

1. HIV の生体内侵入メカニズム

川村 龍吉

山梨大学皮膚科学教室

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の約8割は性的接触によるものである。性行為 HIV 感染初期において、ウイルスは性器粘膜に曝露された後、感染局所から所属リンパ節に運ばれて宿主での永久的な感染を成立させる。近年この分野の研究が飛躍的に進み、粘膜表皮内樹状細胞であるランゲルハンス細胞が感染局所における最初のターゲット細胞であることや、CD4 および CCR5 を介して HIV に感染したランゲルハンス細胞がウイルスの生体内播種にも深く関与していることがわかり、HIV の生体内侵入メカニズムが徐々に明らかとなりつつある。

1. はじめに

HIV (Human immunodeficiency virus) 患者が世界で初めて報告されてからおよそ30年、また HIV 感染に対する標準的な治療法として抗ウイルス薬併用療法 (Highly Active Anti-Retroviral Therapy: HAART) が導入されてからおよそ15年が経つが、いまだ有効なワクチンは存在せず、現在世界における新規 HIV 感染者数は年間約250 (180-410) 万人にもものぼる。本邦では、他の先進国の新規 HIV 感染者数が減少傾向に転じつつあるのに対し、依然年間千人を上まわるペースで増加し続けており、2010年の新たな感染者数は1503人、うち新規エイズ発症患者は453人と過去最多を更新した。世界における新規 HIV 感染の約8割は粘膜や皮膚を介した性行為感染によるものであるが、感染初期において性器皮膚・粘膜に曝露されたウイルスは局所から所属リンパ節に運ばれて宿主での永久的な感染を成立させる。近年この分野の研究が飛躍的に進み、HIV の生体内侵入メカニズムが徐々に明らかとなりつつある。また、HIV の流行を阻止すべく、コンドーム以外

の方法で性行為 HIV 感染を防ぐ様々な HIV 感染予防戦略 - topical microbicides の開発や HIV 以外の性感染症 (STD) の治療、あるいは割礼: circumcision や包茎手術の推奨などが全世界で精力的に推し進められている。本稿ではこれらの HIV 感染拡大予防戦略と HIV の生体内侵入メカニズムとの関連について概説する。

2. 経皮膚・粘膜 HIV 侵入メカニズムの二つの仮説

樹状細胞 (dendritic cell: DC) は自然免疫と獲得免疫とを融合させた免疫システムの構築に不可欠な細胞群であり、外界の異物や病原体に対する初期の免疫応答を引き起こす重要な役割を担っている。皮膚や粘膜において、真皮・粘膜固有層内 DC および DC の一亜群である表皮内ランゲルハンス細胞 (Langerhans cell: LC) は naive T 細胞への抗原提示能に最も優れた細胞群であり、抗原特異的免疫反応の誘導に不可欠である。LC・DC は、皮膚・粘膜において病原体などの外来抗原を捕獲すると、成熟・活性化されるとともに所属リンパ節に遊走して抗原特異的な T 細胞の増殖を誘導する。HIV 感染症においても LC・DC は HIV 特異的な初期免疫反応の誘導に不可欠であると考えられているが、反面これらの細胞は皮膚・粘膜からリンパ節へ遊走できる唯一の細胞群でもあることから、感染局所から所属リンパ節内 CD4⁺T 細胞への HIV 播種にも関与していると考えられる。

一方、HIV は細胞侵入時に CD4 および CCR5 を使う R5 HIV と CD4 および CXCR4 を使う X4 HIV に大別される。現在までの様々な疫学的調査研究により、初期感染患者より検出される HIV の90%以上が R5 HIV であることや¹⁻³⁾

連絡先

〒409-3898

山梨県中央市下河東 1110

山梨大学皮膚科学教室

TEL: 055-273-6766

FAX: 055-273-6766

E-mail: tkawa@yamanashi.ac.jp

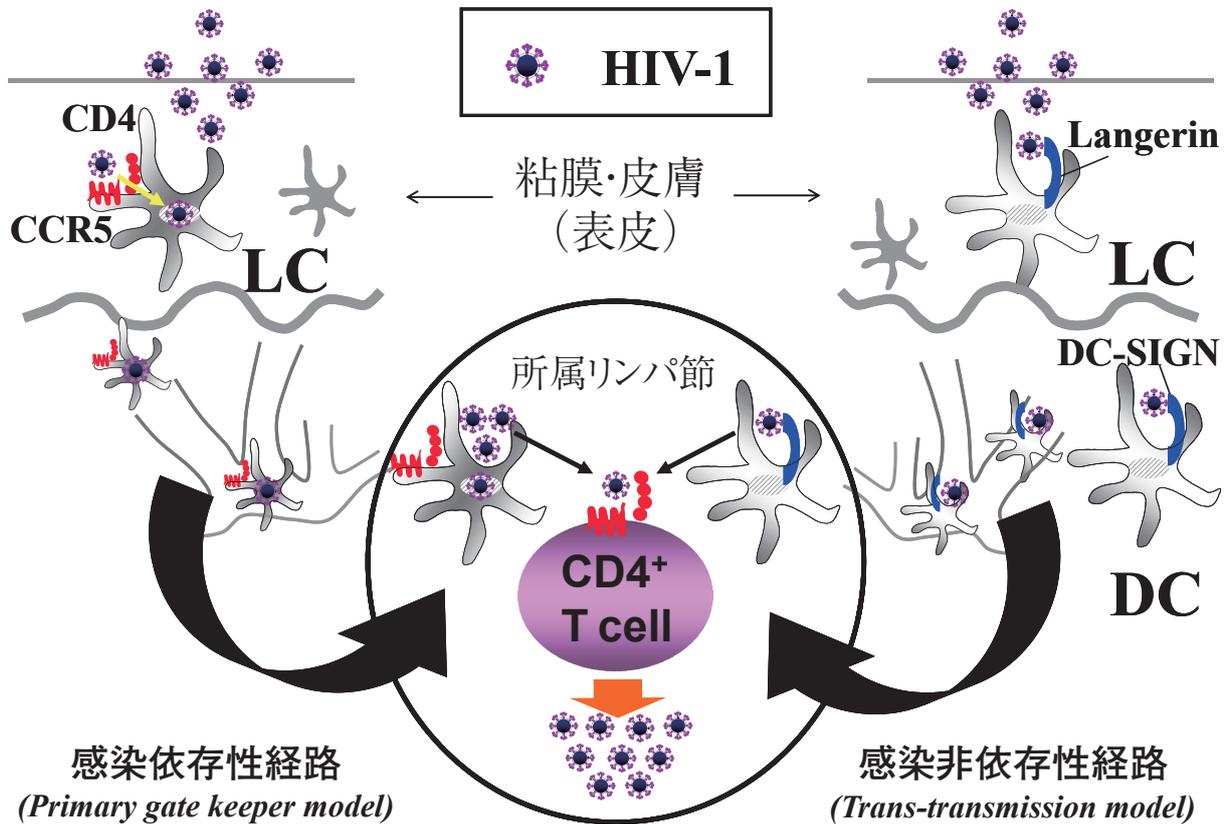


図 1

CCR5 遺伝子欠損 ($\Delta 32$) をもつ人は性行為による頻回の HIV 曝露にもかかわらず HIV に感染しないことなどが明らかとなり⁴⁻⁷⁾, 性行為感染において *R5HIV* が選択的に宿主に感染することがわかってきた. その後の研究で, 定常状態の表皮内に存在する immature LC が *CD4* および *CCR5* を発現しているものの *CXCR4* を発現しておらず⁸⁾, 実際に *in situ* LC が *R5HIV* に選択的に感染することが明らかとなり⁹⁻¹³⁾, 性行為感染における選択的な *R5HIV* の生体内侵入は表皮内 LC の感染トロピズムにより規定されている可能性が示唆された. つまり異性間性行為 HIV 感染において精液・腺分泌液中に含まれる *R5HIV* および *X4HIV* がパートナーの皮膚・粘膜に曝露される際, *CCR5* 陽性 *CXCR4* 陰性の表皮内 LC が選択的に *R5HIV* に感染し, 所属リンパ節に遊走後 *CD4*⁺T 細胞へウイルスを受け渡すことで T 細胞による爆発的なウイルス産生を誘導すると考えられる (LC の Primary gate keeper model; 図 1)¹⁴⁻¹⁹⁾.

HIV の侵入に LC の感染が重要な役割を果たすことが示唆されたのとほぼ同時期に, 真皮・粘膜固有層内 DC あるいは単球由来 DC (MDDC) 特異的に発現される c-type lectin receptors (CLRs) の一つである DC-SIGN (DC-specific intercellular adhesion molecule grabbing non-integrin, CD209) が, *CD4* より強い結合力で, かつ *R5* と *X4* 両方の HIV に同等の affinity で結合できることが

Geijtenbeek らにより報告された²⁰⁾. 彼らは HIV 曝露後の MDDC と *CD4*⁺T 細胞を混合培養すると, MDDC 自身の感染は認められないものの, MDDC から T 細胞への HIV 播種 (trans-transmission; DC の感染非依存性の HIV 伝播) が認められることも明らかとした. また DC-SIGN に結合した HIV 粒子は MDDC 内の non-endolysosomal compartment に運ばれるため不活化を受けずに感染性を保てることや²¹⁾, HIV を曝露した MDDC と非感染 *CD4*⁺T 細胞を混合培養すると trans-transmission に必要な 'infectious synapse' (DC 内の HIV 粒子および T 細胞表面上の *CD4* および *CCR5/CXCR4* が両細胞間接合部に集積) が形成されることも相次いで報告された²²⁾. さらには, LC に発現される CLRs の一つである Langerin も DC-SIGN と同様に HIV と結合することが明らかとなり²³⁾, 性行為 HIV 感染初期において DC および LC に発現される様々な CLRs が感染局所からリンパ節までのウイルスの輸送およびリンパ節内 *CD4*⁺T 細胞へのウイルス播種に重要な役割を果たしている可能性が示唆された (Trans-transmission model; 図 1)^{24, 25)}.

3. 異性間性行為 HIV 感染におけるウイルスの生体内侵入メカニズム

異性間性行為において, HIV が女性性器の単層上皮

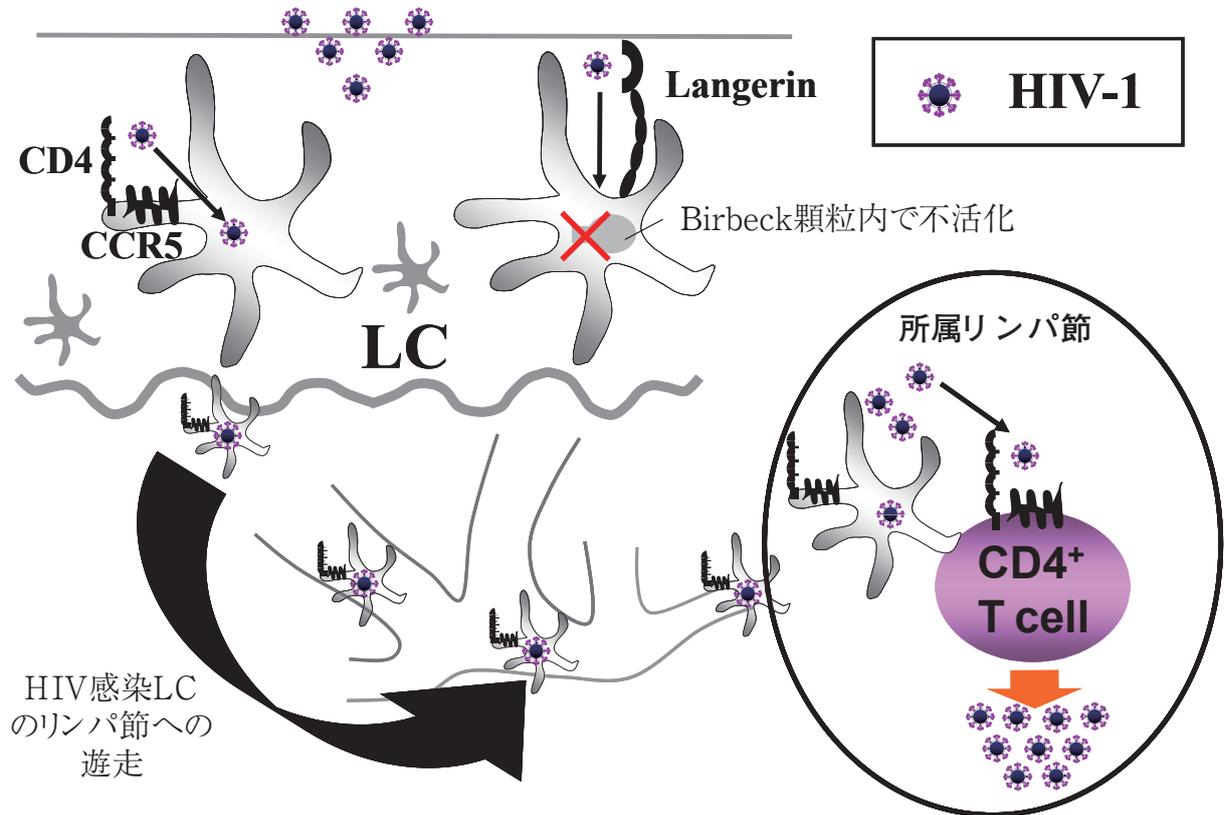


図 2

(endocervix) あるいは重層扁平上皮 (vagina, ectocervix) のいずれから侵入するかについての結論はでていない。しかし、男性性器には単層上皮がないにもかかわらず異性間性行為 HIV 感染率に男女間で差がないことや²⁶⁾、後に述べるように男性の包皮 (重層扁平上皮) の部分除去のみによって HIV 感染リスクが約 60% 減少することなどから、異性間性行為における HIV の主な侵入門戸は男女ともに性器の重層扁平上皮であると考えられている^{14, 16, 27-29)}。また、扁平上皮 (ケラチノサイト; KC) そのものは HIV に感染せず、KC 間に存在する desmosomes や tight junctions は HIV の侵入を防ぐ物理的バリアとして機能するため、異性間性行為 HIV 感染において HIV が重層扁平上皮を貫通して直接表皮下に侵入することは考えにくい^{14, 16)}。そのため HIV の生体内侵入メカニズムに関するこれまでの議論では、表皮内 LC が Langerin あるいは CD4/CCR5 のいずれを介した経路で HIV の侵入に関与するかが焦点となっていた。最近、それまで Trans-transmission model を提唱してきた Geijtenbeek らのグループは Langerin がこれまで考えられていたような HIV 播種に関与する分子ではなく、むしろ HIV の侵入を防ぐバリアーとして働くことを見出した³⁰⁾。彼らは LC に発現される Langerin と結合した HIV はすべて Birbeck 顆粒内で不活化されるため T 細胞には播種されないことを証明する一方、Langerin

との結合をまぬがれて CD4/CCR5 と結合したウイルスは LC に感染後 LC 内で複製されて T 細胞に受け渡されることを確認した。この発見は、アカゲザルでの *in vivo* 経膺感染モデルあるいはヒト *ex vivo* 経皮膚 HIV 感染モデルにおいてこれまで得られてきた知見と合致する。アカゲザルの膺内に SIV (サル免疫不全ウイルス) を注入する実験系では、SIV 接種 18 時間後の粘膜に SIV 感染 LC が容易に同定され、接種 1 時間後では粘膜内感染細胞の約 90% が LC であることが報告されている³¹⁾。また、アカゲザルの膺内にあらかじめ CCR5 阻害薬の PSC-RANTES を前処理した後に SHIV (SIV/HIV-I キメラウイルス) を注入すると宿主の感染が完全に阻止されるのに対し、CLRs 阻害薬である mannan を前処理しても感染を全く抑制できない^{32, 33)}。さらに、ヒト皮膚を用いた *ex vivo* 経表皮 HIV 感染モデルにおいても、PSC-RANTES や抗 CD4 抗体、抗 CCR5 抗体の前処理によって LC の HIV 感染のみでなくその後に起こる LC から CD4⁺ T 細胞への HIV 播種も完全に阻害されるが、mannan や抗 Langerin 抗体、抗 DC-SIGN 抗体は全く抑制効果を持たない¹¹⁻¹³⁾。これらの研究結果は、性器重層扁平上皮からの HIV 侵入には LC に発現される Langerin あるいは他の CLRs は関与しておらず、LC の CD4/CCR5 を介した感染経路: Primary gate keeper model が重要であることを示唆している (図 2)^{17, 30)}。

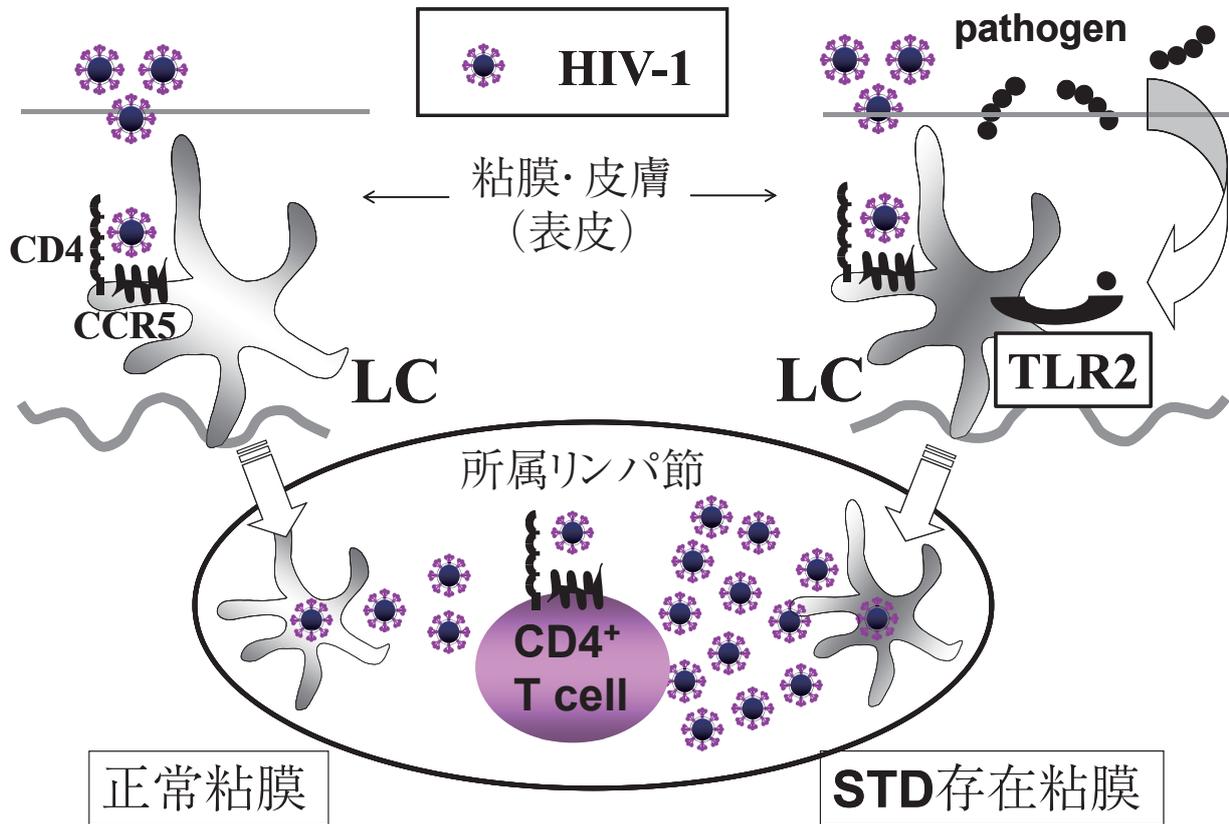


図3

4. HIV 感染拡大予防戦略と ランゲルハンス細胞の HIV 感染

1) Topical microbicides

有効なワクチンが存在しない現在、HIVの流行阻止に向けた新規予防法の開発は急務である。これまで、コンドーム以外の方法で性的接触における経粘膜・経皮的 HIV 侵入を予防する外用剤：topical microbicides の開発が全世界で試みられてきた。現在までに11の第一世代(非特異的) microbicides の臨床試験が終了したが、そのいずれにおいても異性間性行為 HIV 感染率は有意に抑制されず、むしろ感染を助長してしまう microbicides もあった。現在、第二世代(特異的) microbicides の臨床試験のいくつかが第三相試験に入っているが、昨年ついにそのうちの一つである Tenofovir gel が有意に女性の性行為 HIV 感染を抑制することが報告された³⁴⁾。Tenofovir の膈粘膜への外用がどのような機序で、あるいはどの細胞に作用して感染を抑制したかについてはいまだ不明だが、前述のアカゲザル *in vivo* 経膈感染モデルの結果からも同剤が膈上皮内 LC の HIV 感染を抑制した可能性が十分に考えられる。現在 Tenofovir 以外の AIDS 治療薬も topical microbicides としての臨床試験が進行中であり、その臨床効果が期待されている。

2) Sexual transmitted diseases (STD) の治療

これまでの数多くの疫学的調査結果によって HIV 以外の STD 保有者の性行為 HIV 感染リスクが数倍～数十倍高くなることが示されている³⁵⁾。このため米国では HIV 以外の STD 治療が HIV 感染拡大予防戦略の主軸となっているが、なぜ STD が HIV 感染リスクを助長するかについてはこれまで不明であった。潰瘍性 STD である梅毒、軟性下疳、性器ヘルペス等のみならず、非潰瘍性 STD の淋菌感染症、性器クラミジア感染症、トリコモナス症のいずれによっても HIV 感染リスクの増加が確認されていることから³⁶⁾、この感染促進は単に表皮欠損によって引き起こされるバリアー傷害のみによるものでなく、より複雑なものであると考えられる。一方、外来病原菌の認識において重要な役割を担う TLRs (Toll-like receptors) は異なる組み合わせのアダプター分子を用いて微生物からの情報を DC に伝達することが知られている³⁷⁾。最近我々および Geijtenbeek らのグループは、細菌由来リポペプチドやグラム陽性菌ペプチドグリカンが LC に発現される TLR1/TLR2 や TLR6/TLR2 などを通して LC の HIV 感染性 (susceptibility) および HIV の複製 (replication) を促進することを報告した (図3)^{38, 39)}。このことから、TLR2 ligands を有するグラム陽性菌や梅毒、淋菌、クラミジア、トリコモナスなどの STD 病原体は TLR2 を介して粘膜内

LC の HIV 感染を増加させることにより、宿主の HIV 感染を促進していると考えられている。

3) Circumcision (割礼)

以前より割礼を受けた男性は性行為 HIV 感染に抵抗性であることが知られていたが²⁶⁾、最近の複数の臨床試験によって包茎手術（あるいは割礼）が有意に性行為 HIV 感染リスクを減少させる（平均約 60%）ことが明らかとなった⁴⁰⁾。包茎手術がなぜ HIV 感染防御に有効なのか未だ定説はないが、McCoombe らは inner foreskin には他部位皮膚より表皮内 LC の数が多いことがその機序の一つであるとしている²⁷⁾。また最近、ヒト包皮を用いた *ex vivo* 経表皮 HIV 感染モデルによって HIV 侵入門戸として包皮皮膚 (outer foreskin) よりも包皮粘膜 (inner foreskin) が重要であることが明らかとなり、実際に HIV 曝露後の inner foreskin 内に HIV 感染 LC が確認されている^{28, 29)}。

5. おわりに

性行為 HIV 感染におけるウイルスの生体内侵入メカニズムは十年前にはまったく不明であったが、近年その全貌が解き明かされつつある。HIV は宿主外陰部の皮膚・粘膜免疫において中心的な役割を担う LC をまるで“トロイの木馬”のように巧みに利用して生体内に侵入すると考えられる。また、性感染症の有無などの環境因子や *CCR5* 遺伝子多型などの宿主因子は、表皮内 LC の HIV 感染性を制御することで宿主の感染リスクに影響を与えていると考えられる。今後、性行為 HIV 感染を完全に阻止できる新たな HIV 感染予防法の開発が期待されるが、そのためには LC を中心とした HIV の生体内侵入メカニズムのさらなる解明が必要であろう。

参考文献

- Zhang LQ, MacKenzie P, Cleland A, Brown ECHJ, Simmonds P: Selection for specific sequences in the external envelope protein of human immunodeficiency virus type 1 upon primary infection, *Journal of Virology* 1993, 67: 3345-3356
- Zhu T, Mo H, Wang N, Nam DS, Cao Y, Koup RA, Ho DD: Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 patients with primary infection, *Science* 1993, 261: 1179-1181
- van't Wout AB, Kootstra NA, Mulder-Kampinga GA, Albrecht-van Lent N, Scherpbier HJ, Veenstra J, Boer K, Coutinho RA, Miedema F, Schuitemaker H: Macrophage-tropic variants initiate human immunodeficiency virus type 1 infection after sexual, parenteral, and vertical transmission, *J Clin Invest* 1994, 94: 2060-2067.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, MacDonald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR: Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection, *Cell* 1996, 86: 367-377
- Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, Goedert JJ, Buchbinder SP, Vittinghoff E, Gomperts E, Donfield S, Vlahov D, Kaslow R, Saah A, Rinaldo C, Detels R, O'Brien SJ: Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CKR5* structural gene, *Science* 1996, 273: 1856-1862
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cognaux J, Forceille C, Muyldermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M: Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the *CCR-5* chemokine receptor gene, *Nature* 1996, 382: 722-725
- Huang Y, Paxton WA, Wolinsky SM, Neumann AU, Zhang L, He T, Kang S, Ceradini D, Jin Z, Yazdanbakhsh K, Kunstman K, Erickson D, Dragon E, Landau NR, Phair J, Ho DD, Koup RA: The role of a mutant *CCR5* allele in HIV-1 transmission and disease progression, *Nat Med* 1996, 2: 1240-1243
- Zaitseva M, Blauvelt A, Lee S, Lapham CK, Klaus-Kovtun V, Mostowski H, Manischewitz J, Golding H: Expression and function of *CCR5* and *CXCR4* on human Langerhans cells and macrophages: implications for HIV primary infection, *Nat Med* 1997, 3: 1369-1375
- Kawamura T, Cohen SS, Borris DL, Aquilino EA, Glushakova S, Margolis LB, Orenstein JM, Offord RE, Neurath AR, Blauvelt A: Candidate microbicides block HIV-1 infection of human immature Langerhans cells within epithelial tissue explants, *J Exp Med* 2000, 192: 1491-1500.
- Reece JC, Handley AJ, Anstee EJ, Morrison WA, Crowe SM, Cameron PU: HIV-1 selection by epidermal dendritic cells during transmission across human skin, *J Exp Med* 1998, 187: 1623-1631
- Kawamura T, Koyanagi Y, Nakamura Y, Ogawa Y, Yamashita A, Iwamoto T, Ito M, Blauvelt A, Shimada S: Significant virus replication in Langerhans cells following application of HIV to abraded skin: relevance to occupational transmission of HIV, *J Immunol* 2008, 180: 3297-3304
- Kawamura T, Bruse SE, Abraha A, Sugaya M, Hartley O, Offord RE, Arts EJ, Zimmerman PA, Blauvelt A: PSC-RANTES blocks R5 human immunodeficiency virus infection of Langerhans cells isolated from individuals with a variety of *CCR5* diplotypes, *J Virol* 2004, 78: 7602-7609
- Kawamura T, Gulden FO, Sugaya M, McNamara DT, Borris DL, Lederman MM, Orenstein JM, Zimmerman PA, Blauvelt A: R5 HIV productively infects Langerhans cells, and infection levels are regulated by compound *CCR5* polymorphisms, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100: 8401-8406
- Miller CJ, Shattock RJ: Target cells in vaginal HIV transmission, *Microbes Infect* 2003, 5: 59-67
- Lederman MM, Offord RE, Hartley O: Microbicides and other topical strategies to prevent vaginal transmission of HIV, *Nat Rev Immunol* 2006, 6: 371-

- 382
- 16) Shattock RJ, Moore JP: Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection, *Nat Rev Microbiol* 2003, 1: 25-34
 - 17) Kawamura T, Kurtz SE, Blauvelt A, Shimada S: The role of Langerhans cells in the sexual transmission of HIV, *J Dermatol Sci* 2005, 40: 147-155
 - 18) Miller CJ: HIV transmission: migratory Langerhans cells are primary targets in vaginal HIV transmission, *Immunol Cell Biol* 2007, 85: 269-270
 - 19) Piguet V, Blauvelt A: Essential roles for dendritic cells in the pathogenesis and potential treatment of HIV disease, *J Invest Dermatol* 2002, 119: 365-369
 - 20) Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, van Vliet SJ, van Duijnhoven GC, Middel J, Cornelissen IL, Nottet HS, KewalRamani VN, Littman DR, Figdor CG, van Kooyk Y: DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells, *Cell* 2000, 100: 587-597.
 - 21) Kwon DS, Gregorio G, Bitton N, Hendrickson WA, Littman DR: DC-SIGN-mediated internalization of HIV is required for trans-enhancement of T cell infection, *Immunity* 2002, 16: 135-144
 - 22) McDonald D, Wu L, Bohks SM, KewalRamani VN, Unutmaz D, Hope TJ: Recruitment of HIV and its receptors to dendritic cell-T cell junctions, *Science* 2003, 300: 1295-1297
 - 23) Turville SG, Cameron PU, Handley A, Lin G, Pohlmann S, Doms RW, Cunningham AL: Diversity of receptors binding HIV on dendritic cell subsets, *Nat Immunol* 2002, 3: 975-983
 - 24) Kavanagh DG, Bhardwaj N: A division of labor: DC subsets and HIV receptor diversity, *Nat Immunol* 2002, 3: 891-893
 - 25) Pope M, Haase AT: Transmission, acute HIV-1 infection and the quest for strategies to prevent infection, *Nat Med* 2003, 9: 847-852
 - 26) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, Meehan MO, Lutalo T, Gray RH: Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1, *N Engl J Med* 2000, 342: 921-929
 - 27) McCoombe SG, Short RV: Potential HIV-1 target cells in the human penis, *AIDS* 2006, 20: 1491-1495
 - 28) Ganor Y, Zhou Z, Tudor D, Schmitt A, Vacher-Lavenu MC, Gibault L, Thiounn N, Tomasini J, Wolf JP, Bomsel M: Within 1 h, HIV-1 uses viral synapses to enter efficiently the inner, but not outer, foreskin mucosa and engages Langerhans-T cell conjugates, *Mucosal Immunol* 2010, 3: 506-522
 - 29) Fahrback KM, Barry SM, Anderson MR, Hope TJ: Enhanced cellular responses and environmental sampling within inner foreskin explants: implications for the foreskin's role in HIV transmission, *Mucosal Immunol* 2010, 3: 410-418
 - 30) de Witte L, Nabatov A, Pion M, Fluitsma D, de Jong MA, de Gruijl T, Piguet V, van Kooyk Y, Geijtenbeek TB: Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells, *Nat Med* 2007, 13: 367-371
 - 31) Hu J, Gardner MB, Miller CJ: Simian immunodeficiency virus rapidly penetrates the cervicovaginal mucosa after intravaginal inoculation and infects intraepithelial dendritic cells, *J Virol* 2000, 74: 6087-6095
 - 32) Lederman MM, Veazey RS, Offord R, Mosier DE, Dufour J, Mefford M, Piatak M, Jr., Lifson JD, Salkowitz JR, Rodriguez B, Blauvelt A, Hartley O: Prevention of vaginal SHIV transmission in rhesus macaques through inhibition of CCR5, *Science* 2004, 306: 485-487
 - 33) Veazey RS, Klasse PJ, Schader SM, Hu Q, Ketas TJ, Lu M, Marx PA, Dufour J, Colonno RJ, Shattock RJ, Springer MS, Moore JP: Protection of macaques from vaginal SHIV challenge by vaginally delivered inhibitors of virus-cell fusion, *Nature* 2005, 438: 99-102
 - 34) Karim QA, Kharsany AB, Frohlich JA, Baxter C, Yende N, Mansoor LE, Mlisana KP, Maarschalk S, Arulappan N, Grobler A, Sibeko S, Omar Z, Gengiah TN, Mlotshwa M, Samsunder N, Abdool Karim SS: Recruitment of high risk women for HIV prevention trials: baseline HIV prevalence and sexual behavior in the CAPRISA 004 tenofovir gel trial, *Trials* 2011, 12: 67
 - 35) Galvin SR, Cohen MS: The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission, *Nat Rev Microbiol* 2004, 2: 33-42
 - 36) Fleming DT, Wasserheit JN: From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of other sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection, *Sex Transm Infect* 1999, 75: 3-17
 - 37) Trinchieri G, Sher A: Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence, *Nat Rev Immunol* 2007, 7: 179-190
 - 38) de Jong MA, de Witte L, Oudhoff MJ, Gringhuis SI, Gallay P, Geijtenbeek TB: TNF-alpha and TLR agonists increase susceptibility to HIV-1 transmission by human Langerhans cells ex vivo, *J Clin Invest* 2008, 118: 3440-3452
 - 39) Ogawa Y, Kawamura T, Kimura T, Ito M, Blauvelt A, Shimada S: Gram-positive bacteria enhance HIV-1 susceptibility in Langerhans cells, but not in dendritic cells, via Toll-like receptor activation, *Blood* 2009, 113: 5157-5166
 - 40) Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, Kiwanuka N, Moulton LH, Chaudhary MA, Chen MZ, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Bacon MC, Williams CF, Opendi P, Reynolds SJ, Laeyendecker O, Quinn TC, Wawer MJ: Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial, *Lancet* 2007, 369: 657-666

Mechanism for HIV invasion via skin or mucosa

Tatsuyoshi KAWAMURA

Department of Dermatology, University of Yamanashi

Sexual transmission of HIV is the most common mode of infection in the global HIV epidemic. In the absence of an effective vaccine, there is an urgent need for additional strategies to prevent new HIV infections. An emerging body of evidence now indicates that Langerhans cells (LC) are initial cellular targets in the sexual transmission of HIV, and CD4- and CCR5-mediated infection of LC plays a crucial role in virus dissemination. I focus on the recent advances regarding the cellular events that may occur during heterosexual transmission of HIV.

