **146**, 3599-3603.
 - 24) Sugimoto, M., Ohishi, K., Fukasawa, M., Shikata, K., Kawai, H., Itakura, H., Hatanaka, M., Sakakibara, R., Ishiguro, M., Nakata, M., Mizuochi, T. (1995): Oligomannose-coated liposomes as an adjuvant for the induction of cell-mediated immunity. *FEBS Letters* **363**, 53-56.
 - 25) Sugimoto, M., Ohishi, K., Fukasawa, M., Shikata, K., Kawai, H., Itakura, H., Sakakibara, R., Ishiguro, M., Nakata, M., Mizuochi, T., Hatanaka, M. (1994): Strategy of AIDS vaccine with emphasis on cell-mediated immunity. Tenth International Conference of AIDS, 7-12, August.
 - 26) Ohishi, K., Kabeya, H., Amanuma, H., Onuma, M. (1996): Induction of bovine leukaemia virus Env-specific Th-1 type immunity in mice by vaccination with short synthesized peptide-liposome, Vaccine (in press).
 - 27) 杉本正信, 畑中正一 (1993): ペプチドワクチン細胞工学 **12**, 58-69.
 - 28) Clerici, M., Lucey, D.R., Berzofsky, J.A., Pinto, L.A., Wynn, T.A., Blatt, S.P., Dolan, M.J., Hendrix, C.W., Wolf, S.F., Shearer, G.M. (1993): Restoration of HIV-specific cell-mediated immune responses by interleukin-12 in vitro. *Science* **262**, 1721-1724.