

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：82603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04737

研究課題名(和文) HIV複製抑制因子の細胞性免疫増強作用に関する研究

研究課題名(英文) Analysis of the enhancing effect of HIV restriction factors on cellular immune responses

研究代表者

俣野 哲朗 (Matano, Tetsuro)

国立感染症研究所・エイズ研究センター・センター長

研究者番号：00270653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：子孫ウイルス産生だけでなく細胞性免疫に対する抗原提示という新たな視点を加えたウイルス複製サイクルの解明を目指し、HIV複製に抑制的に働く宿主因子APOBEC3Gに焦点を絞り、これら抑制因子とHIV蛋白質との相互作用がCTLに対する抗原提示に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。その結果、APOBEC3G発現細胞では、HIV Vifに連結されたエピトープを標的とするCTL反応が効率よく生じることを示す極めて斬新な結果を得た。本研究は、HIV抗原と相互作用する宿主APOBEC3GがCTL標的の抗原提示に関与するという新規概念を示すものとして重要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate the effect of interaction between viral antigens and host restriction factors such as APOBEC3G on the presentation of viral antigen-derived epitopes to cytotoxic T lymphocytes (CTLs). Our analysis revealed that APOBEC3G-positive cells expressing a CTL epitope linked to human immunodeficiency virus (HIV) Vif antigens are highly sensitive to killing by the epitope-specific CTLs. This novel finding indicates that the interaction between HIV Vif and host APOBEC3G may support HIV replication by suppressing the inhibitory effect of APOBEC3G but enhance sensitivity of HIV-infected cells to CTL killing.

研究分野：微生物学

キーワード：ウイルス 微生物 免疫学 細胞傷害性Tリンパ球 HLA 抗原提示

1. 研究開始当初の背景

ウイルスは、その複製過程において数々の宿主因子を利用する。ウイルス蛋白質と宿主因子の相互作用の理解は、子孫ウイルス産生機序の解明ならびにウイルス複製阻害剤の開発に結びついてきた。一方、感染細胞で産生されるウイルス蛋白質の一部は分解され、ペプチド断片エピトープが主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) クラス I 分子と結合して細胞表面に提示され、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の標的となることが知られている。したがって、感染細胞で産生されるウイルス蛋白質の動態は、子孫ウイルス産生効率だけでなく、CTL への抗原提示効率にも影響しうると考えられるが、後者への影響についての理解は十分に進んでいない。そこで本研究では、子孫ウイルス産生という視点だけでなく、新たに細胞性免疫への抗原提示という視点を加味してウイルス複製サイクルを捉え、その動態に影響するウイルス蛋白質・宿主因子間相互作用の理解を目指すこととした。

近年、ウイルス複製に關与する宿主因子の同定が進んできているが、その中にはウイルス複製に促進的に働くものだけでなく、抑制的に働くものもある。このような抑制因子として代表的なものに、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の研究で見出された APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide like 3G) がある。APOBEC3G は、HIV 粒子に取り込まれると HIV 複製を阻害する。これに対し、HIV は Vif 蛋白質を産生させることによって APOBEC3G の HIV 複製抑制作用から回避することが知られている。具体的には、APOBEC3G が Vif 蛋白質との相互作用によりプロテアソームを経て分解され、HIV 粒子への取り込みが妨げられる。このように HIV 複製においては、抑制因子と相互作用するウイルス蛋白質を産生し、その相互作用によって抑制因子を分解に導くことにより、抑制作用を回避する機序を有している。その際、抑制因子と相互作用する Vif も分解されることから、その分解産物由来ペプチドの提示が増強される可能性が考えられる。そこで本研究は、APOBEC3G を初めとする HIV 複製抑制因子に焦点を絞り、HIV 複製におけるこれら抑制因子と HIV 蛋白質の相互作用が CTL に対する抗原提示に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

子孫ウイルス産生だけでなく細胞性免疫に対する抗原提示という新たな視点を加えたウイルス複製サイクルの解明を目指し、HIV 複製に抑制的に働く宿主因子 APOBEC3G に焦点を絞り、これら抑制因子と HIV 蛋白質との相互作用が CTL に対する抗原提示に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

もともと APOBEC3G を産生するヒトリンパ球系細胞および APOBEC3G をノックダウンした細胞を用い、サル免疫不全ウイルス (SIV) エピトープを標的とする CTL 反応の解析を行った。さらに、もともと APOBEC3G を産生しない細胞と、その細胞に APOBEC3G 産生ベクターを導入したものをを用い、エピトープを標的とする CTL 反応の解析を行った。これらの実験は、ウイルスベクターにより抗原を強産生したものを標的細胞としていたが、改変 HIV 分子クローンを用いた解析を行った。

4. 研究成果

もともと APOBEC3G を産生するヒトリンパ球系細胞および APOBEC3G をノックダウンした細胞を用いた実験により、APOBEC3G 産生細胞では、HIV Vif に連結されたエピトープを標的とする CTL 反応が効率よく生じることを示す極めて斬新な結果を得た (図 1)。さらに、もともと APOBEC3G を産生しない細胞と、その細胞に APOBEC3G 産生ベクターを導入したものをを用いた実験により、HIV Vif に連結されたエピトープを標的とする CTL 反応が、APOBEC3G 産生により増強されることを示す結果を得た。さらに、HIV の context で抗原を産生した細胞を標的とした実験でも、Vif 由来抗原を標的とする CTL 反応が APOBEC3G により増強されることを示す結果を得た。本研究は、HIV 抗原と相互作用する宿主 APOBEC3G が CTL 標的の抗原提示に關与するという新規概念を示すものとして重要である。

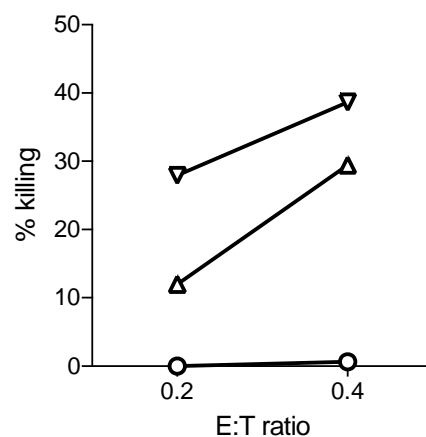


図 1. Vif 連結抗原産生細胞の CTL 感受性 Vif に連結されたエピトープを産生する細胞 (▲) Vif と関連しないエピトープを産生する細胞 (△) およびエピトープを産生しない細胞 (○) の CTL による障害感受性の比較。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計10件)

Nomura T, Yamamoto H, Ishii H, Akari H, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Broadening of virus-specific CD8⁺ T-cell responses is indicative of residual viral replication in aviremic SIV controllers. *PLoS Pathog* 11: e1005247, 2015. 査読有
Seki S, Matano T. Development of a Sendai virus vector-based AIDS vaccine inducing T cell responses. *Expert Rev Vaccines* 15: 119-127, 2016. 査読有

Iseda S, Takahashi N, Popliment H, Nomura T, Seki S, Nakane T, Nakamura M, Shi S, Ishii H, Furukawa S, Harada S, Naruse TK, Kimura A, Matano T, Yamamoto H. Biphasic CD8⁺ T-cell defense in simian immunodeficiency virus control by acute-phase passive neutralizing antibody immunization. *J Virol* 90: 6276-6290, 2016. 査読有

Ishii H, Matsuoka S, Nomura T, Nakamura M, Shiino T, Sato Y, Iwata-Yoshikawa N, Hasegawa H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Koyanagi Y, Naruse TK, Kimura A, Matano T. Association of lymph-node antigens with lower Gag-specific central-memory and higher Env-specific effector-memory CD8⁺ T-cell frequencies in a macaque AIDS model. *Sci Rep* 6: 30153, 2016. 査読有

Tsukamoto T, Yamamoto H, Okada S, Matano T. Recursion-based depletion of human immunodeficiency virus-specific naïve CD4⁺ T cells may facilitate persistent viral replication and chronic viraemia leading to acquired immunodeficiency syndrome. *Med Hypotheses* 9481-85, 2016. 査読有

Yamamoto H, Iseda S, Nakane T, Nomura T, Takahashi N, Seki S, Nakamura M, Ishii H, Matano T. Augmentation of anti-SIV activity in CD8⁺ cells by neutralizing but not non-neutralizing antibodies in the acute phase. *AIDS* 30: 2391-2394, 2016. 査読有
Yamamoto H, Matano T. Patterns of HIV/SIV prevention and control by passive antibody immunization. *Front Microbiol* 7: 1739, 2016. 査読有

Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Yamamoto H, Ishii H, Matsuoka S, Shiino T, Sato H, Mizuta K, Sakawaki H, Miura T, Naruse TK, Kimura A, Matano T. *In vivo* virulence of MHC-adapted AIDS virus serially-passaged through MHC-mismatched hosts. *PLoS Pathog* 13: e1006638, 2017. 査読有
Nii-Trebi NI, Brandful JAM, Ibe S, Sugiura

W, Barnor JS, Bampoe P, Yamaoka S, Matano T, Yoshimura K, Ishikawa K, Ampofo WK. Dynamic HIV-1 genetic recombination and genotypic drug resistance among treatment-experienced adults in northern Ghana. *J Med Microbiol* 66: 1663-1672, 2017. 査読有

Ono T, Fujita Y, Matano T, Takahashi S, Morio T, Kawana-Tachikawa A. Characterization of *in vitro* expanded virus-specific T cells toward adoptive immunotherapy against virus infection. *Jpn J Infect Dis* 71: 122-128, 2018. 査読有

〔学会発表〕(計16件)

Matano T. Antigen-specific CD8⁺ T-cell responses in rhesus macaque lymph nodes in the chronic phase of SIVmac239 infection. The 16th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/8/2015. 招待講演

Matano T. Lasting viral control by CD8⁺ T cells in a macaque AIDS model. 13th International Symposium on Molecular Basis of Viral Diseases, Tokyo, Japan, 11/20/2015. 招待講演

Nomura T, Yamamoto H, Matano T. Effects of IL-7 and IL-15 administration on SIV controllers. 第63回日本ウイルス学会学術集会、福岡、11/24/2015.

俣野哲朗. HIV ワクチン開発研究の進展状況. シンポジウム「世界三大感染症の克服を目指して」、第56回日本熱帯医学会大会、大阪、12/5/2015. 招待講演

Matano T. Virus-host T cell interaction in SIV infection. AIDS Panel Meeting, U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Bethesda, MD, USA, 1/14/2016. 招待講演

Nomura T, Yamamoto H, Terahara K, Seki S, Matano T. Analysis of proviral genome sequences in multiple cell subsets in SIV-infected rhesus macaques. The 34th annual symposium on non-human primate models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 10/12/2016.

Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Matano T. Multiple transmissions of SIV adapted to protective MHC alleles in rhesus macaques. The 34th annual symposium on non-human primate models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 10/12/2016.

Yamamoto H, Matano T. Sustained B-cell responses correlate with neutralizing antibody induction in SIVmac239 infection. The 34th annual symposium on non-human primate models for AIDS, New Orleans, LA, USA, 10/14/2016.

Matano T. Virus-host immune interaction in SIV infection. The 17th Kumamoto AIDS

Seminar, Kumamoto, Japan, 11/1/2016. 招待講演

俣野哲朗 . サルエイズモデルにおけるウイルス複製の長期制御メカニズム . シンポジウム : HIV reservoir と cure、第 30 回日本エイズ学会学術集会、鹿児島、11/24/2016 . 招待講演

Matano T. Virus-Host CD8⁺ T Cell Interaction in HIV/SIV Infection. XII Advanced Course on HIV Pathogenesis, School of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil, 4/5/2017. 招待講演

俣野哲朗 . HIV/SIV と宿主 T 細胞との相互作用 . 白馬シンポジウム、Special Lecture、仙台、7/14/2017 . 招待講演

Nomura T, Ishii H, Seki S, Yamamoto H, Terahara K, Miura T, Matano T. Analysis of wild-type and mutant epitope-specific CD8⁺ T cell responses in SIV controllers. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、10/25/2017 .

Matano T. Dynamics of wild-type and mutant epitope-specific CD8⁺ T-cell responses in SIV infection. The 18th Kumamoto AIDS Seminar, Kumamoto, Japan, 10/31/2017. 招待講演

Matano T. Development of vaccines using Sendai virus vectors. III International Conference on Vaccines Research and Development, Reston, VA, USA, 11/13/2017. 招待講演

Seki S, Nomura T, Nishizawa M, Ishii H, Miura T, Matano T. Analysis of in vivo replication capacity of MHC-I adapted SIV . 第 31 回日本エイズ学会学術集会、東京、11/24/2017 .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/arc/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

俣野 哲朗 (MATANO, Tetsuro)

国立感染症研究所・エイズ研究センター・
センター長

研究者番号 : 0 0 2 7 0 6 5 3