

HIV-1 の感染様式を定量化！ -数学と実験の融合研究で新しい抗ウイルス薬開発を加速-

概要

九州大学大学院理学研究院の岩見真吾准教授は、京都大学ウイルス研究所の佐藤佳助教、小柳義夫教授、東京大学生産技術研究所の合原一幸教授らとの共同研究により、エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-1) の感染様式を定量化する事に成功しました。HIV-1 の感染には、細胞外に放出されたウイルス粒子が新たな標的細胞に感染する“cell-free 感染”と、感染細胞が大量のウイルス粒子を標的細胞に接触して直接受け渡す“cell-to-cell 感染”という 2 つの様式があります。しかし、これら 2 つの様式がどのように相互作用し、協同的にウイルス感染を広げているかは明らかにされていませんでした。研究グループは今回、数学と実験を融合するというユニークなアプローチによって 2 つの感染様式を定量的に解明しました。今後、HIV-1 の感染を防ぐための全く新しい作用メカニズムをもつ抗ウイルス薬の開発を加速させる事に繋がります。本研究の一部は、総合科学技術会議により制度設計された最先端研究開発支援プログラム (FIRST 合原最先端数理モデルプロジェクト) により、日本学術振興会を通して助成されたものです。

本研究成果は、2015 年 10 月 6 日 (火) にオープンアクセスジャーナル『eLife』に掲載されました。

背景

ヒト免疫不全ウイルス I 型 (HIV-1) は、免疫細胞 (主に CD4 陽性 T 細胞) に感染する事で免疫系を破壊し、後天性免疫不全症候群 (エイズ) を引き起こします。現在、抗 HIV-1 薬として 20 種以上の薬剤が市場化されており、これらの多剤併用療法 (combinational anti-retroviral therapy; cART) が標準となっています。cART によって、HIV-1 感染症はもはや“死の病”ではなくなり、感染者は適切な治療を受ければ天寿を全うする事ができます。しかしながら、この cART をもってしても HIV-1 感染症の根治には至らないため、生涯にわたる服薬継続が必須です。cART では HIV-1 を排除できない理由として、抗 HIV-1 薬が効きにくい感染細胞、あるいは、ウイルス感染サイクルが体内で維持されている事が挙げられます。特に、感染細胞が大量のウイルス粒子を標的細胞に直接受け渡す“cell-to-cell 感染” (図 1 下) という感染様式が、cART 療法下における持続的なウイルス感染の一因として近年注目を集めています。

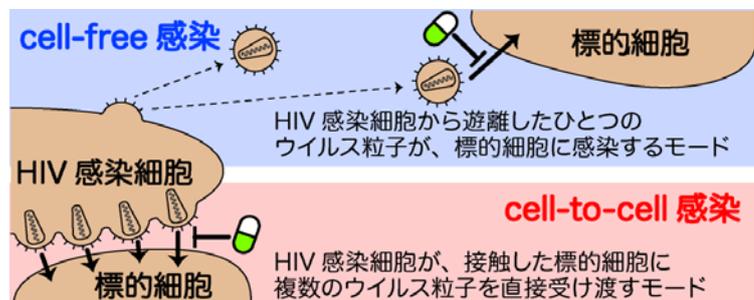


図 1 Cell-free 感染 (上) と cell-to-cell 感染 (下) .

通常、ウイルス感染といえば、感染細胞から放出されたウイルス粒子が新たな標的細胞に感染する“cell-free 感染” (図 1 上) という様式が想起されます。cell-free 感染とは、ひとつのウイルス粒子がひとつの標的細胞に感染する様式です。一方、cell-to-cell 感染とは、感染細胞上の複数のウイルス粒子が直接標的細胞と接触し、感染する様式です。そのため、cell-free 感染に対しては十分な効果を発揮する抗 HIV-1 薬での血中濃度であっても、cell-to-cell 感染に対してはその薬効が低下あるいは無効化してしまうと考えられます (Sigal et al., *Nature*, 2011) (図 1)。従って、HIV-1 感染における cell-to-cell 感染の実体を明らかにする事は、現在の治療戦略の見直し、ならびに、今後の抗ウイルス薬の開発指針において重要だと期待されています。

通常、ウイルス感染といえば、感染細胞から放出されたウイルス粒子が新たな標的細胞に感染する“cell-free 感染” (図 1 上) という様式が想起されます。cell-free 感染とは、ひとつのウイルス粒子がひとつの標的細胞に感染する様式です。一方、cell-to-cell 感染とは、感染細胞上の複数のウイルス粒子が直接標的細胞と接触し、感染する様式です。そのため、cell-free 感染に対しては十分な効果を発揮する抗 HIV-1 薬での血中濃度であっても、cell-to-cell 感染に対してはその薬効が低下あるいは無効化してしまうと考えられます (Sigal et al., *Nature*, 2011) (図 1)。従って、HIV-1 感染における cell-to-cell 感染の実体を明らかにする事は、現在の治療戦略の見直し、ならびに、今後の抗ウイルス薬の開発指針において重要だと期待されています。

■内 容

研究グループは、培養細胞を用いた HIV-1 感染実験解析と数理モデルを用いたデータ解析を融合させる事で「2つの感染様式がどのように相互作用し、協同的に HIV-1 感染を広げているか」という謎の解明に取り組みました。実験の解析において特筆すべき点は、HIV-1 の cell-to-cell 感染を阻害するために、振とう培養系 (※1) を用いたことです (図 2)。ゆっくりと培養フラスコを揺らしながらウイルス感染実験を行う事で、細胞同士の接触を物理的に阻害し、ウイルス感染様式から、cell-to-cell 感染を排除することができます。開発した数理モデルとコンピュータシミュレーションを駆使して、cell-to-cell 感染と cell-free 感染が混在する通常の培養系 (静置培養) から取得した時系列データと、cell-free 感染のみが存在する振とう培養系から取得した時系列データを解析する事で、それぞれの感染様式の寄与率を以下の数学的指標により世界で初めて定量する事に成功しました。

ひとつの感染細胞が、その生涯に感染させる 2 次感染細胞数を基本再生産数 (R_0) と呼びます。開発した数理モデルより再生方程式を導く事で、基本再生産数を cell-to-cell 感染由来の 2 次感染細胞数 (R_{cc}) と cell-free 感染由来の 2 次感染細胞数 (R_{cf}) に分解できる事を発見しました。これらの指標の観点から、cell-to-cell 感染は感染全体の約 60% (i.e., $100 \times R_{cc} / (R_{cf} + R_{cc})$) を担っている事が明らかとなりました。また、数理モデルよりマルサス係数 (※2) を計算する事で、cell-to-cell 感染はウイルスの適応度 (ウイルス感染の速度) を 3.9 倍も増加させている事も判明しました。

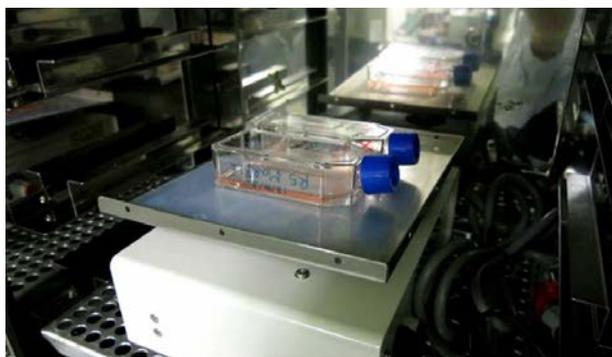


図 2 Cell-to-cell 感染を阻害するための振とう培養系。

■効 果

本研究成果により、HIV-1 複製において cell-to-cell 感染が十分に大きな役割を果たしている事がデータとして明らかになりました。また、先行研究で報告された「cell-to-cell 感染は抗 HIV-1 薬に抵抗性がある」という事実と照らし合わせると、この感染モードが cART 療法下における持続的なウイルス感染の原因になっている可能性が高いといえます。よって HIV-1 感染を完治・治癒するためには、cell-to-cell 感染を標的にした新しい抗 HIV-1 薬の開発や治療戦略が効果的であると考えられ、今後、HIV-1 の感染予防や治癒のための全く新しい作用メカニズムをもつ抗ウイルス薬の開発の指標となります。

■今後の展開

1. HIV-1 固有のウイルス性タンパク質が、2つの感染様式にそれぞれどのような影響を与えているかを調べている。
2. 実験動物の生体内における細胞接触のライブイメージングとコンピュータシミュレーションによる解析により cell-to-cell 感染の動態を定量的に理解する研究を進めている。
3. 数理モデルやコンピュータシミュレーションを駆使した数理科学的な手法を用いる事で HIV-1 感染の未解明な感染メカニズムを解明する研究を進めている。

【用語解説】

(※1) 振とう培養系：シーソー型シェイカーを用いて細胞培養用フラスコを穏やかに振とうさせることで、細胞どうしの接触を妨げる培養系。

(※2) マルサス係数：感染初期におけるウイルスの指数的な増殖率のこと。

■論文情報

論文名 : Cell-to-cell infection by HIV contributes over half of virus infection.

雑誌名 : eLife 2015;4:e08150

著者 : Shingo Iwami†, Junko S. Takeuchi†, Shinji Nakaoka, Fabrizio Mammano, François Clavel, Hisashi Inaba, Tomoko Kobayashi, Naoko Misawa, Kazuyuki Aihara, Yoshio Koyanagi, & Kei Sato. (†Equal contribution).

URL: <http://elifesciences.org/content/4/e08150>

【お問い合わせ】

九州大学理学研究院 生物科学部門
准教授 岩見 真吾 (いわみ しんご)

Mail : siwami@kyushu-u.org

京都大学 ウイルス研究所ウイルス病態研究領域
助教 佐藤 佳 (さとう けい)

電話 : 075-751-4813

FAX : 075-751-4812

Mail : ksato@virus.kyoto-u.ac.jp

東京大学 生産技術研究所
教授 合原 一幸 (あいはら かずゆき)

電話 : 03-5452-6691

FAX : 03-5452-6692

Mail : aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp