

【産業技術】ライフサイエンス

画像化技術により HIV が細胞に感染する仕組みが明らかに(米国)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)が免疫細胞や抗体と結合したときにウイルス粒子上のスパイク(突起)¹と呼ばれる重要な部位が変形する様子が、高度な撮像技術を利用して画像化された。スパイクを構成する個々の要素はこれまでも画像化が実現されていたが、スパイク自体の構造が画像化されたのは今回が初めてである。これは非常に大きな成果であり、HIV 感染と闘うための新しいワクチンや新薬の開発につながる可能性がある。この研究は、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health : NIH)の一部である国立ガン研究所(National Cancer Institute : NCI)によって実施され、2008年7月30日の Nature オンライン版で発表された。

「HIV のスパイクの構造がわかれば、ウイルスが免疫細胞へ侵入する仕組みを理解し、治療や予防の方法を開発するために役立つ可能性がある。そのため、10年以上にわたって集中的な取り組みが行われてきた。」NCI の John E. Niederhuber 所長は言う。「今回の研究で利用した高度な撮像技術は、HIV だけでなく、ガンなど他の多くの病気に対する理解を深めるためにも役立てることができるだろう。」

「これまで、HIV と免疫細胞および抗体の相互作用を調べる研究がワクチン開発に役立ってきた。」今回の研究チームを率いた NCI ガン研究センターの Sriram Subramaniam 博士はこのように言う。「しかし、スパイクの構造が完全に解明されれば、HIV の攻撃を受けやすい標的が他にも明らかになる可能性がある。それがわかれば、ウイルスの侵入に対する根本的な対策を見つけるための鍵になるだろう。」

HIV は、ウイルスの持つスパイクと細胞表面にあるレセプター(受容体)の相互作用を通して、標的細胞に結合し、感染する。HIV ウイルスのスパイクは、gp120 と gp41 と呼ばれる 2 種類のタンパク質が一組となったもので構成されており、ウイルスの表面上でこれらのペアが三組結びついて三量体²と呼ばれる構造を形成している。スパイクの先端部は gp120 から成り、この部分が標的細胞の表面にある CD4 というレセプターに結合する。gp41 はウイルスの外膜から伸びて、スパイクの柄(え)、あるいは茎のような形状になっている。HIV の遺伝物質は、gp41 によって宿主細胞(標的細胞)へと注入される。スパイクの三量体構造は、下方に位置する gp41 同士の強い結合によって維持されており、先端部における gp120 同士の結びつきは小さい。

¹ HIV のウイルス粒子はエンベロープと呼ばれるタンパク質の膜で覆われている。エンベロープ上にはスパイクあるいはエンベロープスパイクなどと呼ばれる突起物が無数に存在し、HIV はこの突起物を介して標的細胞に結合し、感染する。

² 三量体 : trimer. 同種の分子やサブユニット(この場合は gp120 と gp41 のペア)が 3 つ結合したものを。

研究チームは、低温電子断層撮影法(cryo-ET)³などの撮像技術を利用して、スパイクの3D画像を作成した。まず、ウイルスを冷凍し、さまざまな角度から撮影した。その後コンピュータで高度な画像処理を行い、個々のスパイクを撮影した数千もの高分解能画像を平均化して、原子構造の3D画像に変換した。この結果から、CD4レセプターとの相互作用でgp120の構造が変化し、スパイクが「開く」ことによって、ウイルスの感染に必要なgp41やその他の構造が露出するということがわかった。またgp120の構造変化はウイルスと標的細胞の距離を接近させ、このことがgp41の標的細胞への貫通を助けている可能性もあるという。ウイルスの遺伝物質は、標的細胞に貫通したgp41から細胞内に注入される。

HIVと闘うために体内で作られる抗体の殆どは役に立たないが、中にはHIVを中和する能力を持つものもある⁴。このような抗体の働きをよりよく理解するため、研究チームは、広範な中和作用を持つb12と呼ばれる抗体にHIVスパイクが結合する様子を画像化した。この取り組みからは、b12と結合したgp120タンパク質にもCD4の場合と同様の構造変化が生じるものの、スパイクが完全に開くのをb12が妨げるということがわかった。スパイクは開きかけた状態でb12によって固定され、その結果、HIVが標的細胞に感染するために必要な一連の活動が遮断された。

「もっとも効果的で広範な中和能力を持つ抗体のひとつとスパイクがどのように結合するかを理解することにより、HIVの感染を阻止する、より効果的な方法を開発するための土台となる知識を得ることができる」とSubramaniamは言う。「HIVの感染では中和抗体は非常に希であり、殆どのエイズ患者の体内で見ついている抗体は中和能力を持たない。我々は、構造分析の分解能を向上させて、これらの抗体の間にある違いを明らかにする取り組みを積極的に進めている。HIVを中和するよりよい方法を開発し、HIV・エイズを打倒するための武器となる戦略を新たに増強していくためには、これらの違いを理解することが必要不可欠だ。」

Subramaniamの研究室では電子断層撮影やその関連技術など三次元電子顕微鏡を用いた先駆的な研究を行っており、これらの新技术を利用して、ウイルス-宿主細胞間の相互作用のほか、ガン細胞と通常細胞の構造の違いを理解する取り組みも進められている。

HIVスパイクの構造変化を示す図および動画は下記URLを参照：

<http://www.cancer.gov/images/newscenter/top.jpg>

http://www.cancer.gov/images/newscenter/schematic_spike_opening_380X380.mov

³ cryo-electron tomography.

⁴ 抗体が抗原と結合してウイルスの細胞内への侵入および細胞内での増殖を防ぐことを「中和(neutralization)」、そのような働きをする抗体を「中和抗体(neutralizing antibody)」と呼ぶ。

翻訳：桑原 未知子

出典：Imaging Techniques Yield New Information on How HIV Infects Cells and Provides Clues to Vaccine Design
<http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/HIVspikeSubramaniam>