

4. HIV の病原性とエイズ弱毒生ワクチン開発

—サルを用いたモデル—

速水 正憲, 堀内 励生

京都大学ウイルス研究所 霊長類モデル研究領域

HIV のワクチン開発研究は最新のウイルス学・免疫学の基礎知見に基づいて、様々な創意工夫により取り組まれている。ただし有効なものの実用化には悲観的な空気が強い。その開発の困難さの理由の一つとして HIV が感染する実験動物の欠如が挙げられる。当研究室では SIV をベースにして HIV-1 遺伝子をもちサルに感染するキメラウイルス (SHIV) を作成してきた。その中にサルには全く病原性を示さず感染防御免疫を付与する弱毒性のものがあった。現在、それを出発材料としてヒトに応用可能な弱毒生ワクチンの開発を行っている。そもそもウイルスのワクチンでは麻疹・ポリオ等で弱毒生ワクチンが最も有効であることが示されてきた。しかし、HIV については弱毒ウイルスが存在しうるものなのかは不明であり、例え存在したとしても強毒化の可能性から危険視されて、その開発研究が無視されている。果たして HIV で弱毒生ワクチンが可能なのかどうかを当研究室におけるサルを用いた SHIV の病原性に関する研究の紹介とともに HIV/SIV の起源・進化から弱毒 HIV の可能性を推論してみたい。弱毒・強毒性を問い、弱毒ウイルスを手に入れることは単にワクチン開発といった応用研究ではなく、「なぜ HIV がエイズを起こすのか」といった根本命題に迫る基礎研究そのものと言えよう。

はじめに

エイズワクチンの開発は従来型のワクチンにとどまらず、最新のウイルス学、免疫学の基礎的知見に基づいて様々な創意工夫による方策が試みられている。この百花撩乱の有様は成功すればエイズのみならず、従来のワクチンが抱える諸問題やこれから出現するウイルスへの対応等を一挙に解決するワクチン革命とも言いかねない勢いといえよう。既にフェーズ3の段階まで行ったものがあるのは確かだが、それらの実際の効果を疑問視する声も少なくなく、依然として悲観論がくすぶっている。

それら第3世代、第4世代のワクチン開発のさなかにあつて、もっとも古典的なタイプでありながら、実績を挙げてきた「弱毒生ワクチン」はエイズワクチン開発の世界からは忘れ去られている存在である。一旦は弱毒生ワクチン

が話題を呼びながら、その後無視されてその開発研究を異端視する風潮が生じた経緯と、そして本当に弱毒生ワクチンの可能性がなく抹殺しておいてよいものかを論じてみたい。

弱毒生ワクチンの開発といった応用研究は即、ウイルスの強毒・弱毒性を問う基礎研究そのものと言える。「HIV がなぜエイズを起こすのか」といった根本命題の解決なしに真のワクチン開発はないものと考えられる。この命題を逆に言い換えれば「弱毒 HIV は存在しうるのか」とも言えよう。

1. HIV ワクチン開発の困難さ

その理由として以下のことが挙げられる。

1) 感染防御抗原の絞り込みの難しさ。

Env, Gag, Tat, Nef 等が挙げられ、かつての Env から現在は Gag へのシフトもしくはその併用が主流となっている。

2) ウイルスの激しい変異による抗原性の変化に対応できない。

これに対しては変異の少ない領域の採用、地域流行株の選択、ワクチン抗原のミックス等が対応策とし

連絡先

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53
TEL: 81-75-751-3982
FAX: 81-75-761-9335
E-mail: mhayami@virus.kyoto-u.ac.jp

表1 エイズの弱毒生ワクチン開発は可能か—サルから学ぶ—

1. 感染する実験動物の欠如の克服 サルに感染する HIV の作成 SIV をベースにした HIV キメラウイルス (SHIV)
2. 弱毒 SHIV を用いた生ワクチンの開発 1. 弱毒 SHIV の確保 2. 遺伝子欠損 SHIV の有効性 (弱毒 SHIV の更なる弱毒化) 3. 弱毒 SHIV を用いた半生ワクチンの開発 (更なる弱毒化)
3. HIV の起源・進化からみた弱毒生ワクチンの可能性 1. 将来, HIV は非病原性化 (ヒトの HIV への自然宿主化) →先取りした人工的な弱毒生ワクチン作成の可能性 2. ブロードな免疫原性を持つワクチン作成の可能性 (生ワクチンに限らず) 予測される将来のウイルス, 予測される過去の先祖ウイルスの利用

て考えられている。

- 3) 有効なウイルス中和抗体, 特に CTL 誘導の困難さ。種々のアジュバントやベクターの開発・利用が試みられている。
- 4) HIV が感染する動物実験がサルを含め欠如。すなわちワクチンの有効性の評価はヒトのみで可能である。当研究室では HIV-1 遺伝子を持ち, サルに感染するウイルス (SHIV) の作成に SIV を用いて後述のように成功している。

2. 弱毒生ワクチンの特性

ウイルスワクチンの歴史において, 麻疹やポリオでみられたように, 不活化ワクチンから弱毒生ワクチンと移り, 生ワクチンが最も有効であることが実証されている。その有効性の根拠は自然感染と同様な感染増殖による防御免疫を付与することができるからである。即ち

- 1) ウイルス粒子として全てのウイルス構造蛋白を抗原として提示することができ,
- 2) それらの抗原蛋白が感染細胞膜から MHC と共に提示され, 液性免疫のみならず細胞性免疫の誘導も行うからであり,
- 3) さらに獲得免疫のみならず非特異的免疫や自然免疫も動員されて,
- 4) 防御免疫が長期持続することが知られている。

弱毒生ワクチンのデメリットとしては, 例え弱毒生ワクチンが得られようとも復帰変異による強毒化が考えられる。

3. HIV 弱毒生ワクチン開発の問題点

- 1) 弱毒 HIV が存在するのか。
これは弱毒生ワクチンを考える上での大前提であるが, 必ずしも自然界に存在している必要性はなく, 人工的に作成しうるかどうかに関わる。
- 2) HIV の弱毒性の確認をどうするのか。

HIV が感染し発症する実験動物がない状況では, 弱毒性の確認はヒトへの接種のみに頼らざるを得ない。

- 3) 例え弱毒 HIV を得たとしても, 激しい変異による強毒化の恐れはないか。
- 4) 強毒 (病原性) 規定遺伝子の同定が可能か。
これを含めて, 以上の4項目についていずれも HIV が感染・発症する実験動物がないことからエイズ生ワクチン開発は不可能と言わざるを得ないであろう。

4. エイズ弱毒生ワクチン開発の機運と否定

このようにエイズ弱毒生ワクチン開発については否定的な要素が多かったが, かつて一時的に開発の機運が盛り上がったことがある。それは唯一の動物モデルであった SIV とサルの系で nef と vpr が発症に関連することが示され (Desrosier, 1991)³⁾, nef を含む種々の遺伝子欠損 SIV のワクチン効果が極めて強いことが示されたことである。さらにオーストラリアの長期未発症者からの HIV 分離株 (1996)⁴⁾の利用が計られた。この分離株のキャリアーは疫学調査により全て未発症者であることから, 弱毒性と判断されて, nef に異常があることが確認されていた。

しかしこの機運もその後, それらの遺伝子欠損 SIV が新生仔ザルと長期感染ザルにエイズを発症させたことが示され (Ruprecht, 1995)⁵⁾そのウイルスの nef が復帰していたことが明らかにされた。また弱毒株と思われてワクチン候補株とされていた HIV-1 に感染していたオーストラリアの長期未発症者からエイズを発症した者が出てしまったことから (New Engl. J. Med 1999)⁶⁾, 一挙に弱毒生ワクチン開発の機運は消えた。

元来, 弱毒生ワクチンはウイルスの病原性と免疫誘導能とが分離できることが不可欠であるが, 現在 HIV の増殖力 (すなわち免疫誘導能) と病原性とは不可分とされており, HIV の弱毒生ワクチンは危険視されて, その研究がタブー化してい

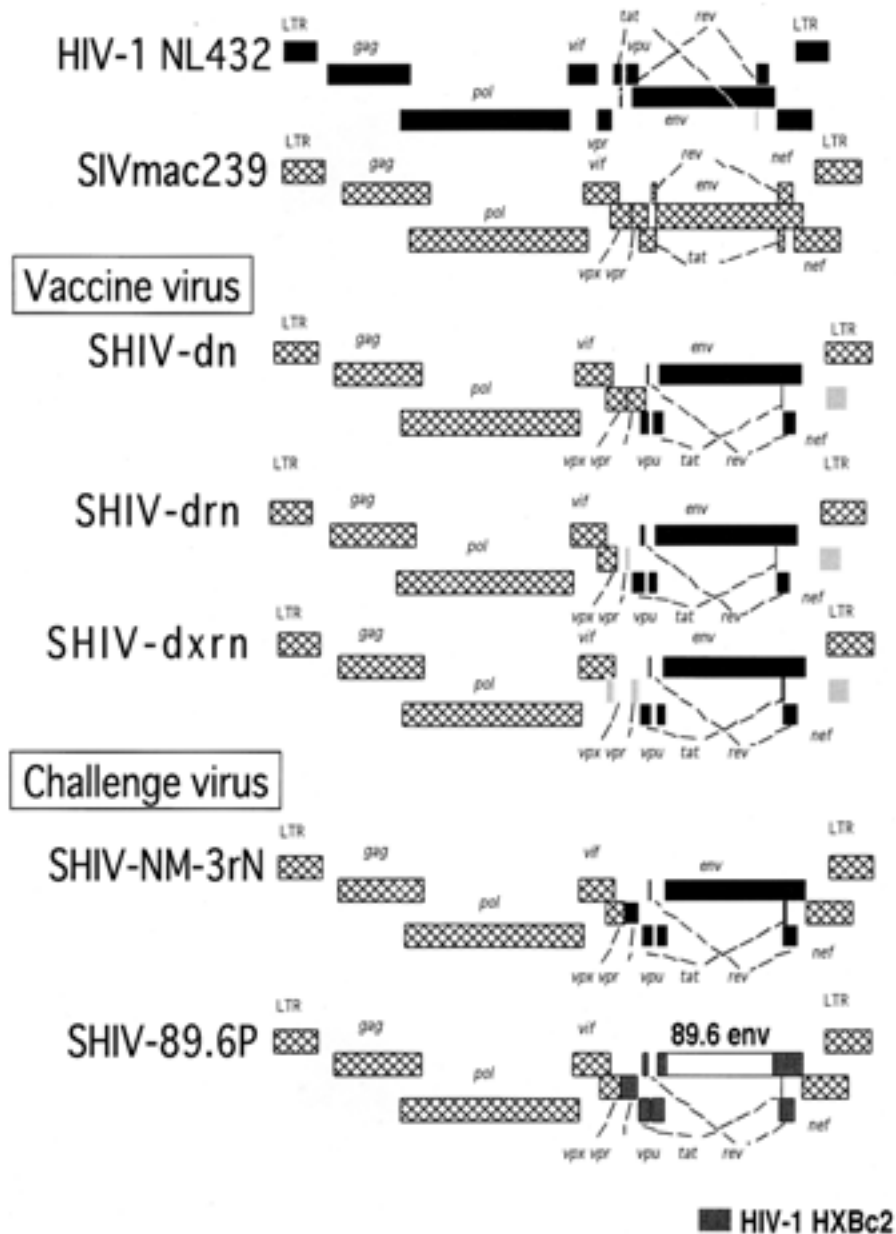


図1 用いたワクチン候補株と攻撃接種用ウイルス株

るのが現在の状況と言える。

5. 「エイズの弱毒生ワクチン開発は可能か —サルから学ぶ—」

このような悲観的状况下で敢えて当研究室では弱毒生ワクチン開発に挑戦している。その方策を表1にまとめた。すなわち HIV が感染する実験動物の欠如に対しては SIV をベースにしたサルに感染する HIV の作成で克服し、それを用いることにより弱毒性の確認、さらにその安全性の確保の試みを行っている^{1,2)}。今迄にサルでみる限り安全性の確保された有効な弱毒生ワクチンを獲得できたと考えられる。しかしヒトへの応用にあたっては越えがたい溝が存在してい

る。本稿ではヒトにおいても弱毒 HIV が理論的にありうることを HIV/SIV の起源・進化からも論じてみたい。

6. HIV-1 env を持ちサルに感染するが 非病原性の SHIV の確保

サルに感染し発症する HIV-1 の作成を目指し、HIV-1 NL432 の env を含む 3' 半分の遺伝子をもつ SIV キメラウイルス (SHIV) を作成した。そのうち図1で示した SHIV-NM-3rN はサルに感染増殖するが、エイズを発症せず、以下の理由から非病原性の弱毒株と結論づけた。即ち

- 1) 今迄に接種された10数頭のサルのうち、感染3年以上経っても臨床症状・病理組織学的に異常が認めら

表2 遺伝子欠損 SHIV の抗 HIV-1 弱毒生ワクチンとしての可能性

1. HIV-1 Env に対する免疫（ウイルス中和抗体や CTL）を効率よく誘導.
2. Gag は交差反応性が強く, SIVGag に対する免疫は種々の HIV-1 Gag に有効.
3. 親株の SHIV-3 rN は非病原性であり, nef 等を欠失させたものはさらに弱毒化.
4. 弱毒 HIV-1 と異なり, サルを用いて有効性や安全性の評価が可能.
5. SHIV はヒト PBMC でもサル PBMC と同様に増殖することから, サルと同様な効果をヒトでも期待可能.

表3 Summarized relation among virus-replication, immunity and protection

Vaccine	Monkey	Virus-replication	Neutralizing antibody	CTL		NK	Protection
				Env	Gag		
SHIV-dn	MM133	+	+	++	-	++	Complete
	135	+	-	-	-	-	Complete
	136	+	+	+	+	+	Complete
	138	+	-	-	-	+	Complete
SHIV-drn	MM81	+	++	-	-	++	Partial
	85	+	-	+	++	-	Partial
	86	+	-	+	-	++	Partial
	87	+	-	++	-	+	Partial
SHIV-dxrn	MM88	-	+	+	++	+	Partial
	101	-	-	-	-	++	Partial
	102	-	-	-	-	+	Partial
	103	-	+	-	+	++	Partial

1. ウイルス中和抗体と CTL が検出されない場合も防御
→NK, NKT とした非特異的免疫（自然免疫）が防御に動員
2. ワクチン dn, drn は一過性でその後の増殖は認められない。
dxrn が増殖した証拠は得られなかったにも関わらず中和抗体や CTL が誘導されて防御に働いた。
→病原性と免疫誘導は不可分ではない。

れたサルはいない。

- 2) 新生仔ザルで感染2年以上経っても発症しない。
- 3) SIV に最も感受性があるとされているブタオザルでも発症しない。
- 4) 5代にわたるアカゲザル個体継代を行ったが強毒化しない。

そのことから表2に示した理由に基づきこの非病原性 SHIV-3 rN を出発材料として, その遺伝子の欠損や改変によりさらに安全と効果を確保した弱毒生ワクチン開発を行うことに着手した。

それにあたっては図1に示したように弱毒 SHIV-3 rN からさらに nef, vpr, vpx を欠損させた SHIV-dn, drn, dxrn を作成し, それらの免疫ザルに親株である SHIV-3 rN で攻撃接種したところ, 表3で示すように SHIV-dn 免疫ザルで完全な感染防御が認められた。

7. SHIVdn 免疫ザルの強毒 SHIV 攻撃接種に対する感染防御効果

HIV-Env の抗原性が同じ SHIV-3 rN 攻撃に対して完

全防御を示した SHIV-dn 免疫ザルに, Env の抗原性が異なりしかも CD4 細胞を激減させる強毒 SHIV-89.6 (図1) で攻撃接種を行った。その結果, 図2で示すように4頭中3頭は感染してしまったものの, そのウイルス量は低く抑えられ, CD4 細胞の減少が4頭共全く認められなかった。

また静脈からのみならず経腔攻撃に対しても防御効果が認められ, さらに経鼻粘膜接種により, より強い粘膜免疫が誘導されて経腔攻撃に対してより強い 防御を示した。これらをまとめると表4のとおりである。

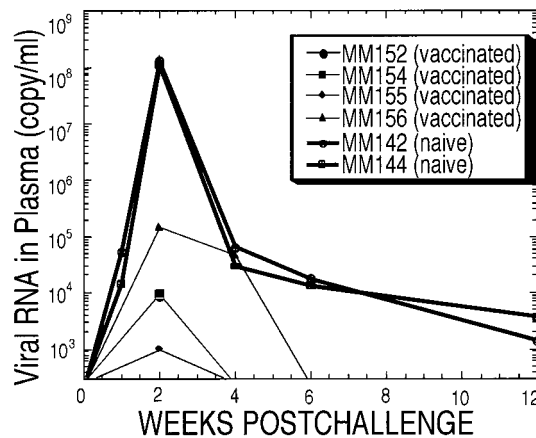
8. SHIVdn の抗 HIV-1 弱毒生ワクチンとしての有用性

SHIVdn の有用性に関する有効性と安全性についてまとめると以下ようになる。

有効性

1. HIV-1 Env の抗原性が同一の SHIV の攻撃接種に対して完全な防御を示した。
2. HIV-1 Env の抗原性が異なる強毒 SHIV の攻撃接種

Plasma virus loads after SHIV-89.6P challenge (I.V.)



Change of CD4+ cells after SHIV-89.6P challenge (I.V.)

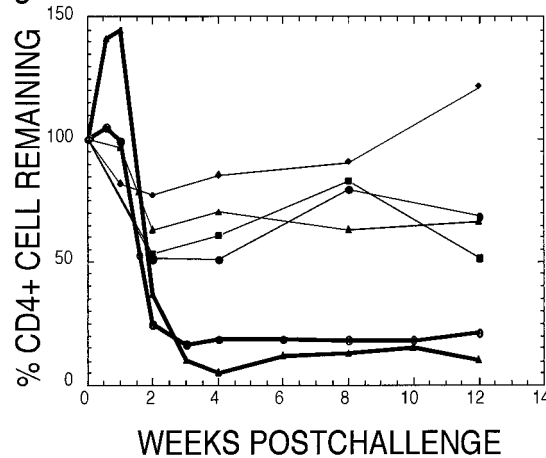


図2 SHIVdn 免疫ザルへの強毒ウイルス接種後のウイルス量と CD 4 細胞数

表4 遺伝子欠損・弱毒 SHIV のワクチン効果のまとめ

1. HIV-Env が同一の親株の SHIV-3 rN 攻撃接種に対して, SHIVdn は完全な感染防御を示した.
2. HIV-1 Env の抗原性の異なる強毒 SHIV89.6P の攻撃接種 (i.v) に対して, SHIVdn 免疫ザルは部分的な防御を示した. 即ち感染してしまったものの, その増殖の抑制と CD 4 細胞減少の抑制がみられた (部分的な防御, 発症防御)
3. 経粘膜 (膣) による攻撃に対しても, 強い防御効果を示した.
4. SHIVdn の経鼻感染免疫により, より強い粘膜免疫が誘導され, 経膣攻撃に対して強い防御を示した.
5. 攻撃ウイルスに対するウイルス中和抗体や CTL が認められなかった場合でも, 防御が認められ, NK その他の非特異的免疫・自然免疫等が働いたと考えられる.

に対して部分的な防御を示し, 発症の防御が期待された.

3. 感染増殖により誘導されたウイルス中和抗体・CTL の他に, 非特異的免疫 (自然免疫) も動員されて, より強い効果を示した.

安全性

1. nef 欠損前の親株も非病原性であることから, より弱毒性が高まっている.
2. nef の構造上, SIV の nef 欠損株でみられた復帰による強毒化の可能性がないと考えられる.

3. SHIVdn の感染は一時的な感染で、その後のウイルス増殖はなかった。
4. 親株である SIVmac の針刺し事故による感染例はいずれも silent infection であった。
5. SHIVdn 免疫ザルへの攻撃接種後、回収されたウイルスには強毒ウイルスとの組換えはみられず、逆に強毒ウイルスが弱毒化していた可能性がある。

有効性についてはこの SHIVdn は現在世界中で開発中のワクチン候補のサル実験で最も効果があるものといえる。また安全性についてはサルにおいては遺伝子欠損 SIV とは異なり安全であることが確認された。

しかしながらヒトに用いるにあたってはさらに安全弁を二重三重にかけねばならないことから、現在の有効性を確保しつつ安全性を高める検討を以下のように行っている。

- 1) Tet-on プロモーターをもった SHIVdn の作成
テトラサイクリンの存在下のみで増殖 (Virology, 269, 2000)⁷⁾
- 2) 糖鎖欠損 SHIVdn の作成
誘導した免疫により速やかに消失し、しかも広汎な免疫を誘導する (投稿中)
- 3) NC の zf モチーフを変異させた SHIVdn プラスミドの DNA ワクチンとしての利用—パッケージングができない為に非感染性粒子を産生 (半生ワクチンと称している)
(Virology, 275, 2000; J. Gen. Virol. 84, 2003)^{8,9)}
- 4) 免疫修飾遺伝子を nef 欠損部位に挿入した SHIV の作成
自身の増殖とともに強い免疫を誘導することにより、その後、自身の増殖も抑制され、早期に体内から消失する。

SHIV-IFN γ (Archives Virol. in press)¹⁰⁾

SHIV-IL-2 (manuscript in preparation)

SHIV-IL-12 (AIDS & Human Retro, 16, 2000)¹¹⁾

SHIV-IL-5 (Arch. Virol., 146, 2001)¹²⁾

SHIV-IL-6 (AIDS & Human Retro, 16, 2000)¹³⁾

SHIV-TNF α (Microbiol. Immuno. 2002)¹⁴⁾

SHIV-RANTES (manuscript in preparation)

9. HIV の起源と進化からワクチン開発を考える —弱毒 HIV 出現の可能性

以上、サルを用いる限りにおいては有効性と安全性が確保された理想的なワクチンが既に入手済と言える。しかしヒトに使用するにあたっては越えがたい溝が存在する。

以下の項では HIV/SIV の進化系統解析から非病原性の HIV が将来、出現することを論じ、ヒトにおける弱毒生ワクチンの可能性について言及したい。

即ち、仮説として「過去に数系統の SIV より派生した HIV は、現在盛んに多様化しつつあるが、将来収束して「非病原性化」する。」このように将来、自然に弱毒株が得られるならば、現在それを先取りして人工的な生ワクチン作成の可能性があることが考えられる。

この仮説を立てる上での推論は以下のとおりである。

- 1) SIV の自然宿主のアフリカのサルでは発症しない (平和共存)。
アフリカミドリザル、マンドリル、スーティマンガベイ、その他のサルで実証済。
- 2) 自然宿主ではない異種のサルには発症
SIVsm (スーティマンガベイ由来) はアジアのマカク属で発症することは実証済。
- 3) HIV は SIV がサルからヒトに伝播 (zoonosis) (ほぼ確立済)
種を越えたばかりの不協和音として「発症」と「多様化」が盛んに起きているのが現在。
- 4) アフリカミドリザルでも自然宿主化の過程で非病原化かつてアフリカミドリザルにその先祖 SIV が侵入した際も、現在の HIV とヒトと同様に病気を起こしたが、その後 nef 等の遺伝子が休眠化し (休火山化して) 自然宿主化したと言える。HIV は全ての遺伝子が active な活火山と言える。
- 5) 現在は、ヒトが HIV の自然宿主となる過程であり、将来はアフリカミドリザルと同様に平和共存する。即ち HIV の非病原性化が起こると考えられる。
- 6) ウイルスは元来、宿主と平和共存の方向に進化するものと言える。
即ち、宿主の破壊はウイルスにとって生存の場をなくしてしまう自殺行為と言える。この実例としてはオーストラリアの野ウサギの繁殖を抑制するためのミクソーマウイルスが当初はウサギを倒したが、その後、自然宿主化して平和共存に至ったことが挙げられる。

10. HIV の非病原性化を支持する根拠

以下の例を挙げるができる。

1. G→A への過変異 (hyper-mutation) による非病原性化
 - 1) 病原性 SIVsm クローン接種アカゲザルで hyper-mutation が多く見られたサルでは発症せず、見られなかったサルでは発症が見られた。(Johnson et al, 1991)¹⁵⁾
 - 2) SIVsm により近い HIV-2 株では hyper-mutation が多く、非病原性と考えられる。(Guo et al, 1992)¹⁶⁾
(HIV-1 では hyper-mutation の報告はあるが、それによる非病原性化の報告なし。)
2. 長期未発症者の一部は非病原性化している可能性あり。

Nefの異常等がみられている。

- 3) ケニアの売春婦は HIV に暴露されても感染しない。CTL 活性があったことから、かつて非病原性ウイルスの一時的な感染があった為によるワクチン効果の可能性が考えられる。

11. 結 語

- 1) env を含む HIV の3' half の遺伝子を持つ非病原性 SHIV から、発症に関連するとされている nef 他の遺伝子を欠損させ、さらに弱毒化させた SHIV が有力なヒト弱毒生ワクチン候補と考えられる。
- 2) しかし、HIV では弱毒生ワクチンは危険視されている為、この弱毒 SHIV のワクチン効果の有効性を確保しつつ、さらに安全性を高める検討を行っている。
- 3) HIV は近い将来、ウイルスと平和共存しているアフリカミドリザルと同様にヒトを自然宿主として、非病原性化すると考えられている。このことは HIV でも弱毒生ワクチンが可能であることを示している。
- 4) コンピューター解析による HIV/SIV の先祖ウイルスや将来 hypermutation により収束が予測される HIV の遺伝子配列を用いることにより、より有効なワクチンが考えられる。

我々は既に最も有効で、しかも安全な理想的なワクチンを手に行っているのかも知れない。しかしその臨床応用は、現在、開発中の安全を優先したワクチンが全て有効ではないことが明らかになった時点で、初めて出番があると思われる。

謝 辞

京都大学ウイルス研究所 感染症モデル研究センター 霊長類モデル研究領域 (旧エイズ研究施設感染病態研究領域) 研究室メンバー

徳島大学医学系研究科ウイルス

足立昭夫 教授 (SHIV の作成)

日本医科大学 微生物・免疫

高橋秀実 教授 (細胞性免疫と自然免疫)

富山医科薬科大学実験動物

山本 博 助教授 (CTL 測定)

国立感染症研究所 エイズセンター

本多三男 篠原克明 仲宗根正 阪井弘治 各研究員 (強毒 SHIV の供与)

文 献

- 1) 桑田岳夫, 宇井雅博, 速水正憲: 遺伝子欠損 SHIV を用いた AIDS 弱毒生ワクチンの開発 Development of live-attenuated vaccine against AIDS using Gene-deleted SHIV, エイズ学会誌, 2 : 49-57, 2000
- 2) Kuwata, T., Miura, T., Hayami, M. Using SHIVs to de-

- velop an anti-HIV-1 live-attenuated vaccine, Trends in Microbiol. 9 : 475-480, 2001
- 3) Kestler HW 3rd, Ringler DJ, Mori K, Panicali DL, Sehgal PK, Daniel MD, Desrosiers RC. Importance for the nef gene for maintenance of high virus loads and for development of AIDS. Cell. 1991 65(4) : 651-662
- 4) Mascolini M. Australia reports on AIDS : nef deletions, live vaccines, Chinese travelers. J Int Assoc Physicians AIDS Care. 1996(3) : 6-12
- 5) Baba TW, Jeong YS, Pennick D, Bronson R, Greene MF, Ruprecht RM. Pathogenicity of live, attenuated SIV after mucosal infection of neonatal macaques. Science. 1995 267(5205) : 1820-1825
- 6) Learmont JC, Geczy AF, Mills J, Ashron LJ, Raynes-Greenow CH, Garsia RJ, Dyer WB, McIntyre L, Oelrichs RB, Rhodes DI, Deacon NJ, Sullivan JS. Immunologic and virologic status after 14 to 18 years of infection with an attenuated strain of HIV-1. A report from the Sydney Blood Bank Cohort. N Eng J Med. 1999 340(22) : 1715-1722
- 7) Xiao Y, Kuwata T, Miura T, Hayami M, Shida H. Dox-dependent with tetracycline inducible promoter in the U3 promoter region. Virology. 2000 269 : 268-275
- 8) Akahata W, Ido E, Shimada T, Katsuyama K, Yamamoto H, Uesaka H, Ui M, Kuwata T, Takahashi H, Hayami M. DNA vaccination of macaques by a full genome HIV-1 plasmid which produces noninfectious virus particles. Virology. 2000 275 : 116-124
- 9) Akahata W, Ido E, Akiyama H, Uesaka H, Enose Y, Horiuchi R, Kuwata T, Goto T, Takahashi H, Hayami M. DNA vaccination of macaques by a full-genome simian/human immunodeficiency virus type 1 plasmid chimera that produces non-infectious virus particles. J. Gen. Virol. 2003 84 : 2237-2244
- 10) Enose Y, Kita M, Yamamoto T, Suzuki H, Miyake A, Horiuchi R, Ibuki K, Kuwata T, Takahashi E, Sakai K, Miura T, Hayami M. Immunogenicity and protective effects of an attenuated SHIV having IFN- γ against early challenge of a pathogenic virus. Arch. virol. In press
- 11) Kuwata T, Miura T, Haga T, Kozyrev I, Hayami M. Construction of chimeric simian and human immunodeficiency viruses that produce interleukin 12. AIDS. Res. Hum. Retroviruses. 2000 16 : 465-470
- 12) Kozyrev I, Miura T, Haga T, Kuwata T, Hayami M. Construction of SIV/HIV-1 chimeric viruses having the IL-5 gene and determination of their ability replicate and produce IL-5. Arch. virol. 2001 146 : 1051-1062
- 13) Haga T, Kuwata T, Kozyrev I, Kwofie TB, Hayami M, Miura T. Construction of an SIV/HIV type 1 chimeric virus with the human Interleukin 6 gene and its production of Interleukin 6 in monkey and human cells. AIDS. Res. Hum. Retroviruses. 2000 16 : 577-582
- 14) Haga T, Shimizu Y, Okoba M, Kumabe S, Goto Y, Shinjo T, Ichimura H, Kuwata T, Hayami M, Miura T. Construction and in vitro properties of chimeric simian and human immunodeficiency virus with the human TNF- α gene. Microbiol. Immunol. 2002 46

- (12) : 849-855
- 15) Johnson PR, Hamm TE, Goldstein S, Kitov S, Hirsch VM. The genetic fate of molecularly cloned Simian Immunodeficiency Virus in experimentally infected macaques. *Virology*. 1991 **185** : 217-228
- 16) Gao F, Yue L, White AT, Pappas PG, Barchue J, Hanson AP, Greene BM, Sharp PM, Shaw GM, Hahn BH. Human infection by genetically diverse SIVsm-related HIV-2 in West Africa. *Nature*. 1992 **358** : 495-499

Studies on virulence of HIV and development nonvirulent live AIDS vaccine using monkeys

Masanori Hayami, Reii Horiuchi

Institute for Virus Research, Kyoto University
53 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-City, 606-8507 Japan
E-mail : mhayami@virus.kyoto-u.ac.jp

A great effort for developing AIDS vaccine has been carried out in the world, designed by various new ideas based on basic research information obtained in recent virology and immunology. With all it, to obtain effective AIDS vaccine is considered skeptical. One of the reasons of its difficulty is a lack of experimental animals susceptible to HIV-1. In our laboratory, we have succeeded in developing chimeric SIV having 3' half of HIV-1 genome including env (SHIV), which is infectious to macaque monkeys. One of SHIVs has been proved nonpathogenic in monkeys from various aspects and it afforded protective immunity to monkeys against pathogenic SHIV challenge infection.

Now, we are trying to develop anti-HIV live attenuated vaccines using the nonpathogenic SHIV as a starting material. In the history of virus vaccine, live attenuated vaccines have been proved most effective in measles and polio-myelitis. However, it is not clear whether nonpathogenic HIV exists or not. Furthermore, even if nonpathogenic HIV could be obtained, there is possibility that it will easily mutate to pathogenic one. Therefore, to develop live attenuated AIDS vaccine is considered dangerous.

In this article, we will introduce our research on SHIV pathogenicity using monkeys and hypothesize possibility to obtain nonpathogenic HIV which is speculated from the origin and evolution of HIV/SIV. To clarify virulence and nonvirulence of HIV and to obtain nonpathogenic virus are not only applied research but also basic science to dissolve the fundamental question why HIV can induce the disease.