

## 教室紹介

国立感染症研究所エイズ研究センター  
俣野哲朗

〒162-8640 東京都新宿区戸山 1-23-1

TEL: 03-5285-1111 (ext 2302)

FAX: 03-5285-1165

E-mail: tmatano@nih.go.jp

Homepage: <http://www0.nih.go.jp/niid/ARC/>  
[http://square.umin.ac.jp/arc/Matano\\_Research\\_Group\\_JP/Home.html](http://square.umin.ac.jp/arc/Matano_Research_Group_JP/Home.html)

HIV 感染症は、結核・マラリアとともに世界三大感染症の一つで、その制圧は国際的に極めて重要な課題です。1981年に米国にてエイズ症例の最初の報告がなされてから30年の歳月が流れました。この間、分子生物学等の科学は大きく進歩し、抗 HIV 薬の開発も進展しましたが、未だに世界の HIV 感染者数は3000万人を超え、毎年200万人近くの方がエイズによって亡くなっていると推定されています。このように世界の HIV 感染拡大は極めて深刻な状況にあります。国内に目を向けても、HIV 感染者数増大は加速する傾向にあり、憂慮すべき状況です。流行地域での HIV 感染拡大は、HIV に増殖・変異の場を与えることから、先進国で奏効している抗 HIV 薬に対する耐性変異株の出現や、免疫反応による抑制をよりうけにくい強毒 HIV 株の出現に結びつく可能性も危惧されています。したがって、本邦の HIV 感染症の克服という視点においても、グローバルな HIV 感染拡大の抑制と国内の HIV 感染のコントロールの両者を見据えた総合的かつ持続的な対策が必要です。

HIV 感染症への対策としては、社会的予防活動、ワクチン、治療薬等が基本となりますが、各々単独での克服は難しいと考えられます。教育・啓蒙活動等を含めた社会的予防活動は最も重要な戦略ですが、それだけでは、慢性持続感染を特徴とする HIV の感染拡大を阻止することは困難です。エイズワクチンは予防の切り札と考えられ、その開発は最重要課題とされていますが、開発に成功したとしても、社会的予防活動の重要性は変わりありません。治療薬開発には進展がみられますが、これまでの抗生物質多剤耐性菌や耐性結核菌出現等の苦い経験をふまえた総合的な対策が必要です。私は2010年にエイズ研究センター長に就任しましたが、上記をふまえ、HIV 感染症に対して、社会的予防活動、ワクチン、治療薬等をバランスよく組合わせた総合対策に結びつく最先端の研究体制を構築し、戦略研究を推進していきたいと考えています。

### (1) HIV 持続感染成立機序の解明およびエイズワクチン開発研究

まず、私のグループが最も力を入れている研究について簡単に紹介しておきます。HIV 感染症は慢性持続感染症であることを大きな特徴とし、感染後に誘導される獲得免疫反応によってもウイルスが十分に排除されず、その複製が持続し、最終的にエイズ発症に至ります。我々は、この持続感染成立機序を解明し、持続感染成立阻止に結びつけることを目標として研究を進めています。そのためには、個体レベルにおけるウイルスと宿主免疫との相互作用の理解が必要であり、ヒト HIV 感染症の解析に加え、動物エイズモデルにおける解析が重要となります。そこで、現時点でヒト HIV 感染症を最もよく反映する最適のモデルであるサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染アカゲサルエイズモデルを用いた研究を重点的に進め、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応や中和抗体反応の SIV 複製抑制能に関する知見を得てきました。さらに、病態進行に最も大きな影響があると考えられている MHC-I 遺伝子型をハプロタイプレベルで共有するサル群を用いた SIV 感染モデルを確立し、MHC-I ハプロタイプと病態進行の相関を明らかにしました。この独自の系は、SIV 複製と宿主 CTL 反応の相互作用の解析やエイズワクチンの評価等において、特に威力を発揮する有用なモデルです。

エイズワクチン開発に向けては、センダイウイルス (SeV) ベクターを用いた独自のワクチンデリバリーシステムを樹立し、その優れた抗原特異的 CTL 誘導能を明らかにしてきました。この SeV ベクターエイズワクチンについては、ダイナベック社と国際エイズワクチン推進構想 (International AIDS Vaccine Initiative [IAVI]) の国際共同臨床試験計画が展開されています (<http://www.iavi.org/Information-Center/Publications/Pages/AIDS-Vaccine-Development-in-Japan.aspx>)。

現時点では、この CTL 誘導ワクチンのデリバリーシステムの最適化に加え、用いる標的抗原の最適化に向けた研究を重点的に進めています。最近の研究では、ウイルス曝露後のメモリー由来のワクチン抗原特異的 CTL 反応とナイーブ由来の非ワクチン抗原特異的 CTL 反応の協調作用を示す結果や、ワクチンによるサブドミナントな Gag・Vif エピトープ特異的 CTL 誘導の有効性を示す結果等、抗原選択の論理基盤となる新しい知見が得られてきています。今後、これらの研究を積み重ね、デリバリーシステム最適化、抗原最適化、併用プロトコール最適化等を進めることにより、HIV 複製制御機序の解明をふまえた有効なエイズワクチン開発に結びつけたいと考えています。

## (2) エイズ研究センターの紹介

エイズ研究センターは、HIVの属するレトロウイルスに起因する感染症を対象とし、その疾病制圧に向けた研究を推進しています。特に、HIV感染症の克服に向け

- (1) 感染免疫学研究推進に基づく予防エイズワクチン開発
- (2) ウイルス分子生物学研究推進に基づく HIV 感染者に対する治療法の向上
- (3) 疫学研究推進に基づく HIV 感染動向の把握と検査体制の強化

の3点を主目的とする研究を推進しています。

予防エイズワクチン開発を目的とする研究としては、前項で述べた通りです。

HIV感染者の治療に関しては、現時点での治療薬ではHIV複製を制御できるもののHIV排除・治癒には至らないことが大きな問題です。感染者はエイズ発症阻止のために生涯服薬を継続しなくてはならず、そのため、副作用・薬剤耐性・医療費高騰の問題が深刻な状況となっています。そこで当センターでは、まず、国内の抗HIV薬治療患者検体の解析により、特に薬剤耐性株の出現・伝播についての調査を進めてきました。また、HIV複製・感染病態の分子生物学的解析を進め、治療標的となる機序・因子の同定に基づく新規治療薬の開発等、HIV治癒に至る治療法開発への貢献を目指しています。

検査体制強化に向けては、国内の診断・検査技術の向上および精度管理に関して中心的役割を果たしてきています。国内外の疫学的研究については今後強化していく方針で、特にアジアに重点をおき、ベトナム、インド、中国との共同研究、また、ガーナとの共同研究計画を進めています。また、HIV流行地域であるアフリカ・アジア等を対象とし、HIV感染診断技術に関する国際研修を年一回開催し、各地域における診断検査技術向上に貢献しています。

エイズ研究センターは、以下の2グループ・3室より構成されています。正職員15名、客員研究員、協力研究員、技術補助員、事務補助員に、東京大学・熊本大学・東京理科大学等の学生（大学院博課程11名・修士課程3名）も加わり、研究を推進しています。



## ◆第一研究グループ（予防研究室）

HIV感染拡大阻止に結びつけることを目指して感染疫学的研究を進め、優れたエイズモデルを用いたHIV持続感染成立機序に関する研究およびエイズワクチン開発研究を推進しています。SeVベクターエイズワクチンは国際共同臨床試験プロジェクトに発展しています。

## ◆第二研究グループ（治療研究室）

HIV感染者の治療法向上に向け、薬剤耐性機構の研究を進めるとともに、HIV治癒に結びつけるべく、HIV感染病態の解明に基づく新規治療法の開発を目指しています。

## ◆第一室（疫学研究室）

国内外のHIV感染拡大・発症動向の調査、各地域におけるウイルス多様性の解析（分子疫学的解析）およびウイルスゲノム進化に関する研究の推進を目指しています。最近には特に、ウイルス学および免疫学的視点から、多様性に富むHIV Envを標的とする研究を計画しています。

## ◆第二室（検査研究室）

HIV・HTLV感染診断技術の評価試験を行うとともに、ウイルスの多様性に対応できる高度な診断技術確立に向けた基盤整備に取り組んでいます。

## ◆第三室（分子ウイルス学研究室）

分子生物学・ウイルス学的解析技術を駆使し、HIVのゲノム・蛋白の構造と機能に関する研究およびウイルス複製・病態の機序と関連する宿主因子に関する研究を推進し、感染病態基盤の解明を介して、疾病制圧への貢献を目指しています。

主な共同研究先は以下のとおりです。国立感染症研究所 感染病理部・免疫部・病原体ゲノム解析センター、東京大学医科学研究所、熊本大学エイズ学研究センター、IAVI、ディナベック社、医薬基盤研究所 霊長類医科学研究センター、京都大学ウイルス研究所・霊長類研究所、米国NIH/NIAID、東京医科歯科大学 難治疾患研究所、近畿大学医学部、マイアミ大学、国立国際医療研究センター、国立病院機構名古屋医療センター、ガーナ野口記念研究所、ベトナムNIHE、インドNICED。

今後、当センターの研究成果がHIV感染症の制圧に結びつくことを期待するとともに、当センターから総合的かつ長期的視点に基づいた戦略研究を遂行する能力を有する人材を輩出し、高度な感染症研究体制の維持・発展に貢献することができればと考えています。