

令和元年6月25日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08843

研究課題名(和文) アジア発の抗HIV免疫情報同定及び国際HIVワクチン開発への応用

研究課題名(英文) Identification of anti-HIV immunity information from Asia, and its application to international HIV vaccine development.

研究代表者

森 正彦 (MORI, Masahiko)

長崎大学・熱帯医学研究所・客員研究員

研究者番号：50643988

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：南アフリカ人HIV感染者及びタイ人HIV感染者における、臨床経過に影響を及ぼす免疫担当細胞の相違を明らかにした。(1)前者ではHLA-C*16:01+KIR2DL3+の組み合わせ陽性者で、より悪化した臨床経過を(2)後者ではHLA-B*46:01+KIR2DL2+の組み合わせ陽性者で悪化、またHLA-C*12:03+KIR2DL2+の組み合わせ陽性者でより良好な臨床経過を確認した。

これらは今後、HLA-KIRの免疫を介した治療薬開発の際、感染地域毎で効果に差異が認められる・感染地域毎に合う薬剤開発が求められる事を示唆し、今後の治療薬開発の一助となると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：(1)これまで知られていた細胞傷害性T細胞を介した免疫システムだけでなく、ナチュラルキラー細胞を介した免疫システムでもHIV感染後臨床経過への影響を示唆する(2)ただし細胞傷害性T細胞におけるHLA-B*57のように、人種間・ウィルス型を越えウィルスを抑制するような共通したHLA-KIRの組み合わせは検出されなかった。

社会的意義：免疫システムを利用した薬剤開発においては、人種・地域毎でその効果に差が出る可能性があることを示唆した。

研究成果の概要(英文)：We identified the difference of immune cells effecting on HIV clinical outcomes between South African and Thai HIV patients. (1)Among South African population, patients with HLA-C*16:01+KIR2DL3+ had worse clinical outcome, and (2)among Thai population, patients with HLA-B*46:01+KIR2DL2+ had worse clinical outcome, and ones with HLA-C*12:03+KIR2DL2+ had better outcome.

These suggested the possibility of regional difference in efficacy of newly-developed medicine effecting through HLA-KIR pathways. These information would support the discovery and development of novel HIV medicines and treatment.

研究分野：免疫学

キーワード：HIV KIR HLA 南アフリカ タイ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年のゲノム解析より HIV 感染者の臨床経過を規定する最大の因子として、ヒト白血球抗原 (HLA) を介した抗 HIV 免疫が明らかとなった。HLA はウイルス抗原を細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocyte (CTL)) 及び NK 細胞ら免疫担当細胞へ提示し、抗 HIV 免疫が誘導される (図 1)。しかし HIV ワクチン開発が他の病原体に比べ

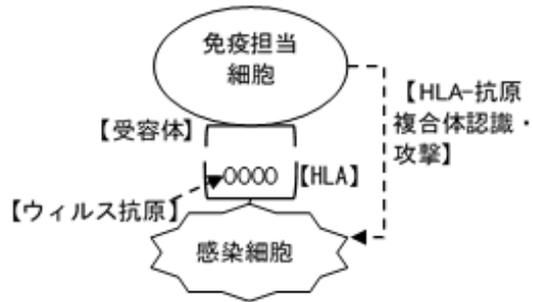


図 1. 免疫担当細胞による感染細胞の認識・攻撃

困難であるのは、ウイルス・宿主双方の多型に由来する。前者では本ウイルスが RNA ウィルスで他の病原体に比べ変異に富み、他方後者でも HLA が 6,000 種以上とヒト遺伝子で最も多型に富み、かつ人種間でその分布が異なる。更に HLA-ウイルス抗原複合体を認識する NK 細胞受容体 (KIR) にも多型・人種差が存在し、これら病原体・宿主双方の多型を鑑みたワクチン開発では、より効率の良い抗 HIV 免疫をもたらす、各感染拡大地域からのウイルス抗原-HLA-KIR 情報が不可欠である。しかしこれ迄その情報の殆どはサハラ砂漠以南のアフリカ及び欧米からで、アジア、特に東南アジアからの抗 HIV 免疫情報は乏しく、例えばアジア発の抗 HIV 免疫を誘導する HLA-ウイルス抗原の組み合わせは、全世界からの報告の僅か 6.7% で、本研究によりアジア発の抗 HIV 免疫情報を明らかとする。

2. 研究の目的

- ・抗 HIV 免疫を効果的に誘導する (1) ウィルス抗原 (2) ウィルス抗原を免疫担当細胞に提示し、抗 HIV 免疫を誘導するヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen (HLA)) (3) それらウイルス抗原-HLA 複合体を認識する NK 細胞受容体 (Killer Immunoglobulin-like receptor (KIR)) これら (1)-(3) の組合せを同定し、アジア発の有効な抗 HIV 免疫情報を同定・報告する。
- ・上述のアジア発抗 HIV 免疫情報を共同研究機関である英国 Oxford 大学及び南アフリカ共和国 Kimberley 病院の欧米・アフリカ系情報と共有・解析し、国際 HIV ワクチン開発研究の一翼を担う。

3. 研究の方法

- (1) アジア発の抗 HIV 免疫情報の特定: タイ国感染者ウイルス遺伝子・HLA・KIR・実験結果・臨床情報解析による、アジア発の抗 HIV 免疫の解明。
- (2) アジア-アフリカ-欧米間の抗 HIV 免疫情報比較による抗 HIV 免疫解明及びワクチン候補特定: 研究代表者のアジア発の抗 HIV 免疫情報と、英国・南ア国の欧米・アフリカ発の情報との比較による抗 HIV 免疫因子特定、予測モデル・患者検体を用いた実験によるワクチン候補の特定。

4. 研究成果

(1) 南アフリカ人 HIV 感染者 312 名での解析では、特に HLA-C*16:01+KIR2DL3+の組み合わせ陽性者で、より悪化した臨床経過を認めることを確認した：

(図 2) HLA-C*16:01+KIR2DL3+の組み合わせ陽性者は、HLA-C*16:01+KIR2DL3-の組み合わせ陽性者に比べ、感染時のウィルス量がより多く、逆に CD4 陽性 T 細胞数が少なかった。

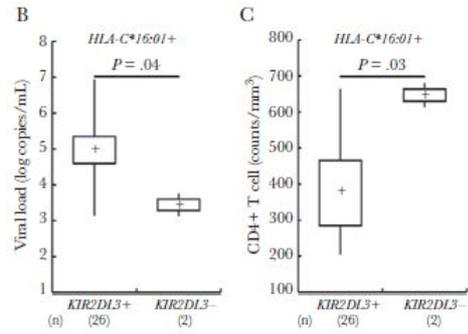


図 2.HLA-KIR 組み合わせとウィルス量・CD4 陽性 T 細胞数

(図 3) HLA-C*16:01+KIR2DL3+陽性者では、これらの HLA-KIR 組合せ陰性者に比べ、より早い CD4 陽性 T 細胞の減少及び抗 HIV 治療導入が確認された。

HLA-C*16:01 は特にアフリカ系に多く認められる HLA 型であり (8%-17%、我々の母集団では 9%。アジア系では陽性者はほぼ 0%、欧米系 5%-10%)。これは HIV 感染後の臨床経過に、人種特有の免疫能が存在することを示唆する結果であった。

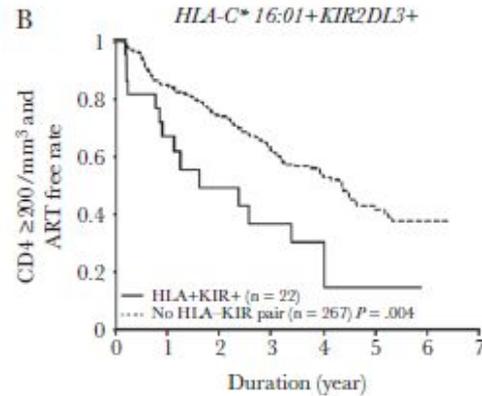


図 3.HLA-KIR 組み合わせと感染後 CD4 陽性細胞数低下及び抗 HIV 薬治療開始

(2) 他方タイ人 HIV 感染者 209 名の解析では 3 つの HLA-KIR 組合せ (HLA-C*01:02+KIR2DL2+、HLA-B*46:01+KIR2DL2+、HLA-C*12:02+KIR2DL3+) で感染者ウィルス量に有意な増加、2 つの HLA-KIR 組合せ (HLA-C*12:03+KIR2DL2+、HLA-C*12:03+KIR2DS2+) で有意なウィルス量減少が認められた (表 1)。

表 1.KIR 有無とウィルス量

	Viral Load (Median (IQR) log ₁₀ Copies/mL (Number))		P
	KIR+	KIR-	
KIR2DL2			
HLA-C*01:02+	5.0 (4.4-5.4) (30)	4.6 (4.1-4.9) (44)	0.02
HLA-C*12:03+	4.3 (4.3-4.8) (6)	5.6 (4.7-5.6) (9)	0.01
HLA-B*46:01+	5.0 (4.5-5.4) (23)	4.6 (4.0-4.9) (38)	0.02
KIR2DL3			
HLA-C*12:02+	5.0 (4.6-5.6) (14)	3.8 (3.6-4.0) (2)	0.03
KIR2DS2			
HLA-C*12:03+	4.3 (4.3-4.8) (6)	5.6 (4.7-5.6) (9)	0.01

またこれらのうち

HLA-B*46:01+KIR2DL2+の組み合わせ陽性者では感染後 10 年に渡る長期的臨床経過解析において、組合せ陰性者に比べ、より早い死亡率が認められた (図 4)。

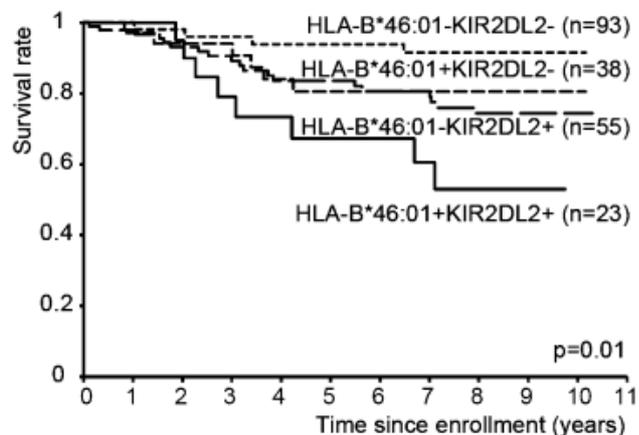


図 4.HLA-KIR 組み合わせと感染後生存率

両研究を踏まえ

既知の細胞傷害性T細胞(CTL細胞)を介した免疫系統だけでなく、ナチュラルキラー細胞(NK細胞)を介した免疫系統でも、HIV感染後の臨床経過への影響を及ぼしている事を示唆した。

ただしCTL細胞におけるHLA-B*57のように、人種間・ウィルス型を越えウィルスを抑制するようなHLA-KIRの組み合わせは検出されなかった。

同時にこれはHLA-KIRを介したNK細胞による免疫系統では、HIV感染拡大地域毎で臨床経過に影響を及ぼす組み合わせが異なることが示唆された。

これらの結果・考察は今後、HLA-KIRを介したワクチン開発の際、
感染拡大地域毎で効果に差異が認められる可能性が有る
感染拡大地域毎に合うワクチン開発が求められる
これらを示唆し、今後の薬剤・ワクチン開発の一助となることが期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Impact of HLA Allele-KIR Pairs on HIV Clinical Outcome in South Africa.

Mori M, Leitman E, Walker B, Ndung'u T, Carrington M, Goulder P.

J Infect Dis. 2019 ;219(9):1456-1463. doi: 10.1093/infdis/jiy692. 査読有り

Impact of HLA Allele-KIR Pairs on Disease Outcome in HIV-Infected Thai Population.

Mori M, Wichukchinda N, Miyahara R, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Miura T,

Yasunami M, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P.

JAIDS. 2018 ;78(3):356-361. doi: 10.1097/QAI.0000000000001676. 査読有り

6 . 研究組織

研究協力者氏名：有吉 紅也

ローマ字氏名：(ARIYOSHI, Koya)

研究協力者氏名：安波 道郎

ローマ字氏名：(YASUNAMI, Michio)

研究協力者氏名：ゴールダー フィリップ

ローマ字氏名：(GOULDER, Philip)

研究協力者氏名：スリワンタナ ブサラワン

ローマ字氏名：(SRIWANTHANA, Busarawan)

研究協力者氏名：ヨーステ ピーター

ローマ字氏名：(JOOSTE, Pieter)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。