

## 樹状細胞 CD1 分子による脂質抗原提示に対する HIV-1 感染の影響

新谷 英滋

日本医科大学微生物学・免疫学

Effect of HIV-1 Infection on Lipid Antigen Presentation of CD1 Molecules in Dendritic Cells

Eiji Shinya

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School

## Abstract

Dendritic cells (DCs) play an important role as professional antigen (Ag)-presenting cells in the context of HIV-1 infection and AIDS pathogenesis. DCs are unique, since all the CD1 molecules, namely CD1a, CD1b, CD1c and CD1d, are expressed in DCs. When DCs are infected with HIV-1, the product of HIV-1 accessory genes such as *nef* gene down-regulates both the lipid Ag presentation by CD1s and the peptide Ag presentation by MHC molecules, as well as their surface expression, which results in evasion from immune surveillance. It is also reported that CD1d-restricted NKT cells can be infected with HIV-1 and that their numbers are decreased in HIV-1 positive patients, which suggests the involvement of CD1 lipid Ag presentation in the context of HIV-1 infection. Thanks to anti-retroviral therapy (ART), the prognosis of patients with AIDS has been remarkably improved with the recovery of host immunity due to the suppression of HIV-1 proliferation. But HIV-1 survives ART in AIDS patients even after viral RNA levels become undetectable in the peripheral blood, hiding in so-called "reservoirs." Once ART is terminated, HIV-1 appears again. Therefore, we need to identify the HIV-1 reservoirs and exclude HIV-1 completely from them. DCs are strong candidates as HIV-1 reservoirs, so it is critical to clarify how HIV-1-infected DCs evade immune surveillance if AIDS is to be cured. In this review, we discuss the role of DCs in HIV-1 infection, and the role of hematopoietic cell kinase (Hck), which seems to be a key factor in the immune evasion of HIV-1 infected DCs. We also consider possible combination therapy with Hck inhibitors, lipid Ag stimulation of DCs and immune checkpoint inhibitors, in relation not only to AIDS but also to other chronic viral infections and malignant diseases.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 180-189)

**Key words:** HIV-1, CD1, lipid antigen, dendritic cell, hematopoietic cell kinase

## はじめに

HIV-1 感染症の成立には樹状細胞 (dendritic cells,

DC) が大きな役割を果たしており, HIV-1 感染 DC の制御がエイズ治癒への大きなポイントとなる. DC はプロフェッショナル抗原提示細胞であり, すべての CD1 脂質抗原提示分子すなわち CD1a, CD1b, CD1c,

Correspondence to Eiji Shinya, MD, PhD, FACP, FRCP, Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: eiji@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

CD1d を発現するユニークな細胞である。DC は HIV-1 に感染すると、HIV-1 のアクセサリ蛋白である Nef などにより、ペプチド抗原提示分子 MHC および脂質抗原提示分子 CD1 の表面発現と抗原提示が抑制され、HIV-1 感染 DC は免疫系の監視から逃避する。一方 CD1d 拘束性 NKT 細胞は HIV-1 に感染し、HIV-1 陽性患者ではその数が減少していることも知られている<sup>12</sup>。後天性免疫不全症候群、いわゆるエイズ (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) は、抗レトロウイルス療法 (ART) の発達により、Human Immunodeficiency virus-1 (HIV-1) 増殖抑制による患者の免疫能の回復が可能となったため、HIV 感染者の生命予後は著しく改善された。しかし、その ART をもってしても HIV を感染者の体内から駆逐することはできない。ART によって血中の HIV-1 量が検出限界以下になったとしても HIV-1 は “reservoir” と呼ばれる細胞群に潜伏感染しており、ART を中止すると HIV-1 は再び出現してしまうのである。そこで、エイズの “治癒” のためには、その “reservoir” を同定し、そこに潜伏している HIV を駆逐することが必要となる。そして DC は HIV-1 reservoir の有力候補であり、HIV-1Nef による HIV-1 感染 DC の免疫逃避機構の解析は HIV-1 感染症であるエイズ治癒に不可欠である。本稿では、DC の HIV-1 感染成立に果たす役割、および HIV-1Nef による HIV-1 陽性 DC の免疫逃避機構に Hematopoietic cell kinase (Hck) が大きく関与することを述べるとともに、Hck 阻害剤と脂質抗原による DC 刺激の併用によるエイズ治癒のための治療法、さらには脂質抗原刺激と免疫チェックポイント阻害剤の併用による抗腫瘍治療への応用についても述べたい。

HIV-1 reservoirs としては種々の細胞が想定されている<sup>3</sup>。従来、静止期メモリー CD4 陽性 T 細胞がその有力候補に挙げられていたが、T 細胞以外にもマクロファージ、DC、濾胞 DC (Follicular dendritic cells, fDC)、上皮細胞、さらに CD34+CD45+collagen I+Fibrocytes、中枢神経系の星状細胞 (astrocytes)、CD56+CD3-NKT 細胞などが HIV-1 reservoirs (non-T cell reservoirs) の候補である。中でもランゲルハンス細胞 (LC) を含む DC は、HIV-1 初感染に大きな役割を果たすことが知られており、われわれは DC に焦点をあてて研究を進めてきている。

## HIV-1 と DC : HIV-1 は免疫情報の流れをハイジャック!

DC は多様な抗原提示細胞であり、免疫反応の司令塔ともいえる重要な役割を果たしている。すなわち末梢組織において抗原を貪食処理し、リンパ組織に移動して、リンパ球に抗原提示し、またサイトカインを分泌し免疫反応を開始するのである<sup>4</sup>。DC は骨髄由来 DC とリンパ由来 DC に大別され、さらに plasmacytoid DC (pDCs)、myeloid DC (mDCs)、上皮組織に存在する LC、腸管上皮 DC に分かれる<sup>5</sup>。

ところで効果的な抗ウイルス免疫の成立には CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocytes, CTL) 誘導が必須であり、CTL 活性化には、体表面などからリンパ節に移動してきた DC ではなく、リンパ節に元々存在していた DC (lymphoid-resident DCs) が重要な役割を果たすことが、マウスの単純ヘルペスウイルス感染実験では証明されている<sup>6</sup>。つまり、リンパ節において異なる DC サブセット間、例えば体表面から移動してきた LC と lymphoid-resident DC 間での抗原の受け渡しが必要と考えられるわけである。そして近年 LC において抗原補足に重要な役割を果たしている Langerin 分子のライガンドとして glycosaminoglycan (GAG) hyaluronic acid が同定され、LC-DC のクラスター化による LC-DC の相互作用とそれに伴う LC から DC への抗原移動に関連して、特に抗 HIV-1 CTL 誘導のメカニズムが報告された<sup>7</sup>。すなわち、Langerin を介して HIV-1 粒子に感染した表皮由来の LC の一部は、成熟化しつつリンパ節に移動し、そこに元々存在していた Lymphoid-resident DC に抗原を transfer する。そして CD8 陽性 T 細胞に MHC クラス I 分子でペプチド抗原が提示 (クロスプレゼンテーション) されることにより HIV-1 に対する CTL 反応が惹起される (図 1 左)。

しかし、このような免疫系の MHC 分子を介したペプチド抗原情報の流れは HIV-1 感染細胞では、HIV-1 Nef により抑制され、結果としてクロスプレゼンテーションは抑制される (図 1 左下, Cross presentation ↓)<sup>8</sup>。また、CD1 分子を介した脂質抗原情報の流れも、HIV-1 Nef および Vpu で抑制されてしまう (図 1 右下, 免疫シナプス ↓)<sup>9,10</sup>。一方、HIV-1 ウイルス粒子は、抑制された免疫情報の流れとは対照的に、HIV-1 感染 LC/DC から、あるいは LC から DC を介して CD1a 拘束性 T 細胞や CD1d 拘束性 NKT 細胞を含む CD4 陽性 T 細胞に効率よく感染することになる (図

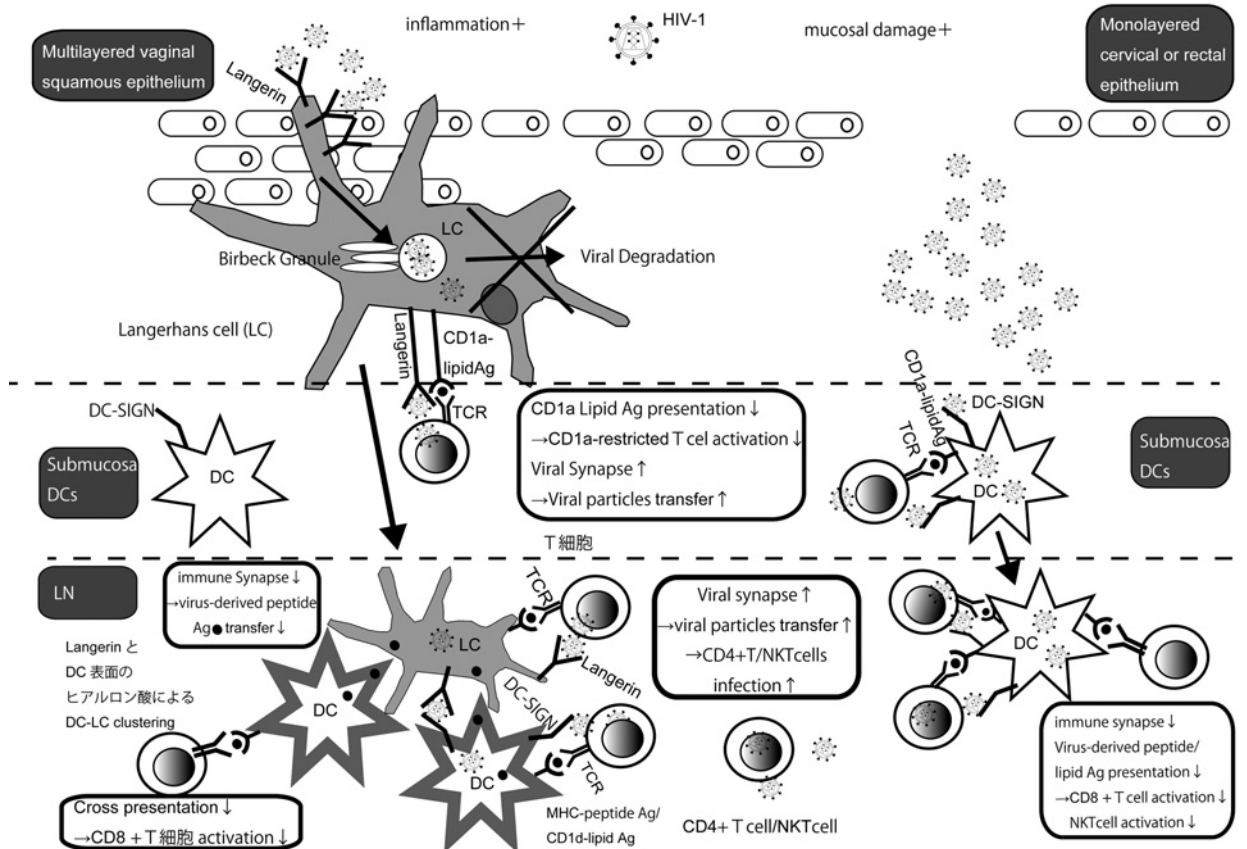


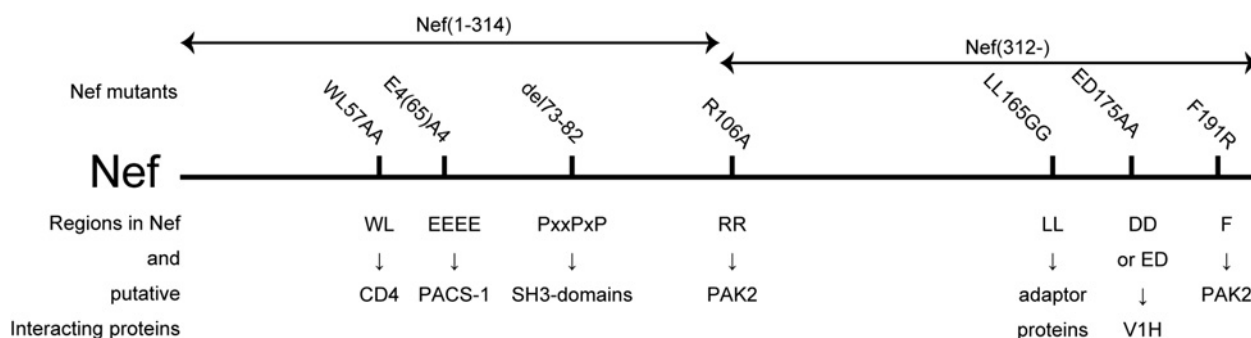
図1 HIV-1 感染における DC およびランゲルハンス細胞の役割と、HIV-1 Nef の作用

ランゲルハンス細胞 (LC) は表皮に存在し、Langerin によって HIV-1 と結合する。通常は Langerin と結合した HIV-1 はパーベック顆粒に運ばれ分解される (Viral degradation)。しかし、粘膜の炎症時、あるいは多量の HIV-1 粒子と遭遇した場合は、上皮では LC から CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$  細胞などに、粘膜下組織では LC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞に HIV-1 は感染伝播するものと考えられる (左側)。あるいは粘膜損傷などで粘膜下組織に達した HIV-1 と遭遇した DC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞ないし CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$  細胞に感染する (右側)。さらに HIV-1 と遭遇した LC ないし DC は成熟化しつつリンパ節に移動し、そこで CD4 陽性 T ないし NKT 細胞に感染する。このようななかで、*nef* を初めとする HIV-1 のアクセサリ遺伝子産物は、免疫情報の流れは抑制し (immune synapse ↓)、HIV-1 の感染伝播は亢進 (viral synapse ↑) して HIV-1 の感染伝播を促進し、宿主による免疫監視を逃避している。

### 1. ウイルスシナプス↑).

DC は種々の組織において数の上では多数派とはいえないが、免疫系における“衛兵”というその役割から、HIV-1 を初めとする病原体に真っ先に遭遇する重要な細胞群と考えられている。そして C-タイプレクチンのひとつである DC-specific intercellular adhesion molecule (KCAM)-3-grabbing nonintegrin (DC-SIGN)<sup>11</sup> を介して、T 細胞、中でも抗原情報を求めて集まってくる HIV-1 特異的な T 細胞に HIV-1 粒子を効率的に感染する<sup>12</sup>。特に、性感染における HIV-1 初感染の場として最も可能性の高い粘膜の表皮に分布する LC は、DC の中でも HIV-1 の侵入に際しては真っ先に遭遇する細胞と考えられる。LC においては DC-SIGN ではなく、やはり C-タイプレクチンの一つである Langerin<sup>13</sup> が HIV-1 のレセプターとして結合する。通常は Langerin はむしろ HIV-1 の T 細胞への

感染伝播を抑制するといわれている。Langerin と結合した HIV-1 の多くは Birbeck 顆粒に運ばれ分解されるのである<sup>14</sup>。しかしながら、単純ヘルペス感染やカンジダ、*Neisseria gonorrhoea* あるいは、*S. aureus*、*Listeria monocytogenes* による膣炎などの性感染症の合併による Langerin 機能の阻害、粘膜の損傷、あるいは多量の HIV-1 粒子に遭遇した場合などでは LC の Birbeck 顆粒で一部の HIV-1 粒子が分解されずに残る。そのため、上皮では LC から CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$  細胞などに、粘膜下組織では LC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞に HIV-1 は感染伝播するものと考えられる (図 1)。また粘膜損傷などで粘膜下組織に達した HIV-1 と遭遇した DC から CD1a 拘束性 CD4 陽性 T 細胞ないし CD1d 拘束性 NKT/ $\gamma\delta$  細胞に感染する (図 1)<sup>14-20</sup>。さらに、HIV-1 と遭遇した LC/DC は成熟化しつつリンパ節に移動することも知られてお

図2 一連の変異型 *nef* 遺伝子

Nef (-314) 遺伝子は Nef の N 端 1-104 アミノ酸を Nef (312-) は C 端 105 以降のアミノ酸をコードする。また、図に示された種々のタンパク因子との相互作用が知られている部位にそれぞれ変異が導入された。(文献 9 より許可を得て転載)

り<sup>21</sup>、そこで CD4 陽性 T/NKT 細胞に感染伝播する。このようにして、*in vivo* 感染において HIV-1 は免疫系の情報伝達の流れをハイジャックして効率的に感染伝播しているのである。

脂質抗原提示分子 CD1 に関する研究は、マウスでは CD1a, CD1b, CD1c が存在せずそれらのノックアウトマウスが作製出来ないことなどから CD1d の研究が先行し、HIV-1 感染 DC では、HIV-1 アクセサリータンパクである Nef と Vpu により CD1d の表面発現が抑制されると共に、HIV-1 感染に伴うスフィンゴ脂質代謝の変化による内因性 glucosylceramide 抗原発現も抑制され、免疫系の監視を逃避する仕組みが明らかになった<sup>22</sup>。一方、CD1 拘束性 T 細胞は末梢血 T 細胞の 1/10 から 1/300 を占めることがあきらかになり<sup>23</sup>、その中でも CD1a 拘束性 T 細胞が最も多いことが報告された<sup>24</sup>。そして MHC 分子によるペプチド抗原提示が HIV-1 Nef により抑制される<sup>8</sup>と同様に、末梢血単球由来の DC の CD1a 表面発現<sup>25</sup>、さらには、CD1a による脂質抗原提示も HIV-1 Nef により抑制されることが明らかになった<sup>9</sup>。これらの結果は、CD1a 拘束性の脂質抗原提示による免疫系も、CD1d 分子によるものと同様に、HIV-1 の *in vivo* 感染成立と AIDS 病態の成立に重要な役割を果たしていることを示唆しており、さらに CD1 分子を介した脂質抗原提示系による HIV-1 感染 DC ないし LC 刺激を介した HIV-1 reservoir の顕在化による ART 後残存 HIV-1 駆逐のための治療への応用の可能性も考えられる。そのためには HIV-1 による CD1 脂質抗原提示系の抑制機構を明らかにすることが重要となる。

### HIV-1 感染による CD1a 脂質抗原提示の抑制

HIV-1 感染による DC の CD1a 分子脂質抗原提示の

抑制には HIV-1 Nef が大きく関与している<sup>9,25</sup>。そこで一連の変異型 HIV-1 *nef* 遺伝子 (図 2) を作製し、sulfatide 特異的 CD1a 拘束性 T 細胞クローン K34B9 と末梢血単球由来 DC (PBMC-derived DC) を用いた CD1a 抗原提示アッセイ系 (図 3a) を用い、抗原提示細胞である DC に RNA-electroporation 法で *nef* 遺伝子導入を行った後に、CD1a 分子による特異的脂質抗原 sulfatide の提示を受けた K34B9 細胞が培養上清中に分泌した TNF- $\alpha$  を定量することで、CD1a 脂質抗原提示系に対する HIV-1 *nef* 遺伝子変異の影響を詳細に解析した。すると、Control (EGFP) と比較して、WL57AA, E4(65)A4, LL165GG, F191R などの変異型 *nef* 遺伝子では CD1a による脂質抗原提示は野生型 *nef* 遺伝子と同様に有意に抑制されたが、SH3 部位との相互作用関連塩基を欠損した del73-82 変異、PAK2 との相互作用関連塩基に変異を導入した R106A および F191R では野生型 *nef* 遺伝子で見られたような CD1a 脂質抗原提示の抑制がみられず、Nef-SH3 ドメイン間および Nef-PAK2 間の分子間相互作用が示唆された (図 3)。一方 *nef* 遺伝子を N 端側と C 端側に 2 分して、CD1a 分子と HeLa 細胞に共発現させ、分子内局在を観察したところ、アミノ酸(aa)73~82 を含む N 端末 Nef (Nef(1-314)) と CD1a の局在が有意に一致し、Nef と SH3 ドメインすなわち Hck との相互作用がここでも示唆された (図 4)。このことは Yeast two hybrid assay でも同様の結果であった (図 5)。そこで、さらに Nef, PAK2, Hck, CD1a4 分子の相互作用を解析するために、Protein fragment complementation assay を行った (図 6)。この方法では緑色蛍光タンパク Monomeric Kusabira Green (mKG) の遺伝子を 2 分割して、相互作用を解析する 2 つの蛋白の遺伝子とそれぞれキメラ遺伝子を作製して、同じ細胞に遺伝子導入して共発現し、十分な相互

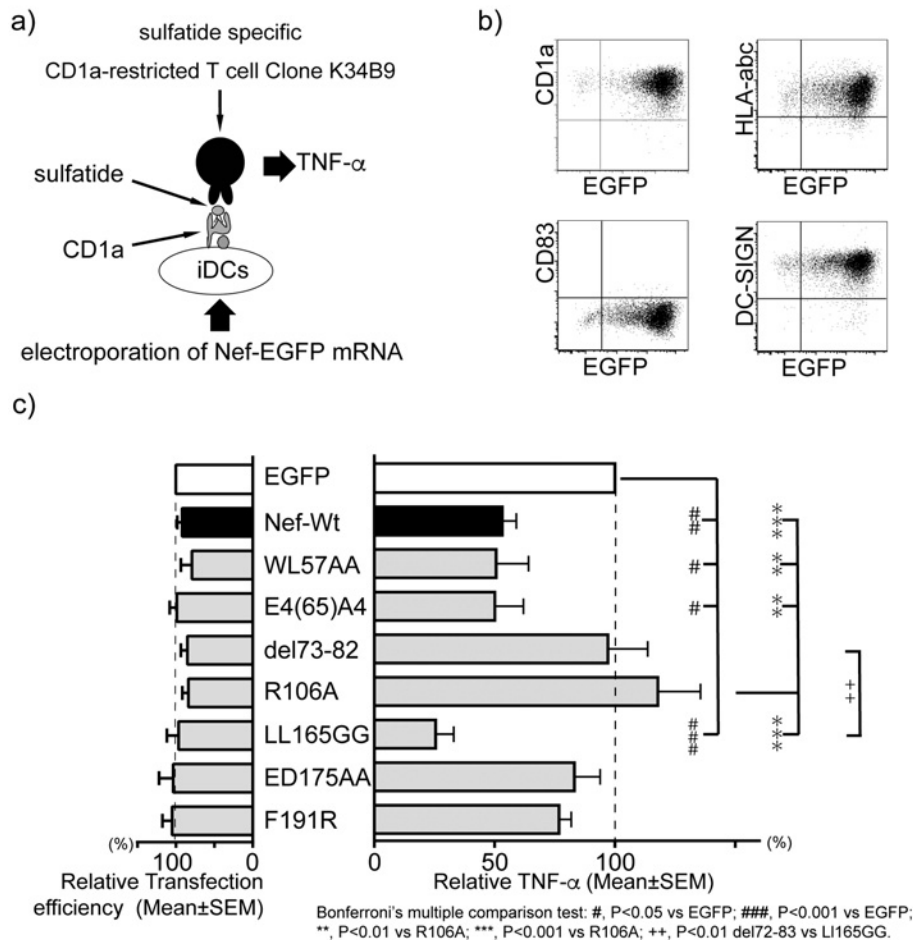


図3 NefによるCD1a脂質抗原提示の抑制

- a) CD1a抗原提示アッセイ  
 抗原提示細胞として末梢血単球由来のiDCsを用い、一連の変異型 *nef* 遺伝子のmRNAを遺伝子導入し、脂質抗原 Sulfatide をパルスして Sulfatide 特異的 CD1a 拘束性 T細胞 K349.1 に抗原提示し、培養上清中の TNF- $\alpha$  を定量した。
- b) mRNA electroporation  
 EGFP 遺伝子を iDC に導入したところ、導入効率は90%以上で、CD1a, HLA-abc, CD83, DC-SIGN などの発現に有意な影響はなかった。
- c) 左図：変異型 *nef* 遺伝子によっても、同時に遺伝子導入したマーカー遺伝子の導入効率に有意差は無かった。右図：TNF- $\alpha$  定量による CD1a 抗原提示は野生型 *nef* (Nef-Wt) で有意に抑制され、WL57AA, E4(65)AA, LL165GG でも同様であったが、del73-82, R106A, ED175AA, F191R では抑制はみられなかった。(文献9より許可を得て転載)

作用があれば再構成された mKG により緑色蛍光が陽性となる。感度が高く、また共焦点レーザー顕微鏡で相互作用の部位が確認できる方法である(図6a)。この方法により、NefとHck、NefとPAK2の間にそれぞれ相互作用が認められ、Nef-Hck相互作用は最も強い相互作用を示した(図6b)。さらにNef-CD1a相互作用はHckにより有意に増強される(図6c左右比較)とともに、HckのSH3部位との相互作用を阻害することが知られている *nef* 遺伝子の del73-82 変異により有意に抑制された(図6c, 4th bar)。同様にNef-PAK2相互作用もHckによっても有意な増強効果が観察さ

れた(図6e, 左右比較)。さらに、従来から報告されているPAK2との相互作用部位に変異を導入したR106A, F191Rでは抑制された(図6e, 5th bar, 8th bar, respectively)のみならず、PAK2には存在しないSH3部位との相互作用を阻害する *nef* 遺伝子の del73-82 変異によっても有意な抑制効果が観察された(図6e, 4th bar)。

そこで、NefとPAK2の細胞内局在を観察すると、2つの分子のそれが一致することが確認され、2者の分子間相互作用が示唆された(図7a)。さらに、Nef-PAK2分子間相互作用とHckの細胞内局在が一致す

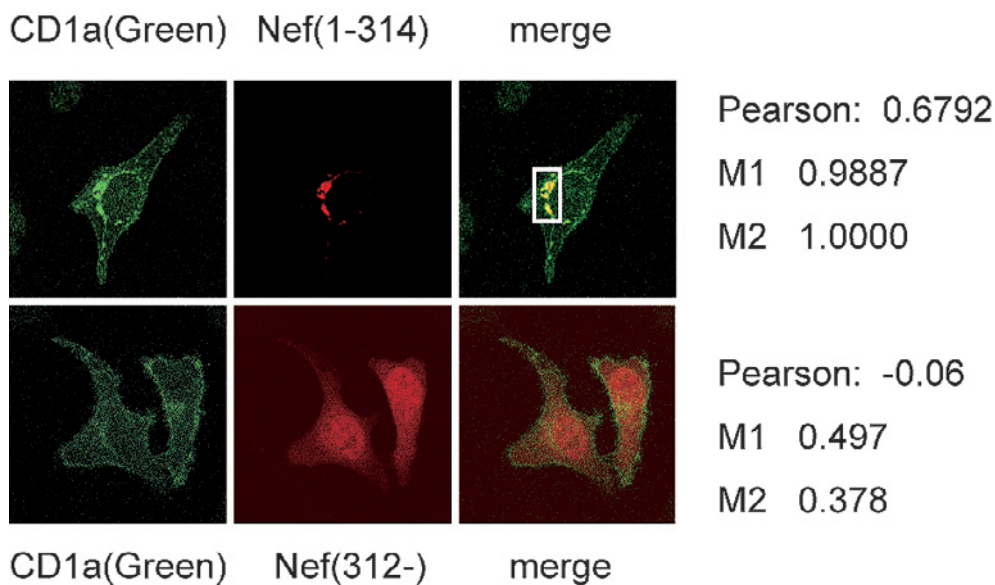


図4 CD1aと HIV-1Nefの細胞内局在  
 CD1a分子と Nef ないし Nef (1-314) の細胞内局在は有意に一致したが、CD1a分子と Nef (312-) の細胞内局在に有意な相関は見られなかった。(文献9より許可を得て転載)

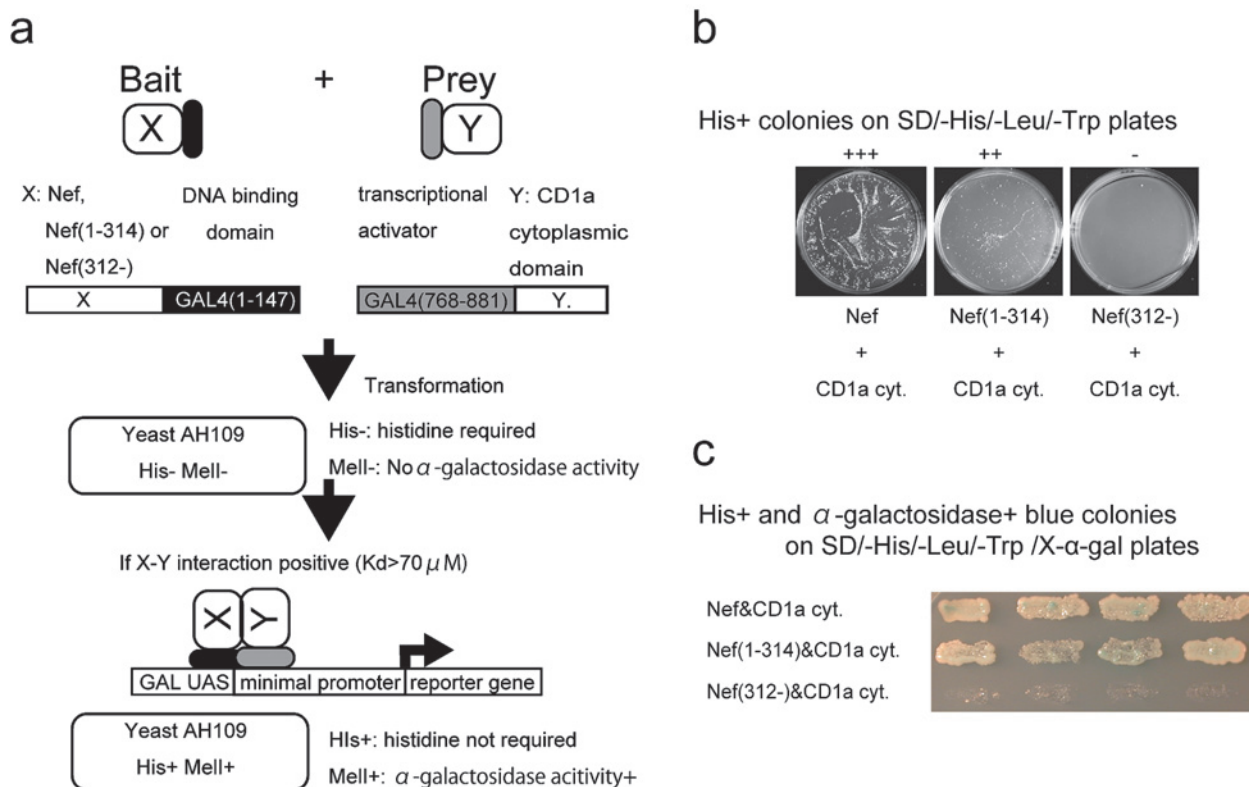


図5 Yeast two hybrid assay

野生型 *nef* 遺伝子 (Nef), *nef (1-314)*, あるいは *nef (312-)* 遺伝子のいずれかと GAL4 (1-147) DNA 結合部位遺伝子のキメラ遺伝子発現ベクター、および CD1a 細胞内ドメイン遺伝子と GAL4 (768-881) トランスクリプション活性部位遺伝子のキメラ遺伝子発現ベクターを作製し、AH109His<sup>-</sup>Mell<sup>-</sup>イースト株 (Clontech) に遺伝子導入する (a)。CD1a 細胞内ドメイン遺伝子と野生型 *nef* 遺伝子 (Nef) ないし *nef (1-314)* 遺伝子の組み合わせでは SC/-His/-Leu/-Trp プレートで His (+) コロニーがみられ (b)、SD/-His/-Leu/-Trp/X-α-gal プレートでは His +/X-α-galactosidase +コロニーがみられ (c)、CD1a と Nef の 1-314 アミノ酸との相互作用が示された。(文献9より許可を得て転載)

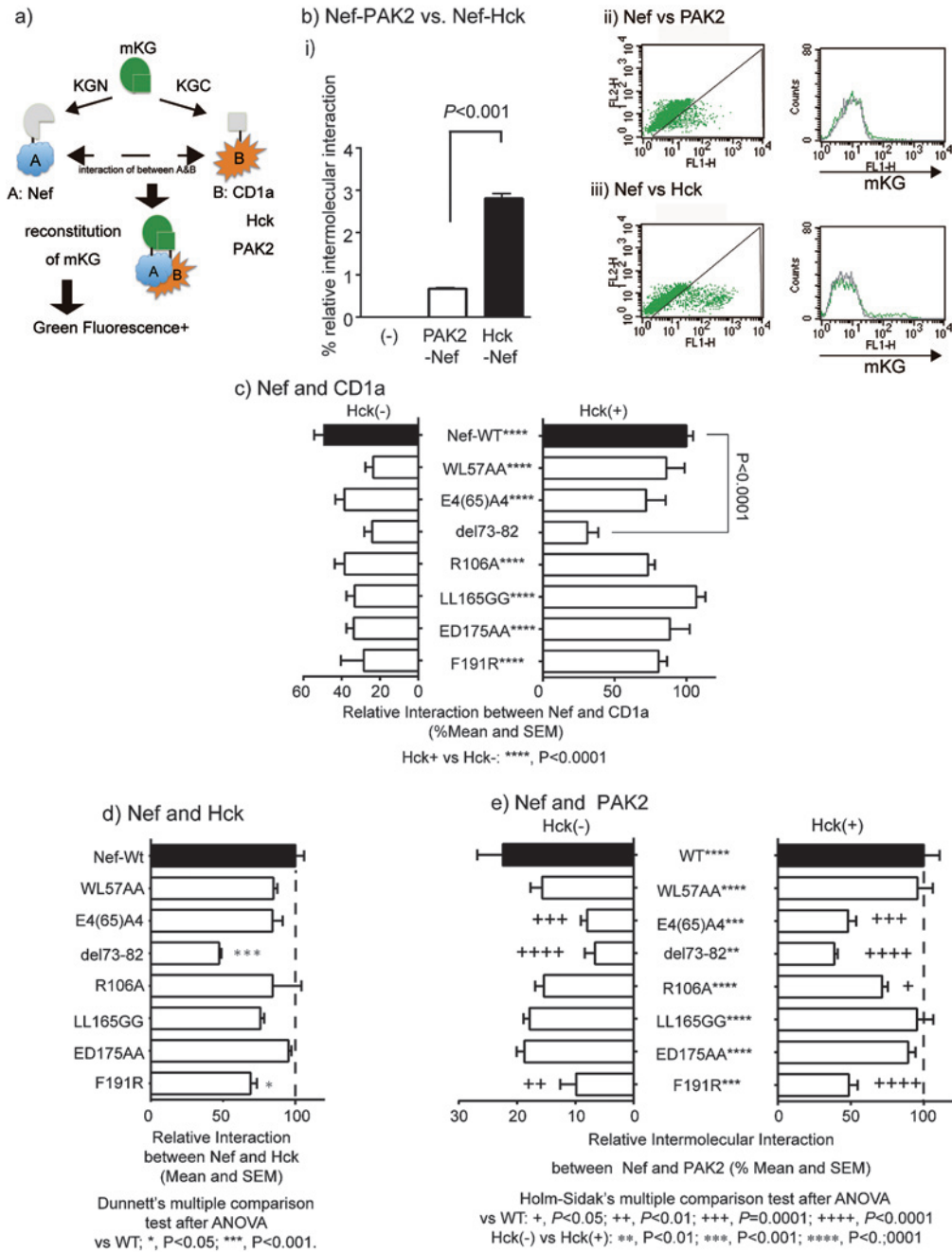


図6 Protein fragment complementation assay

- Monomeric Kusabira Green (mKG) 遺伝子を 2 分し、分子間相互作用を解析する 2 つのタンパク A, B の遺伝子それぞれとキメラ遺伝子を作成する。この 2 つのキメラ遺伝子を HCT116 細胞株に遺伝子導入する。A, B 間で有意な分子間相互作用がある場合 2 分された mKG 分子が再構成され緑色蛍光が観察される。
- Nef-PAK2, Nef-Hck 間で有意な分子間相互作用が観察された。Nef-Hck 相互作用は Nef-PAK2 のそれよりも有意に強いものであった。
- 一連の変異型 Nef と CD1a の相互作用の解析。野生型 Nef と CD1a 間で有意な相互作用が認められたが、SH3 部位との相互作用部位に変異を導入した del73-82 により有意に抑制された (4th bars)。また、Hck により Nef-CD1a 相互作用は常に増強された (それぞれ左右比較)。
- Nef と Hck 相互作用の解析。既報の通り SH3 部位との相互作用部位に変異を導入した del73-82 で抑制された (4th bar)。
- Nef と PAK2 の相互作用解析。Hck は Nef-PAK2 相互作用も有意に増強した (それぞれ左右比較)。Hck 非存在下では E4(65)A4 (左 3rd bar), del73-82 (左 4th bar), F191R (右 8th bar) で有意な抑制、Hck 存在下ではそれら (右 3rd, 4th and 8th bars) に加え R106A (右 5th bar) でも有意な抑制がみられた。(文献 9 より許可を得て転載)

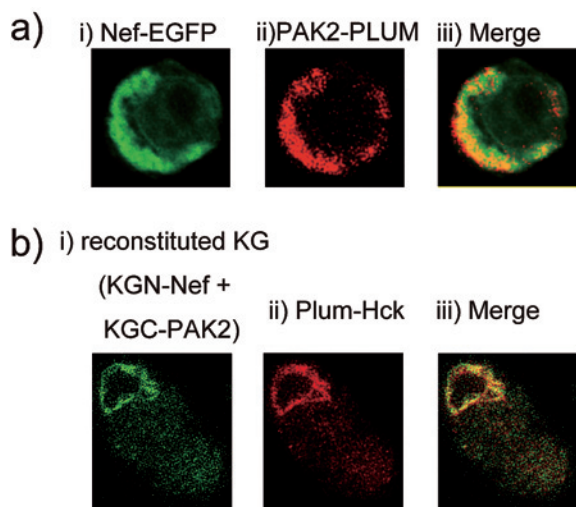


図7 HIV-1 Nef, PAK2, Hck の相互作用

- a) Nef の細胞内局在 (i) と PAK2 の細胞内局在 (ii) は有意に一致した (iii).
- b) Protein fragment complementation assay により Nef と PAK2 の分子間相互作用によって再構成された mKG の緑色蛍光と Plum 蛍光タンパク遺伝子 (i) と Hck とのキメラ遺伝子の細胞内局在 (ii) は有意に一致した (iii). (文献 9 より許可を得て転載)

るかどうか観察したところ、有意に局在することが示され (図 7b), 上記の結果を支持する結果であった。このような多分子間相互作用の解析により, HIV-1Nef と CD1a の分子間相互作用には Hck および p21-activated kinase2 (PAK2) の関与が示され, 特に Hck によって Nef-CD1a 相互作用のみならず, Nef-PAK2 相互作用も増強されることが明らかになった。

Hck は非レセプターチロシンキナーゼの仲間である SRC 細胞質チロシンキナーゼの 1 つであり, 白血病発症との関連, 発がん性チロシンキナーゼレセプターとの関連も知られている<sup>26</sup>。免疫系では細胞の走化性や創傷治癒などとの関連も指摘されており, 単球・マクロファージにおける組織特異的な発現が報告されている<sup>27</sup>が, DC における発現の報告はなかった。そこで, 各種の細胞における Hck の発現を mRNA レベル, 蛋白レベルで解析した (図 8)。すると, 未成熟 DC において組織特異的な強い発現が認められ, Hck の未成熟 DC における特異的な作用が示唆された。

以上のわれわれの実験結果により, LC を含む未成熟 DC における HIV-1Nef による CD1a 脂質抗原提示

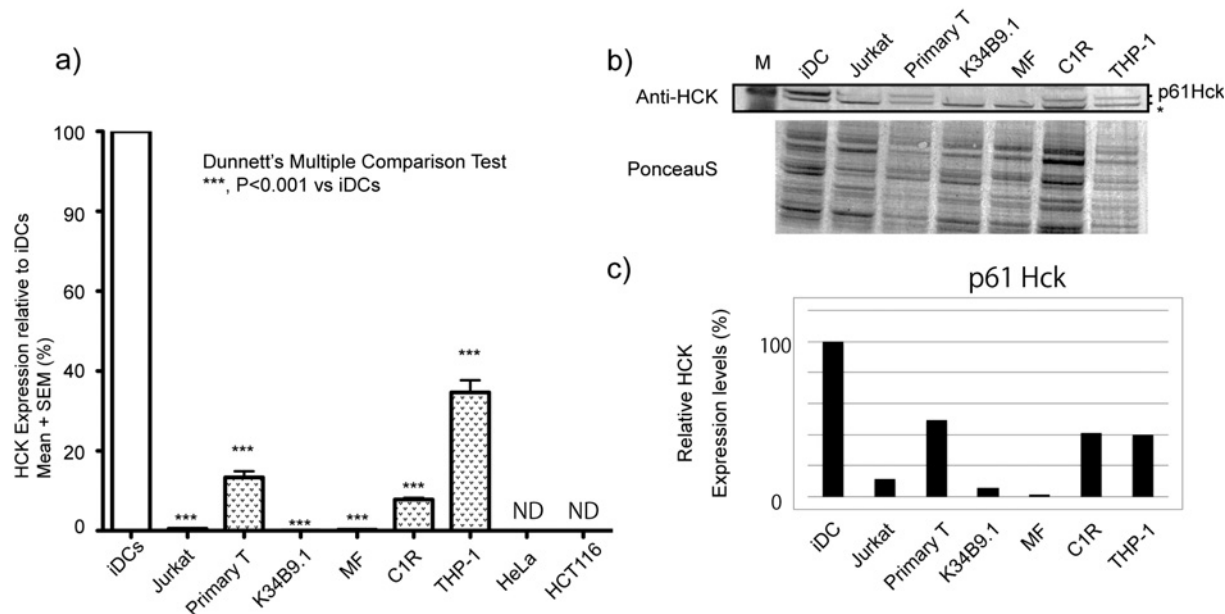


図8 iDCs における Hck の強い発現

Hck 遺伝子の発現を real-time PCR (a) および免疫プロット法 (b) で解析した。

- a) Total RNA を末梢血単球由来未成熟樹状細胞 iDCs, Jurkat 細胞, primary T 細胞, K34B9.1 Sulfatide 特異的 CD1a 拘束性 T 細胞株, マクロファージ (MF), C1R (a B cell line), THP-1 細胞, HeLa 細胞, HCT116 細胞から抽出し Hck 遺伝子発現量を解析した。

- b) Ponceau S 染色でタンパク定量を行った (b 下図) 後に抗 Hck 抗体による免疫プロット法 (b 上図) を行い, デンシトメーターで p61 Hck の定量を行った。

mRNA 発現レベル (a), タンパク発現レベル (c) いずれにおいても iDC で Hck 遺伝子の最も強い発現が見られた。(文献 9 より許可を得て転載)



抑制機構における Hck の重要な役割が示された。このことは、Hck 阻害による CD1 脂質抗原提示系回復による HIV-1 感染 LC ないし HIV-1 感染 DC の制御を ART と併用することによる AIDS 治癒への可能性を示している。具体的には HIV-1 感染 LC/DC において Hck の生物学的活性を、種々の Hck 阻害薬<sup>28</sup>、あるいは Nef-Hck 分子間相互作用を阻害する<sup>29</sup>ことにより CD1 分子を介した脂質抗原分子刺激感受性を回復させた上で、Sulfatide を初めとする脂質抗原で DC を刺激し、その結果期待される HIV-1 特異的 CD8 陽性キラー T 細胞活性化を利用した、HIV-1 陽性細胞排除による AIDS 治癒への治療戦略、さらにはその他の慢性ウイルス感染症治療への応用も視野に入ってくる。

### 腫瘍治療への展開

また、Hck と脂質抗原の併用による CD1 脂質抗原提示系の活性化は、AIDS を初めとする慢性ウイルス感染症の治療のみならず、腫瘍治療への応用も考えられる。腫瘍細胞も、慢性ウイルス感染細胞同様に、免疫系の監視から逃避している点は共通している。教室の研究成果では、マウスの腫瘍モデルにおいて、 $\alpha$ -GalCer を投与することにより、通常考えられているように抗原提示細胞の DC から NKT 細胞へという情報の流れではなく、DC に、それも腫瘍抗原提示分子と考えられている CD1d から DC に、いわば逆方向にシグナルが入ることが抗腫瘍効果発現に重要な役割を果たすことが示されている<sup>30</sup>。このことは、腫瘍組織の DC を、CD1 分子を介して脂質抗原によって刺激することによる抗腫瘍効果発現の可能性を示しており、さらに、免疫チェックポイント阻害剤と、脂質抗原による DC 刺激の併用による腫瘍治療への応用も期待される。

### おわりに

HIV-1 Nef による CD1 脂質抗原提示系抑制による免疫逃避機構が明らかになった。そこには Hck が大きく関与している。Hck 阻害薬と脂質抗原による DC 刺激を併用することが、HIV-1 の体内からの排除すなわち AIDS 治癒への有力な治療戦略の一つと考えられ、この戦略はその他の慢性ウイルス感染症への応用も可能であろう。また Hck 阻害薬と脂質抗原による刺激、ならびに免疫チェックポイント阻害薬の併用による腫瘍治療への応用も期待される。CD1 分子によ

て提示される脂質分子としては、CD1d によって提示される  $\alpha$ -Galactosylceramide が知られているが、ほかには多くの結核菌由来脂質抗原が報告されており<sup>31</sup>、Hck 阻害薬と結核菌由来脂質抗原による DC 刺激さらに免疫チェックポイント阻害薬の 3 者併用療法が有力な腫瘍治療戦略となる可能性がある。

### 文 献

1. Sandberg JK, Fast NM, Palacios EH, et al: Selective loss of innate CD4(+) V alpha 24 natural killer T cells in human immunodeficiency virus infection. *J Virol* 2002; 76: 7528-7534.
2. Lucas M, Gadola S, Meier U, et al: Frequency and phenotype of circulating Valpha24/Vbeta11 double-positive natural killer T cells during hepatitis C virus infection. *J Virol* 2003; 77: 2251-2257.
3. Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A: Are T cells the only HIV-1 reservoir? *Retrovirology* 2016; 13: 86.
4. Banchereau J, Steinman RM: Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245-252.
5. Lambotin M, Raghuraman S, Stoll-Keller F, Baumert TF, Barth H: A look behind closed doors: interaction of persistent viruses with dendritic cells. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 350-360.
6. Allan RS, Waithman J, Bedoui S, et al: Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming. *Immunity* 2006; 25: 153-162.
7. van den Berg LM, Cardinaud S, van der Aar AM, et al: Langerhans Cell-Dendritic Cell Cross-Talk via Langerin and Hyaluronic Acid Mediates Antigen Transfer and Cross-Presentation of HIV-1. *J Immunol* 2015; 195: 1763-1773.
8. Collins KL, Chen BK, Kalams SA, Walker BD, Baltimore D: HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes. *Nature* 1998; 391: 397-401.
9. Shinya E, Shimizu M, Owaki A, et al: Hemopoietic cell kinase (Hck) and p21-activated kinase 2 (PAK2) are involved in the down-regulation of CD1a lipid antigen presentation by HIV-1 Nef in dendritic cells. *Virology* 2016; 487: 285-295.
10. Moll M, Andersson SK, Smed-Sorensen A, Sandberg JK: Inhibition of lipid antigen presentation in dendritic cells by HIV-1 Vpu interference with CD1d recycling from endosomal compartments. *Blood* 2010; 116: 1876-1884.
11. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al: DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000; 100: 587-597.
12. Douek DC, Brenchley JM, Betts MR, et al: HIV preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature* 2002; 417: 95-98.
13. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al: Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000; 12: 71-81.
14. de Witte L, Nabatov A, Pion M, et al: Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nature medicine* 2007; 13: 367-371.

15. de Jong MA, de Witte L, Oudhoff MJ, Gringhuis SI, Gallay P, Geijtenbeek TB: TNF-alpha and TLR agonists increase susceptibility to HIV-1 transmission by human Langerhans cells ex vivo. *J Clin Invest* 2008; 118: 3440-3452.
16. de Jong MA, Vriend LE, Theelen B, et al: C-type lectin Langerin is a beta-glucan receptor on human Langerhans cells that recognizes opportunistic and pathogenic fungi. *Mol Immunol* 2010; 47: 1216-1225.
17. Ogawa Y, Kawamura T, Kimura T, Ito M, Blauvelt A, Shimada S: Gram-positive bacteria enhance HIV-1 susceptibility in Langerhans cells, but not in dendritic cells, via Toll-like receptor activation. *Blood* 2009; 113: 5157-5166.
18. Ogawa Y, Kawamura T, Matsuzawa T, et al: Antimicrobial peptide LL-37 produced by HSV-2-infected keratinocytes enhances HIV infection of Langerhans cells. *Cell Host Microbe* 2013; 13: 77-86.
19. Nasr N, Lai J, Botting RA, et al: Inhibition of two temporal phases of HIV-1 transfer from primary Langerhans cells to T cells: the role of langerin. *J Immunol* 2014; 193: 2554-2564.
20. Peressin M, Proust A, Schmidt S, et al: Efficient transfer of HIV-1 in trans and in cis from Langerhans dendritic cells and macrophages to autologous T lymphocytes. *AIDS* 2014; 28: 667-677.
21. Steinman RM, Banchereau J: Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419-426.
22. Paquin-Proulx D, Gibbs A, Bachle SM, et al: Innate Invariant NKT Cell Recognition of HIV-1-Infected Dendritic Cells Is an Early Detection Mechanism Targeted by Viral Immune Evasion. *J Immunol* 2016; 197: 1843-1851.
23. de Lalla C, Lepore M, Piccolo FM, et al: High-frequency and adaptive-like dynamics of human CD1 self-reactive T cells. *Eur J Immunol* 2011; 41: 602-610.
24. de Jong A, Pena-Cruz V, Cheng TY, Clark RA, Van Rhijn I, Moody DB: CD1a-autoreactive T cells are a normal component of the human alphabeta T cell repertoire. *Nat Immunol* 2010; 11: 1102-1109.
25. Shinya E, Owaki A, Shimizu M, et al: Endogenously expressed HIV-1 nef down-regulates antigen-presenting molecules, not only class I MHC but also CD1a, in immature dendritic cells. *Virology* 2004; 326: 79-89.
26. Poh AR, O'Donoghue RJJ, Ernst M: Hematopoietic cell kinase (HCK) as a therapeutic target in immune and cancer cells. *Oncotarget* 2015; 6: 15752-15771.
27. Greenway AL, Holloway G, McPhee DA, Ellis P, Cornall A, Lidman M: HIV-1 Nef control of cell signalling molecules: multiple strategies to promote virus replication. *J Biosci* 2003; 28: 323-335.
28. Wales TE, Hochrein JM, Morgan CR, Emert-Sedlak LA, Smithgall TE, Engen JR: Subtle Dynamic Changes Accompany Hck Activation by HIV-1 Nef and are Reversed by an Antiretroviral Kinase Inhibitor. *Biochemistry* 2015; 54: 6382-6391.
29. Jarviluoma A, Strandin T, Lulf S, et al: High-affinity target binding engineered via fusion of a single-domain antibody fragment with a ligand-tailored SH3 domain. *PLoS One* 2012; 7: e40331.
30. Kogo H, Shimizu M, Negishi Y, Uchida E, Takahashi H: Suppression of murine tumour growth through CD8+ cytotoxic T lymphocytes via activated DEC-205+ dendritic cells by sequential administration of alpha-galactosylceramide in vivo. *Immunology* 2017.
31. Van Rhijn I, Godfrey DI, Rossjohn J, Moody DB: Lipid and small-molecule display by CD1 and MRI. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 643-654.

(受付 : 2017 年 5 月 8 日)

(受理 : 2017 年 7 月 1 日)