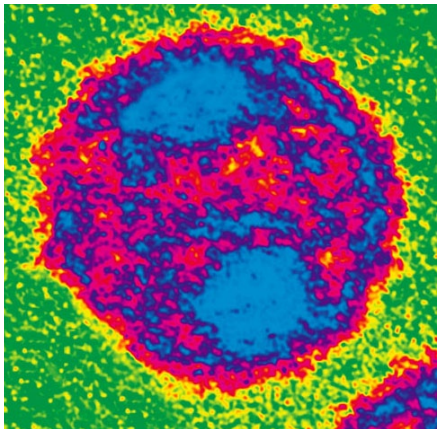
HIV-1 株の 90％以上に効く抗体

Souped-up antibody fends off HIV

Heidi Ledford　2010 年 7 月 8 日　オンライン掲載
www.nature.com/news/2010/100708/full/news.2010.341.html

エイズの主要な原因ウイルスである HIV-1 には数多くの種類の株があるが、その 90％以上を無力化する広域中和抗体が見つかった。



HIV ウイルスの電子顕微鏡写真。

© DECO/ALAMY

優れたエイズワクチンを実現するカギは、多種類の HIV-1 株に有効な「広域中和抗体」にある。2009 年にはそうした抗体が次々と見つかり、9 月に発表された論文では、最大 78％の株を無力化できる抗体セットが報告された[1]。そして今回、HIV-1 の 90％以上の株に有効な抗体が見つかり、*Science* に 2 本の論文が掲載された[2,3]。

これまでの抗 HIV-1 抗体の研究では、有効なのは特異的な抗体で、相手になる株は 2 ～ 3 種類だと考えられてきたが、最近になって状況は一変したといわれている。

ユニークな構造

過去に同定された有望な抗 HIV-1 抗体は、多くの場合、抗体のある領域が異常に長かったり、特定の化学的修飾を含んでいたり、変わった構造をしていた。ワクチンによって、生体内でこうした構造の抗体をどう産生させるのかもわからない。

「抗体は人間に似ています。それぞれの抗体はそれぞれの性質をもっているのです」と、米国立アレルギー・感染症研究所のワクチン研究センター（メリーランド州ベセスダ）の構造生物学者で、今回の 2 つの論文の共著者である Peter Kwong はいう。「治療に有望なこうした抗体はいうなれば、異端児なのです」。

そこで Kwong たちは、別の試みを始めた。「さまざまな種類の HIV-1 株に中和効果を示す抗体」つまり広域中和抗体を探し始めたのだ。ただしそれは極めてまれな存在だ。Kwong 自身、まるでキュービックジルコニアの山の中からダイヤモンドを探すようだといっている。

そこで研究チームは、$CD4^+$ 細胞（HIV の標的）と相互作用する HIV ウイルスのエンベロープ部分に対する抗体を選択的に捕捉するプローブを設計した。このとき、不要な抗体が結合しないように、免疫応答に作用しそうなほかのエンベロープ領域を別のウイルスに由来するタンパク質に置き換えてマスキングした[2]。

研究チームは、HIV-1 保有者 15 人に由来する抗体産生白血球（B 細胞）2500 万個をスクリーニングした。結果、29 個の B 細胞がヒットし、広域中和作用をもつ抗体が 3 種類同定された。その中の 1 つ VRC01 を構造解析し、VRC01 が $CD4^+$ 細胞に対して HIV-1 とそっくりの結合をするが、わずかに 6Å ずれており、43°回転していることがわかった[3]。

新たな希望と新たな難題

しかしこの抗体からワクチンを設計するには、「親和性成熟」という問題が立ちはだかる。これは、体内で継続的に抗体が産生される過程で、抗体遺伝子に変異が導入され、抗原に対して最も高い親和性をもつクローンが選択されていく現象だ。その結果、成熟した抗体の大半は約 10 ～ 15 個の変異をもつことになる。VRC01 の場合、変異は 66 個もあり、変異のない未成熟型では HIV-1 を阻止できないことがわかった。

今のところ抗体成熟過程の機序はまだ完全にはわかっておらず、こうした変異を適切に起こさせるようなワクチン設計は難しい。2 つの論文の共著者で、ワクチン研究センターのウイルス学者 Gary Nabel は、多数の変異をもつ成熟抗体の産生には、反復接種や、接種回によって成分を変える必要があるかもしれないと考えている。例えば、初回ワクチンで VRC01 の基本構造の生成を促し、次に接種するワクチンで特異的な成熟型 VRC01 を選別させる、などである。

こうした広域中和抗体は、抗レトロウイルス療法の代わりに、HIV 感染患者に直接使うこともできるだろうと Nabel は話す。しかし、治療の難しさや追加費用の問題を正当化するためには、既存薬より効果が高いことを示す必要がある。

さらに、誰でもヒトは広域中和抗体を産生できるのか、それとも一部のヒトしかできないのかを検証することも重要である。研究チームは現在、今回とは別の患者で広域中和抗体を探しており、さらなる結果が期待できると Kwong はいう。

これらの機序が解明されれば、VRC01 抗体産生ワクチンとほかの広域中和抗体産生ワクチンとを組み合わせることで、ほぼすべての HIV-1 株の感染を阻止できるようになり、変異しやすい HIV-1 ウイルスの耐性を抑制できるのではないかと、Nabel は話す。「3 種類のワクチンの混合で HIV-1 感染を阻止できるようになる見込みは、十分あります」。■

（翻訳：船田晶子、要約：編集部）

1. Walker, L. M. *et al. Science* **326**, 285-289 (2009).
2. Wu, X. *et al. Science* doi:10.1126/science.1187659 (2010).
3. Zhou, T. *et al. Science* doi:10.1126/science.1192819 (2010).

©2010 NPG Nature Asia-Pacific. All rights reserved