

○論文

「Neutrophil Extracellular Traps Mediate a Host Defense Response to Human Immunodeficiency Virus-1」

「Neutrophil Extracellular Traps は Human Immunodeficiency Virus-1 に対する感染防御因子である」

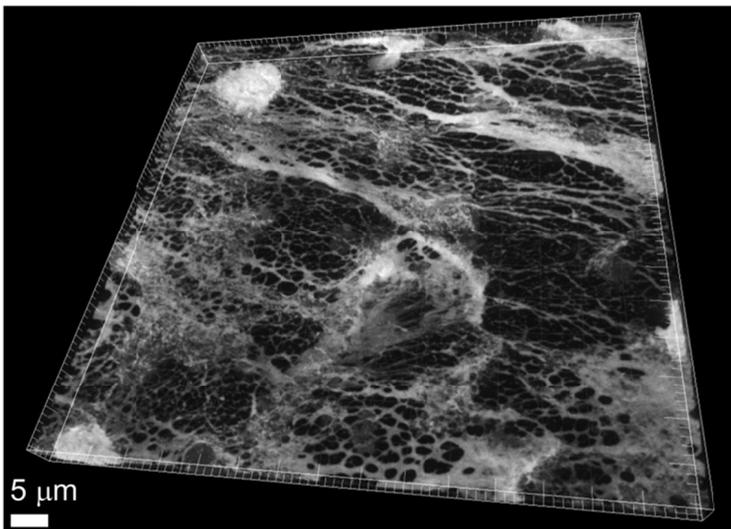
Cell Host & Microbe 誌, 2012 年, 12 号, 掲載ページ 109-116.

(URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312812002016>)

○解説文

後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome; AIDS) を引き起こすヒト免疫不全ウイルス Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 に対する感染防御機構の解明は、感染症分野における極めて重要な研究課題となっています。私たちは、自然免疫の担当細胞である好中球から産生される Neutrophil Extracellular Traps (NET) と呼ばれる網目状構造体が HIV-1 を捕捉・失活させる役割を果たすことを見出したので、ここに報告します。

DNAにより形成されたNET
(超高解像度蛍光顕微鏡による観察)



NET
(走査型電子顕微鏡による観察)

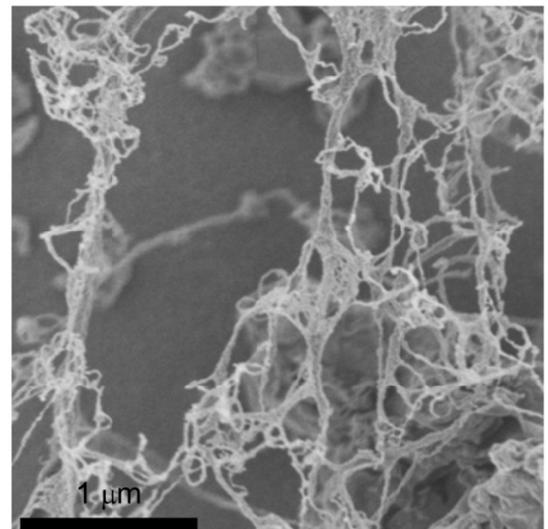


図 1. Neutrophil Extracellular Traps (NET)

好中球は、ミエロパーオキシダーゼやアルファデフェンシンなどの強力な抗 HIV-1 因子を産生することが知られています。しかしながら、好中球がこれらの因子により細胞外の HIV-1 を失活させるメカニズ

ムについては不明な点が残されていました。そこで私たちは、好中球が放出する NET と呼ばれる細胞外構造体がこれらの抗 HIV-1 因子を豊富に含むことに着目した解析を行い、HIV-1 に対する感染防御応答における NET の役割を明らかにしました。NET は、活性化好中球が放出するクロマチン (主な成分はゲノム DNA とヒストン)により形成される高粘着性の網目状構造体であり、HIV-1 のように非常に小さな病原体を捕捉することが出来ます。NET に捕捉された HIV-1 の感染力は、NET 上に存在しているミエロパーオキシダーゼやアルファデフェンシンなどの作用により、大幅に低下します。好中球は、ウイルスの一本鎖 RNA を感知する病原体センサーである Toll-like receptor (TLR)7/TLR8 により HIV-1 の存在を認識し、NET を介した感染防御応答を誘導します。TLR7/8 は、NADPH オキシダーゼによる活性酸素種の産生を誘導して分泌小胞・リソソームの膜に障害を与え、これらのオルガネラからの好中球エラスターゼの漏出を引き起こします。細胞内に漏出した好中球エラスターゼは、核膜・細胞膜に障害を与えることでクロマチンの細胞外放出を引き起こし、NET の形成を誘導します。ミエロパーオキシダーゼ・アルファデフェンシンは、クロマチンの放出時に巻き込まれた損傷分泌小胞・リソソームから漏出するために NET 上に局在します。これらの解析から、よく知られている B 細胞による抗体産生 (獲得免疫) に加えて、好中球による NET 産生 (自然免疫) が、細胞外 HIV-1 に対する感染防御応答に関わっていることが明らかになりました。

これまで説明してきたように、宿主 (ヒト) は NET という感染防御機構を有していますが、実際には HIV-1 が感染した宿主は疾患を発症してしまいます。それはなぜでしょう?実は多くのウイルスが、宿主の感染防御機構を阻害することにより宿主内で増殖しやすい環境を作る能力を備えています。HIV-1 もその例外ではなく、好中球の活性化を抑制して NET から逃れていることが明らかになりました。HIV-1 は、自らのエンベロープタンパク質により樹状細胞に発現している C 型レクチン受容体 DC-SIGN を刺激し、炎症性サイトカインである Interleukin (IL)-10 の産生を誘導します。IL-10 は TLR シグナル活性化を強く抑制するため、HIV-1 を認識した好中球による NET 依存的な抗ウイルス応答が阻害されます。また、過去の研究では HIV-1 の感染が好中球数を減少させることが示されています。よって、HIV-1 は好中球を介した感染防御応答を質・量どちらの面からも阻害することにより、宿主内での増殖を可能にしていると推測されます。IL-10 産生を誘導する DC-SIGN の機能抑制と好中球数を増加させる顆粒球コロニー刺激因子の投与により HIV-1

の感染防御回避を阻害することが出来れば、自然免疫の活性亢進を基盤とした新たな AIDS 治療法の開発につながる可能性があります。

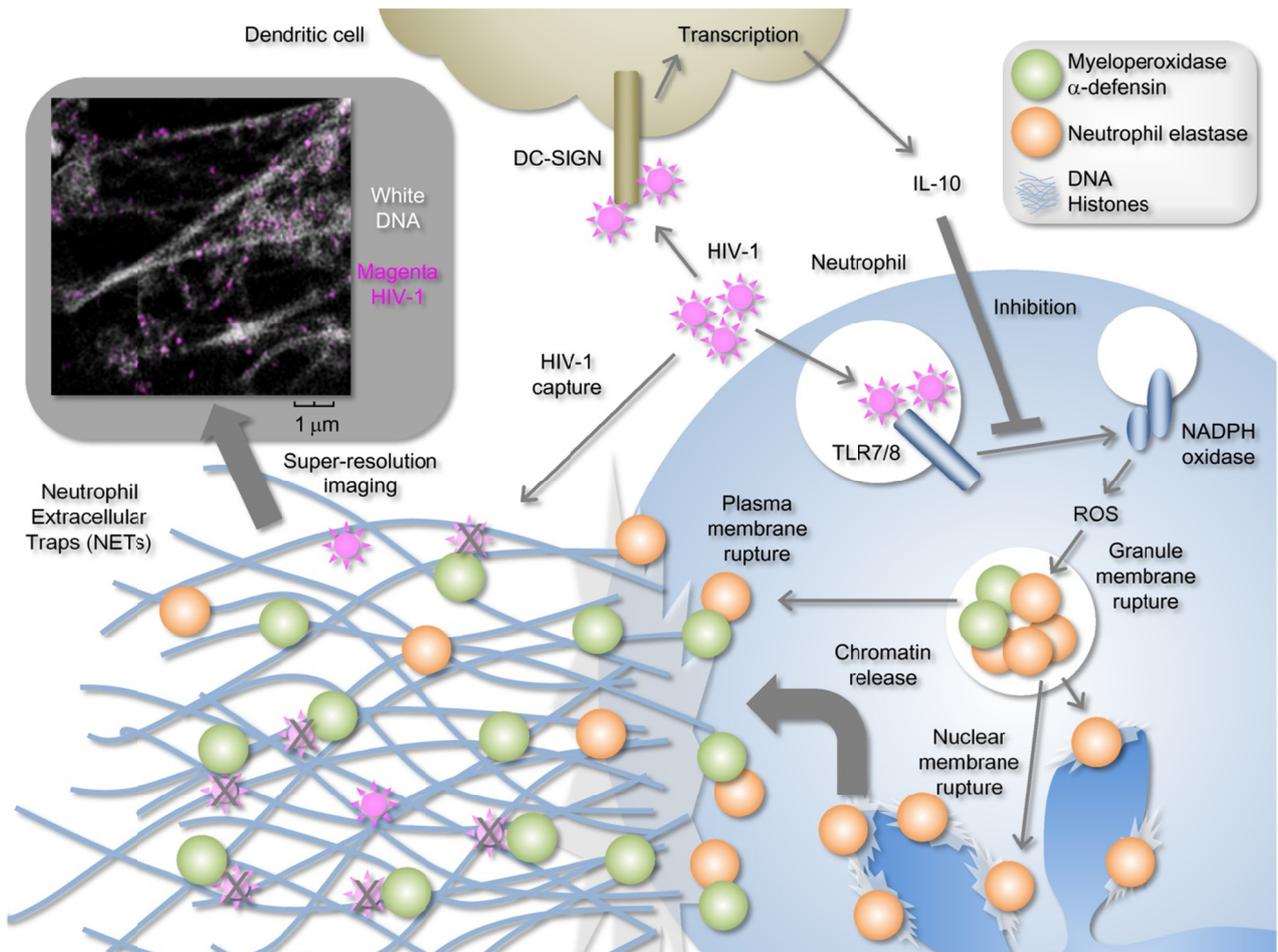


図 2. NET を介した抗 HIV-1 応答

最先端のイメージング技術を用いた免疫機構の解明は、大阪大学免疫学フロンティア研究センターの重要な研究課題の一つです。今回の発見には、超高解像度蛍光顕微鏡と呼ばれる最新のイメージング機器が重要な役割を果たしました。HIV-1 は粒子径約 120nm であり、これは一般的に用いられている蛍光顕微鏡の解像度限界である 200nm よりも小さいため、その観察には特殊な可視化技術が必要となります。私たちは超高解像度蛍光顕微鏡の一つである Super-resolution Structured Illumination Microscopy (カールツァイス社 ELYRA_PS.1) を用いることにより、NET 上に HIV-1 粒子の一つ一つが捕捉されている様子を可視化し、この構造体が感染防御に関わることを証明しました。ウイルス 1 粒子を観察することに成功したこの解析結

果は、超高解像度蛍光顕微鏡が免疫学のみならず他の感染症分野の研究にも寄与する可能性を示すものです。超高解像度蛍光顕微鏡は、多くのパラメーター（様々な観察対象）についての高解像度三次元位置情報を短時間のうちに得ることを可能にするため、微小空間において様々な因子が織りなす複雑な免疫応答の分子機構解明を目指す上で、重要な解析ツールとなることが期待されます。

なお、本研究は *Cell Host & Microbe* 誌 2012 年 12 号の表紙として取り上げられました。このゴールシーンのイラストは、本論文の誌上発表直前に終了した UEFA 欧州サッカー選手権（ユーロ 2012）からインスピレーションを得たものだと思います。

