

2008年11月、厚生労働省のエイズ動向委員会は、日本でのHIV感染者数が、統計を取り始めた1985年以降の累計で1万人を突破したと発表しました。海外だけでなく国内でも広まり続けるHIVに対しては、まだ有効なワクチンが開発されていません。今回は、その開発状況についてのニュースを読んでみましょう。

**NEWS nature news**

語数：567 words 分野：疫学

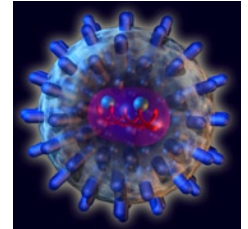
Published online 5 November 2008 | Nature | doi:10.1038/news.2008.1208

**HIV vaccine failure explained?**

**Failed vaccine makes immune cells easier to infect in culture.**

<http://www.nature.com/news/2008/081105/full/news.2008.1208.html>

Erika Check Hayden



HIVの図

NEWS.COM

1. Researchers have suggested that an experimental vaccine against AIDS might have failed **in part because** it made some people's immune cells more **vulnerable to** HIV infection.
2. The team, led by Eric Kremer of the University of Montpellier in France, examined why people participating in the **STEP vaccine trial** who had previously been exposed to a **cold virus, adenovirus 5**, seemed more likely to become infected with HIV-1 than those who hadn't been exposed to the virus. The trial was halted last September.
3. Because the STEP vaccine's **backbone** was made from a **modified version** of adenovirus 5, some researchers had speculated that it might be recognized by pre-existing **antibodies** in people who had previously been infected with this virus and eliminated from the body before an immune response to HIV-1 could develop.
4. But Kremer and his colleagues found that when antibodies to adenovirus 5 were combined with the vaccine backbone in a culture dish, they triggered a pathway that causes the activation of certain immune cells called **T cells**, which are targeted by HIV in their active state. In cell culture, T cells **succumbed to** HIV-1 infection three times more quickly than did those in a mixture that lacked adenovirus 5 antibodies, the researchers report. Their results, they suggest, show how injecting an adenovirus-5-based vaccine into people with adenovirus 5 antibodies could have created a "**chronic permissive environment** for HIV-1 infection".
5. The findings, explains Warner Greene, the director of the Gladstone Institute of Virology and Immunology in San Francisco, who was not involved in the work, suggest that HIV-1 "encounters a **singularly target-rich environment** favouring successful HIV transmission" in people who have previous exposure to adenovirus 5.
6. **It ain't necessarily so** But many researchers are yet to be convinced that the new work explains what went wrong in the original trial. All of the group's experiments were done in culture dishes, and did not use cells or antibodies taken from individuals who were actually involved in the STEP trial.
7. "I think that it outlines a very interesting hypothesis that might explain some of the STEP data," says Larry Corey, leader of the HIV Vaccine Trials Network, which conducted the STEP trial. But he cautions, "One should recognize that the data presented are still largely **in vitro** and that further experiments to define whether this occurred among vaccinees in STEP need to be done."
8. In addition, as immunologist Nina Bhardwaj of New York University points out, the real-life relevance of a threefold increase in infection rates is uncertain. "I'm not sure what that means **in vivo**, and I wonder if it's a really huge difference," she says.
9. Jonathan Yewdell of the US National Institute of Allergy and Infectious Diseases in Bethesda, Maryland, says he is "**dubious** that this mechanism plays an important role in the HIV trial findings," because the events that it suggests make cells more vulnerable to HIV are probably "**too transient** to account for infections occurring weeks after vaccination".
10. "They're building on a series of reasonable hypotheses, but there are lots of alternative ways this could be happening," says Jeffrey Ravetch of the Rockefeller University in New York.
11. But the study is nonetheless a valuable attempt to try **to make sense of** the STEP trial results, Ravetch believes. "It's a very important **exercise**," he adds. "You have to try to understand what went wrong so you can design the next [vaccine] with that information in mind."

**Topics** HIV 感染とは？

HIV (Human Immunodeficiency Virus ; ヒト免疫不全ウイルス) は、ヒトの免疫細胞に感染して免疫機能を破壊するレトロウイルス (RNA を遺伝物質とするウイルス)。HIV-1 と HIV-2 の 2 種類あるが、世界的に広がっているのは HIV-1 である。HIV は、1983 年にパスツール研究所 (フランス) のリュック・モンタニエらによって、1984 年に米国立衛生研究所のロバート・ギャロらによって別々のウイルスとして発見され、後に同じものであることが明らかになった (モンタニエはこの業績により、2008 年のノーベル医学生理学賞を受賞)。HIV の主な標的細胞は、CD4 というマーカータンパク質を発現している T 細胞 (CD4 陽性 T 細胞) とよばれる免疫細胞である。HIV は CD4 に結合し、さらに CXCR4 という補助受容体に結合して、ウイルス膜と細胞膜を融合させ、標的細胞内に RNA (HIV のタンパク質をコードしている) を挿入する。ウイルス RNA は宿主細胞内部で、逆転写酵素の働きによって DNA を合成し、最終的には宿主の DNA に入り込んで安定化する。その後、宿主細胞の

もつ転写・翻訳機構により、ウイルス RNA とウイルスタンパク質が産生される。これらは、宿主細胞内で再構築され、ウイルス粒子として、細胞膜から外へ出て行く。こうして宿主細胞内でウイルスが増加し、放出され、次々と標的細胞を襲っていく。その結果、CD4 陽性 T 細胞が減少し、さまざまな日和見感染症 (免疫応答が正常に機能している場合には感染しない) を引き起こす。こうした症状をもつ疾病を AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome ; 後天性免疫不全症候群) という。ウイルス感染の予防にはワクチンが最も効果的な手段であるが、世界各地で研究されているにもかかわらず、HIV ウイルスに有効なワクチンは、いまだ開発されていない。



HIV に感染した T 細胞の表面の電子顕微鏡図。

**Science key words**

リード **immune cell(s):** 免疫細胞

免疫応答を担う細胞のこと。主体は白血球で、リンパ球、顆粒球、単球に分類される。さらに、リンパ球は、NK 細胞、T 細胞、B 細胞に、顆粒球は、好中球、好酸球、好塩基球に、また単球は、樹状細胞、マクロファージに分けられる。免疫応答は、これらの細胞が調和して機能することにより正常に働く。

- STEP vaccine trial:** STEP ワクチントライアル  
メルク社が開発した、アデノウイルス 5 型のみ複製型ウイルスに HIV-1 の 3 つの遺伝子を組み込んだワクチン (STEP HIV ワクチン) の、フィールド臨床試験のこと。2004 年 12 月から、南北米、カリブ海沿岸、オーストラリアで、HIV に感染するリスクが高いと考えられる約 3000 人を対象に行われた。その結果、ワクチンの効果が認められなかったばかりでなく、アデノウイルス 5 型に感染したことがあるグループでは HIV 感染率が高くなった。このため、2007 年 9 月にトライアルの即時中止が決定した。
- cold virus:** 風邪ウイルス  
発熱・鼻水・のどの痛み・咳など、いわゆる「風邪」の症状を引き起こすウイルス。200 種類以上が知られているが、代表的なものは、ライノウイルス、コロナウイルス、レオウイルス、アデノウイルス、EB ウイルス、RS ウイルス、エンテロウイルス、エコーウイルスなど。このように種類が多いため、風邪はワクチンによる予防はむずかしく、対症療法で治療する。
- adenovirus 5:** アデノウイルス 5 型  
アデノウイルスは、正 20 面体構造の DNA ウイルス。51 種類の血清型が知られている。いわゆる「風邪」の原因ウイルスの 1 つであり、

咽頭炎、扁桃炎、肺炎、流行性角結膜炎、胃腸炎、出血性膀胱炎、肝炎、肺炎、脳炎まで、さまざまな症状を引き起こす。アデノウイルス 5 型は、主に高熱を伴う咽頭炎、扁桃炎を引き起こす。また、遺伝子治療や遺伝子組み換えなどの遺伝子操作の際には、アデノウイルスの DNA を改変して病原性をなくしたものが、遺伝導入の道具として利用されている。

- antibodies:** 抗体  
B 細胞によって産生される、異物に特異的に反応するタンパク質。細菌などの異物が体内に侵入すると、まずマクロファージなどにより取り除かれるが、その際、異物の情報がヘルパー T 細胞 (下記参照) に伝えられる。ヘルパー T 細胞は、受け取った情報を元に、細胞傷害性 T 細胞 (下記参照) や B 細胞に異物除去の指令を出す。この指令を受けると、B 細胞は、侵入してきた異物に特異的に結合する抗体を産生する (B 細胞は、細胞ごとに産生できる抗体の種類が決まっている)。抗体が結合した異物は、死滅したり毒素が中和したりする。また、対象異物が消滅しても、B 細胞の一部が記憶していて、再侵入の際に、速やかに適合抗体を産生できるようになっている。予防接種は、この仕組みを利用したものである。
- T cell(s):** T 細胞  
リンパ球の一種である T 細胞は、さらに、ヘルパー T 細胞 (マクロファージから異物情報を受け取り、他の免疫細胞に攻撃の指令を出す)、細胞傷害性 T 細胞 (キラー T 細胞ともいう。ヘルパー T 細胞から攻撃指令を受け取り、直接異物を殺傷する)、制御性 T 細胞 (レギュラトリ T 細胞ともいう。ほかの T 細胞の増殖を抑制し、自己免疫の制御などを行う) などに分けられる。このうちヘルパー T 細胞は、表面に CD4 を発現しており、HIV の標的となる。

**Words and phrases**

リード **in culture:** 「培養系で」「培養実験で」

- in part because ~:** 「理由の 1 つは～」
- vulnerable to ~:** (～に) 「弱い」「なりやすい」
- backbone:** 「基本骨格」
- modified version:** 「改変された」
- succumbed to ~:** 「～のために死ぬ」
- chronic permissive environment:** 「長期的許容環境」
- singularly:** 「著しく」「非常に」

- in vitro:** 生体の一部分 (物質や組織) が生体外 (主に試験管の中) に抽出・遊離されている状態。
- in vivo:** 「生体内で」  
生体の一部分が生体内に置かれた状態。
- dubious:** 「疑わしいと思う」
- transient:** 「一時的な」「一過性の」
- to make sense of ~:** 「～の意味を理解する」
- exercise:** (特定の目的をもった) 「行為」「仕事」  
exercise は一般に、知力や体力を使うことを意味している。

Published online 5 November 2008 | Nature | doi:10.1038/news.2008.1208

## HIV-1 ワクチンが失敗した原因はこれだったのか？

昨年臨床試験が中止された HIV ワクチンは免疫細胞を HIV に感染しやすくすることが、培養細胞を使った実験により示された。

<http://www.nature.com/news/2008/081105/full/news.2008.1208.html>  
エリカ・チェック・ヘイデン



HIV を発見したリュック・モンタニエ氏。

1. 実験段階にあったエイズワクチンが失敗に終わったのは、このワクチンにより、一部の被験者の免疫細胞が HIV に感染しやすくなってしまったことが一因であるとする見解が提出されている。
  2. 今回、モンペリエ大学（フランス）の Eric Kremer が率いる研究チームは、STEP ワクチン臨床試験において、風邪のウイルスであるアデノウイルス 5 型に感染したことがある参加者は、同ウイルスに感染したことの無い参加者よりも HIV-1 に感染しやすと思われる結果が出た原因を探った。ちなみに、STEP ワクチン臨床試験は、昨年 9 月に打ち切られている。
  3. STEP ワクチンの基本骨格は、アデノウイルス 5 型を改変したものから作られている。そのため、一部の研究者からは、アデノウイルス 5 型に感染したことがある人の体内にこのワクチンが入ると、そこにある抗体によって認識されて体内から除去されてしまうため、HIV-1 に対する免疫応答が働かないのではないか、と提案していた。
  4. けれども Kremer らは、抗アデノウイルス 5 型抗体とワクチンの基本骨格を培養皿の中で混合すると、T 細胞を活性化させる経路が誘導されることを見いだした。T 細胞は免疫細胞の一種であり、活性化した T 細胞は HIV の標的となる。こうした培養 T 細胞が HIV-1 感染により死滅する速度は、抗アデノウイルス 5 型抗体を含まない混合物中で培養 T 細胞が死滅する速度の 3 倍も速かった。この結果をみた Kremer らは、抗アデノウイルス 5 型抗体をもつ人にアデノウイルス 5 型を改変したワクチンを注射することにより、HIV-1 感染を「慢性的に許容する環境」が作り出されてしまったのではないかと示唆している。
  5. グラッドストーンウイルス学免疫学研究所（米国サンフランシスコ）の Warner Greene 所長は、この発見から、アデノウイルス 5 型に感染したことがある人の体内は、「HIV-1 の標的が非常に多く存在している、HIV 感染に有利な環境」になっていることがわかる、と説明する（Greene は Kremer らの研究には関与していない）。
- 断定はできない**
6. しかし、多くの研究者は、今回の研究により STEP ワクチン臨床試験が失敗に終わった理由が解明されたとは考えていない。Kremer らの実験はすべて培養細胞を使って行われており、実際に STEP ワクチン臨床試験に実際に参加した人々から採取された細胞や抗体は使われていないからである。
  7. STEP ワクチンの臨床試験を実施した HIV ワクチンネットワークのリーダーである Larry Corey は、「この研究は、STEP 臨床試験のデータの一部を説明できそうな、非常に興味深い仮説の概要を示していると思います」という反面、「今回の研究データのほとんどは *in vitro* での実験から得られたものであり、STEP 臨床試験でワクチン接種を受けた人々にも同じことが起きていたのかどうかを解明するために、さらなる実験を行う必要があります」とも警告する。
  8. また、ニューヨーク大学（米国）に所属する免疫学者の Nina Bhardwaj は、実験での感染率が 3 倍になったという結果が、現実の感染にどこまで当てはまるのかは不明である、と指摘する。「今回の結果が *in vitro* でどのような意味をもつのか、私にはよくわかりません。それが本当に大きな差なのかという点も疑問です」。
  9. 国立アレルギー感染病研究所（米国メリーランド州ベセズダ）の Jonathan Yewdell は、Kremer らが提案する機序により細胞が HIV に感染しやすくなるとしても、それはおそらく「一過性のものにすぎず、ワクチン接種から数週間もたってからの感染を説明することはできない」ため、「今回の臨床試験の結果に対して重要な意味をもつとは考えにくい」という。
  10. ロックフェラー大学（米国ニューヨーク州）の Jeffrey Ravetch は、「Kremer らは合理的な仮説を積み重ねてこの結果を説明していますが、同様の結果に至る道筋は、ほかにいくらかでも考えられるのです」と話す。
  11. それでも Ravetch は、今回の研究は、STEP 臨床試験の結果の意味を理解しようとする貴重な試みであると考えている。「これは非常に重要な試みです。次の（ワクチン）設計の参考とするために、今回の失敗の原因を明らかにしていく必要があるのです」。