

—グラビア—

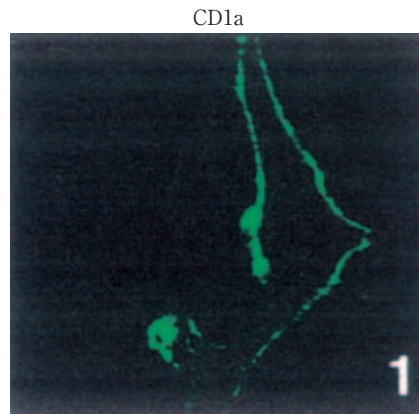
イソギンチャクモドキ由来赤色蛍光タンパク (DsRed2) を用いたエイズウイルス *nef* 遺伝子産物と脂質抗原提示分子 CD1a 相互作用の解析

新谷 英滋 大脇 敦子 高橋 秀実
日本医科大学微生物学・免疫学

Analysis of the Interaction between HIV-1 *nef* Product and CD1a, a Lipid Antigen Presenting Molecule, Using DsRed2

Eiji Shinya, Atsuko Owaki and Hidemi Takahashi

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School



エイズウイルス (HIV-1) *nef* 遺伝子産物 (Nef) は、後天性免疫不全症候群の発症に深く関わっていることが知られている。その詳細な発症への関与ははまだ明らかではないが、Nef の作用のひとつとして、ウイルス由来のペプチド情報を提示する分子であるクラス I MHC の発現を抑制することにより、HIV が免疫監視システムから回避する可能性が想定されている。一方、エイズ発症を抑制する上で、粘膜内に棲息する HIV-1 感染樹状細胞を制御することの重要性が強く示唆されているが、この樹状細胞上にはクラス I MHC 分子とともに、もう一つの抗原提示分子である、脂質抗原を提示する CD1 分子群が恒常的に発現している。最近われわれは、未成熟樹状細胞 (iDCs) において HIV-1 Nef により CD1a の発現が抑制されることを見だし、Nef の存在が CD1a 分子拘束性の T 細胞からの回避を惹起する可能性を報告した (Shinya, E et al, Virology 2004; 326: 79-89)。今回提示した写真は、*nef* 遺伝子とイソギンチャクモドキ由来赤色蛍光タンパク (DsRed2) 遺伝子のキメラ遺伝子発現ベクターを作製し、CD1a 遺伝子とともにヒト HeLa 細胞に同時に発現させ、レーザー共焦点顕微鏡で細胞内局在を観察したものである。

解説

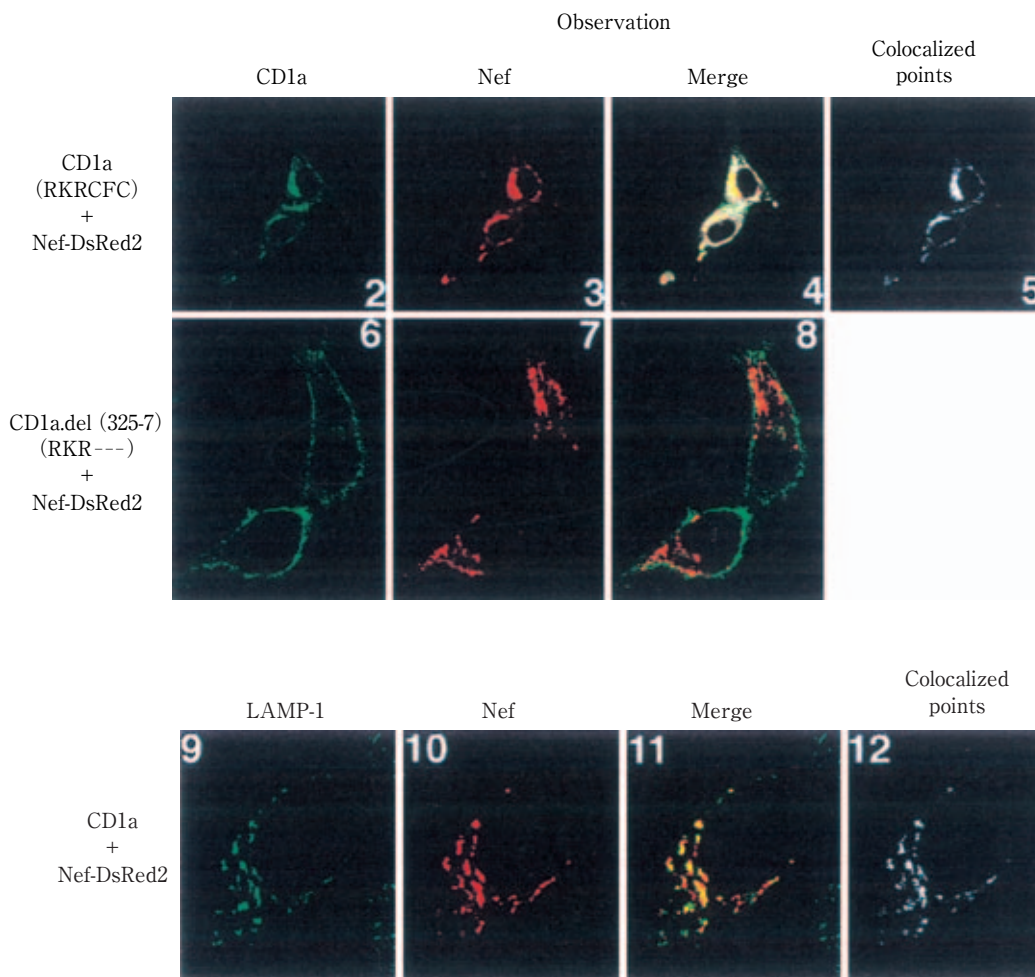
樹状細胞は免疫の司令塔ともいわれる重要な細胞である。この樹状細胞は、病原体の侵入門戸である真皮、粘膜に広く分布し、病原体の侵入を最初に認識後、リンパ節に移動し、そこで抗原を T 細胞に提示し、免疫反応を惹起する。こうした役割から、樹状細胞は免疫系の見張り (sentinel)、あるいはプロフェッショナル抗原提示細胞とも呼ばれている。この樹状細胞は粘膜で HIV に効率よく感染し、感染した樹状細胞は移動先のリンパ節で、抗原提示を受けるために集まる CD4 陽性 T 細胞に HIV を感染伝播する。つまり、HIV 感染からエイズ発症に至る過程を阻止するには感染樹状細胞の制御がキーポイントとなるものと考えられる。

樹状細胞は抗原提示細胞として、ペプチド抗原を提示するクラス I MHC 分子のみならず、脂質抗原を提示する CD1 分子も発現しており、今回写真で示したように、Nef は CD1 分子に結合し、その細胞内移動を抑制している。こうした事実は、HIV 感染樹状細胞が MHC 拘束性 HIV 由来ペプチド特異的キラー細胞のみならず、HIV 由来脂質抗原特異的エフェクター細胞により認識され排除されることを避けていることを示唆している。

連絡先：新谷英滋 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学微生物学・免疫学教室

E-mail: eiji@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)



従来試みられてきた抗エイズペプチドワクチンはいまだに効果が明らかでない。その理由としては、① HIV のゲノム遺伝子の変異の素早さ、② MHC 分子の個体差などが挙げられている。これに対し CD1 で提示される HIV 由来脂質抗原は、その分子構造から考えて HIV のゲノム遺伝子の変異してもいちいち変化するとは考えにくく、また CD1 分子には個体差がない。従って、CD1 で提示される HIV 由来脂質抗原を基にした脂質ワクチンは、個々の個体で異なる MHC 分子により提示されるペプチドワクチンとは異なり、万人の体内で共通な作用を誘発する新たな抗エイズワクチンとしての大きな可能性を秘めている。

写真の説明

CD1a 分子は HIV-1 Nef により細胞表面から核近傍へ移動する。 CD1a は生理的には主として細胞表面に分布する (写真 1)。しかしながら、Nef-DsRed2 キメラ遺伝子と CD1a を同時に発現させると、CD1a 分子は核近傍に局在化し (写真 2)、DsRed2 で標識された HIV-1 Nef も同様に核近傍に分布する (写真 3)。CD1a と HIV-1 Nef を重ね合わせるとその分布の多くが一致する (黄色、写真 4)。この場合一致率 50% での分布をみると核近傍でよく一致していた (写真 5)。

遺伝子産物の相互作用は CD1a 細胞質内ドメインに依存する。 CD1a の細胞質内ドメインは RKRCFC という 6 つのアミノ酸からなる。C 末端の 3 アミノ酸を欠失した変異型 CD1a (CD1a. del (325-7)) と Nef-DsRed2 キメラ遺伝子を同時に発現させると、CD1a. del (325-7) は細胞表面にとどまり (写真 6)、HIV-1 Nef の細胞内局在 (写真 7) とは全く一致しなくなった (写真 8)。

CD1a は Nef により LAMP-1 陽性エンドゾーム/リソゾームに移動する。 CD1a と Nef-DsRed2 キメラ遺伝子が同時に発現させ、抗 LAMP-1 抗体で反応させ FITC 標識二次抗体で可視化したところ、Nef-DsRed2 キメラ (写真 10) と LAMP-1 陽性コンパートメントすなわち後期エンドゾーム/リソゾーム (写真 9) と細胞内局在はほぼ一致した (写真 11, 12)。