

AIDS関連レンチウイルスの宿主域決定機構

研究課題名：ウイルスとの共生：生まれながらに生じている自然抵抗性機構の解明

帯広畜産大学畜産学部 助教授
宮沢 孝幸

はじめに

ヒトにAIDSを引き起こすヒト免疫不全ウイルス(HIV、レンチウイルス属に分類)と極めてよく似たウイルスはサルにも存在し、サル免疫不全ウイルス(SIV)と呼ばれている。HIVには1型と2型の2種類あるが、前者はチンパンジー由来SIVが、後者はスーティマンガベイザル由来SIVが起源とされ、およそ70から100年前にヒトに感染したと考えられている。

ウイルスの感染にはレセプター(受容体)が必要であり、異なる動物に感染する時には、本来の宿主のレセプターのオルソログを利用することが多い。HIVとSIVは、細胞への結合に必要なレセプター(プライマリーレセプター)としてCD4分子を、結合後の融合に必要なレセプター(コレセプター)としてケモカインレセプター(CXCR4やCCR5)を用いている。レセプター分子がヒト-サル間で類似していたため、SIVは人に感染できたのであろう(図1)。

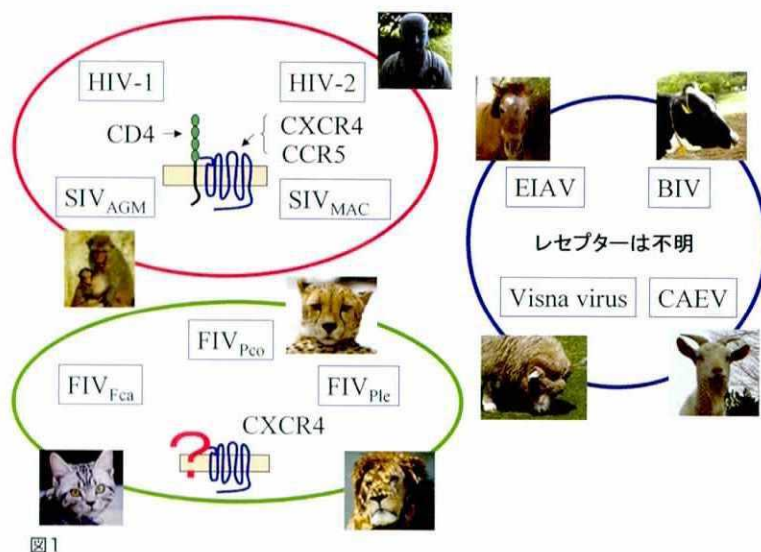


図1

図1：レンチウイルスとそのレセプター。霊長類由来レンチウイルスはCD4とケモカインレセプター(CXCR4やCCR5など)をレセプターとする。ネコ科動物由来のFIVはCXCR4をコレセプターとするがプライマリーレセプターは明らかになっていなかった。その他のレンチウイルスのレセプターは不明である。

SIVAGM:アフリカミドリザル由来SIV; SIVMAC:アカゲザル由来SIV; FIVFca:ネコ由来FIV; FIVPco:ピューマ由来FIV; FIVPle:ライオン由来FIV; EIAV:ウマ伝染性貧血症ウイルス; CAEV:ヤギ関節炎脳脊髄炎ウイルス; Visna virus: ヒツジビスナウイルス

ところで、レンチウイルスは霊長類以外にもネコ、ライオン、ピューマ、馬、牛、バリ島牛、羊、山羊などにも存在する。これらのウイルスのレセプターもHIVやSIVと同様なのだろうか？

興味深いことに、ネコのレンチウイルスすなわちネコ免疫不全ウイルス(FIV)は感染にケモカインレセプター(主にCXCR4)を必要としている。しかもFIVはヒトのCXCR4を使うことも可能なのである。FIVはCD4陽性細胞に強い指向性を持ち、感染ネコではCD4陽性細胞が減少し、ヒトのAIDSと類似した臨床経過をとる。このことから、FIVは霊長類と同じく、コレセプターにケモカインレセプターを、プライマリーレセプターにCD4を利用していると予想された。しかし、CD4はFIVのプライマリーレセプターではなかった。CXCR4発現細胞にネコのCD4を導入しても感染が成立しないのである。ではFIVのプライマリーレセプターは何なのか？この疑問を解明することは、レンチウイルスの起源や宿主特異性決定機構の解明に役に立つと考え、我々はFIVのプライマリーレセプターの同定を試みた。

研究結果と考察

ネコリンパ系細胞のcDNAライブラリーを作製し、新規発現クローニング法にて、FIVに結合する分子をクローニングした。得られた分子は、「活性化CD4陽性リンパ球」に主に発現する膜タンパクCD134（別名OX40）であった。線維芽細胞や上皮系細胞などはCD134を発現せず、FIVに非感受性である。しかし、遺伝子導入によりCD134を強制発現させると、FIVは細胞表面に結合できるようになり、細胞はFIVに感受性となった。CD134発現細胞へのウイルス結合はCXCR4に依存していなかったが、ウイルスの感染はCXCR4に依存していた。つまり、「CD134がFIVのプライマリーレセプターであり、CXCR4はコレセプターである」と考えられた。

CD4はヘルパーT細胞に活性化状態に関わらず発現しているが、HIVやSIVの多くがコレセプターとして利用するCCR5は細胞の活性化によって誘導される。一方、FIVの場合、CXCR4はリンパ球を含め広く発現しているが、CD134は、CD4陽性T細胞の活性化に伴い発現が誘導される。つまり、HIVやFIVは、レセプターは異なるにも関わらず、免疫系細胞内のほぼ同様のT細胞亜集団に強い感染指向性をもつのである。

CD134やCD4はヒトとネコでは遺伝的に大きく異なり、FIVはヒトのCD134は使用できず、HIVはネコのCD4を使うことはできない。一方、CXCR4やCCR5などのケモカインレセプターは、哺乳類動物間で非常に良く保存されている。ごく一部のFIVからはCXCR4のみを介して感染する変異体が出現し、HIVでも同様にCD4非依存的な変異株が存在する。またFIV分離株の中には、CXCR4以外にCCR3やCCR5をコレセプターとして使用する株も存在する。

これらの事実から、多種の哺乳類動物に見られるレンチウイルスの由来について、我々は以下の2つの可能性を考えている（図2）。1）“共通祖先ウイルス”というものがかつて存在し、ケモカインレセプターのみを介して様々な動物に感染した。2）ある動物の体内で生じたプライマリーレセプターを必要としない変異体が、コレセプター（ケモカインレセプター）を介して遠縁の哺乳動物に感染した。1）2）のいずれの場合も、感染後、免疫応答の成立に欠かせない「活性化CD4陽性T細胞」を標的細胞とし、“より効率よく”感染するようにプライマリーレセプターを選択し（直し）た。ネコ科動物ではCD134が、霊長類ではCD4が選択された。

今後の展望

進化を実験的に再現することは難しく、仮説を実証することはできないが、その他のレンチウイルスのレセプターが分かれば、宿主とレンチウイルスとの関係をより明確にできると期待している。またレセプター以外にも宿主域を規定している要因がある。とくに最近、レトロウイルスに対する細胞内抵抗性因子（TRIM5α）が広く哺乳類で存在していることが明らかになった。今後は、これら細胞内抵抗性因子とレセプターによるレンチウイルスの宿主域特異性決定機構をより詳細に明らかにしていきたい。

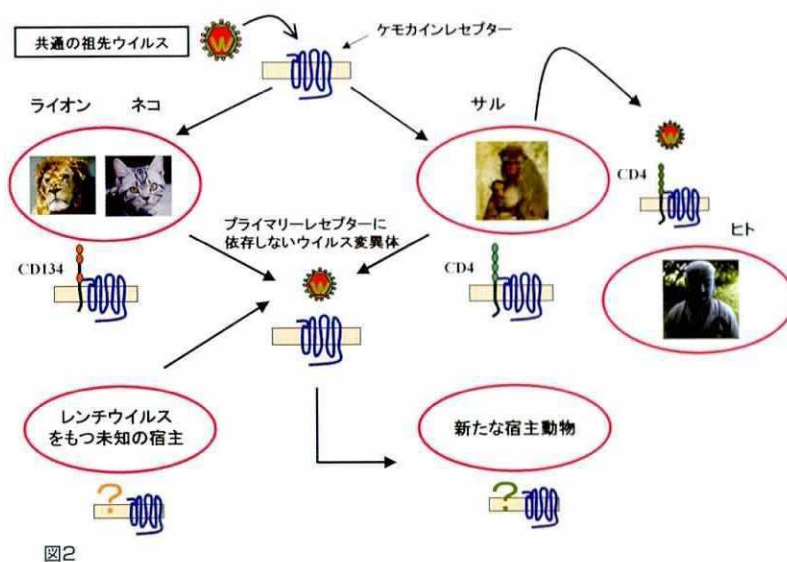


図2：レンチウイルスの進化予想図。共通祖先のレンチウイルスがケモカインレセプターを介してネコ科動物やサルに感染し、それぞれの宿主で進化し、プライマリーレセプターを選択した。あるいは、プライマリーレセプターを必要としない変異体が出現し、別の宿主に感染し、その後プライマリーレセプターを選択し直した。

主要業績リスト

- Shimajima M. et al. (2004) Use of CD134 as a primary receptor by the feline immunodeficiency virus. *Science* 303: 1192-1195.
- Nishimura Y. et al. (2004) Downmodulation of CD3 ϵ expression in CD8 α - β - T cells of feline immunodeficiency virus-infected cats. *J. Gen. Virol.* 85: 2585-2589.
- Shimajima M. et al. (2004) T cell subpopulations mediating inhibition of feline immunodeficiency virus replication in mucosally infected cats. *Microbes Infect.* 6: 265-271.
- Ericsson T.A. et al. (2003) Identification of receptors for pig endogenous retrovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 6759-6764.
- Shimajima M. et al. (2003) Usage of myeloma and panning in retrovirus-mediated expression cloning. *Anal. Biochem.* 315:138-140.
- Kurihara T. et al. (2003) Sensitivity to human serum of gammaretroviruses produced from pig endothelial cells transduced with glycosyltransferase genes. *Xenotransplantation* 10: 562-568.
- Shimajima M. et al. (2003) Phenotypic changes in CD8⁺ peripheral blood lymphocytes in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Microbes Infect.* 5: 1171-1176.
- Nakamura K. et al. (2003) Phylogenetic analysis of Vietnamese isolates of feline immunodeficiency virus: genetic diversity of subtype C. *Arch. Virol.* 148: 783-791.
- Kohmoto M. et al. (2003) Experimental mucosal infection with molecularly cloned feline immunodeficiency viruses. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10: 185-188.