

令和4年7月1日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

HIV 感染から人体を守るナノスケール「蜂の巣」構造の発見

山梨大学と東京大学からなる研究グループがヒトの皮膚や粘膜において病原体の感染を防ぐ特殊な微細装置の三次元構造を明らかにしました。厚さが僅か 50 ナノメートルという非常に薄い座布団のような構造をしたこの装置がヒト免疫不全ウイルス (HIV) をサンドイッチのように挟んで捕らえることがわかりました。この研究成果は HIV 感染阻害薬の開発に寄与することが期待されます。本研究成果は、日本時間 2022 年 6 月 27 日に英国科学雑誌 eLife (イーライフ) に掲載されました。

1. 発表のポイント

- ヒトの皮膚や粘膜には「ランゲルハンス細胞」と呼ばれる特殊な免疫細胞があり、侵入してくる病原体を捕らえ、免疫応答を誘導している。特にヒト免疫不全ウイルス (HIV) の感染防御に関わっていることが知られている。
- ランゲルハンス細胞に捕らえられた病原体は「バーベック顆粒」と呼ばれるテニスラケットのような形をした構造に収められるが、このバーベック顆粒がどのような構造をしていて、どのように菌やウイルスの感染を防ぐのか不明であった。
- 今回の研究では「バーベック顆粒」を「クライオ電子顕微鏡」という非常に高性能な顕微鏡を用いて解析することで、バーベック顆粒がナノスケールの「蜂の巣構造」を持っており、あたかも HIV をサンドイッチするかのごとく包んでいることがわかった。
- この蜂の巣構造ができなくなるような操作を細胞に与えると、細胞に HIV がうまく取り込めなくなることもわかった。この発見によりランゲルハンス細胞が HIV 感染から人体を守る仕組みの一端が明らかになった。

2. 発表内容

① 研究の背景

ランゲルハンス細胞は 1868 年にドイツのポール・ランゲルハンスによって「皮膚表皮の中で突起を伸ばす謎の細胞」として発見されました。長く機能不明の細胞とされてきましたが、1985 年にカナダのラルフ・シュタインマンによって「菌やウイルスなどの病原体を取り込んで消化し、ヘルパー T 細胞を刺激することで免疫防御応答を誘導する樹状細胞」であることがわかりました。シュタインマンはこの功績により 2011 年にノーベル医学生理学賞を受賞

しています。ランゲルハンス細胞を電子顕微鏡で観察すると、丸い頭と細長い柄を持つテニスラケットのような形をした小胞が細胞内に散らばっています（図1）。

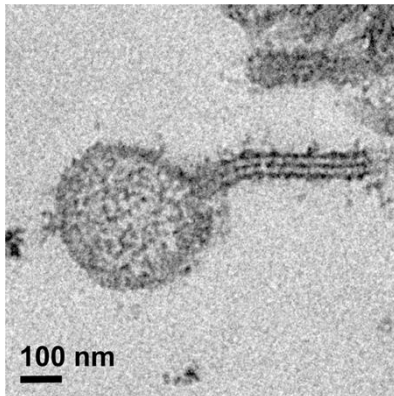


図1 バーベック顆粒の電子顕微鏡写真（撮影：山梨大学 小田）

この小胞は発見者のマイケル・バーベック（英国）の名を取って「バーベック顆粒」と呼ばれています。ランゲルハンス細胞が捕らえた病原体はこのバーベック顆粒の中で消化処理されるとされていますが、人体に存在する多種多様な樹状細胞の中でなぜランゲルハンス細胞だけが奇妙な形をしたバーベック顆粒を持つのか、そしてこのテニスラケット構造にどのような意義がありどのように形成されるのか多くの謎が存在していました。本研究ではクライオ電子顕微鏡というナノメートル以下の超微細構造を三次元で観察することができる装置を用いてバーベック顆粒の謎の解明に挑みました。

② 研究内容

バーベック顆粒は「ランジェリン」と呼ばれるランゲルハンス細胞だけに存在する小さなタンパク質により形作られることが知られています。このランジェリンをヒト腎臓由来の細胞に導入することにより、大量にバーベック顆粒を作成し、細胞から単離精製することに成功しました（図2）。

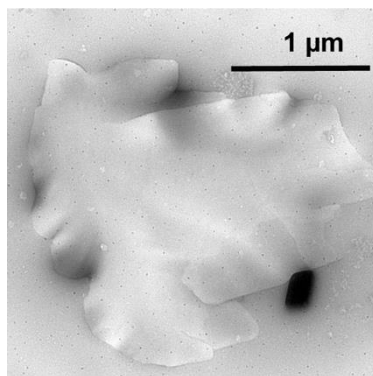


図2 単離したバーベック顆粒（撮影：山梨大学 小田）柔らかい膜状構造を持つ。この座布団のような構造の断面図が図1のテニスラケットの「柄」の部分に相当する。

精製したバーベック顆粒を約-180℃の液体エタンで急速凍結し、凍結状態のままクライオ電子顕微鏡を用いて撮影することで、バーベック顆粒の三次元構造をありのままの姿で解析することができました。驚くべきことに、バーベック顆粒はランジェリンが向かい合いながら互い違いに結合することで約10ナノメートル周期の「蜂の巣構造」を作っていました。テニスラケット構造の「柄」の部分は、この蜂の巣構造を真横から見た像だったのです（図3）。

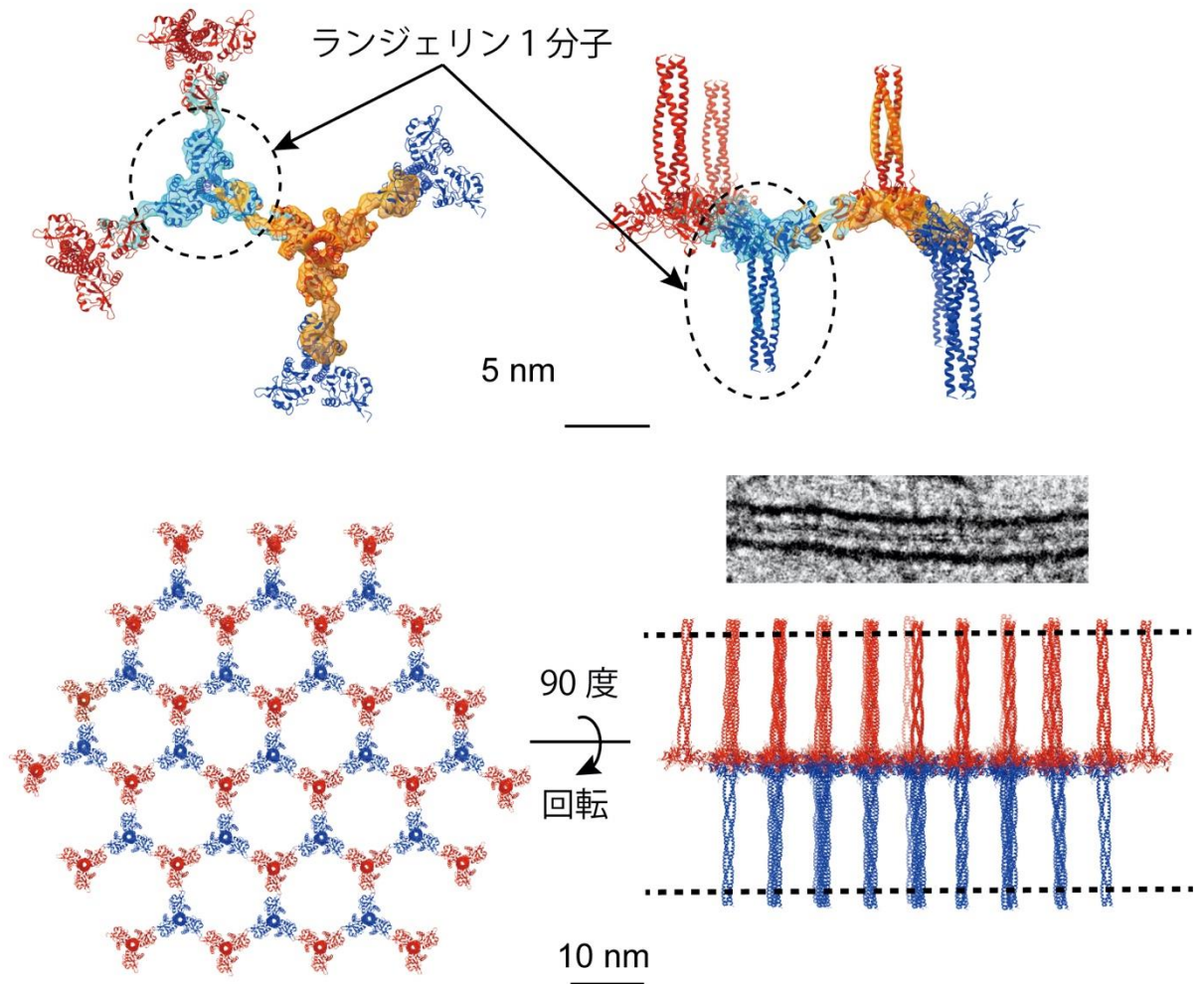


図3 バーベック顆粒の三次元構造 ランジェリン分子が上層（赤）と下層（青）の2層構造を作り、それらが噛み合うことで蜂の巣構造を取っている。

この構造データを元に、ランジェリン分子同士が手を取り合って結合している部分を壊す操作を行ったところ、バーベック顆粒がほとんど形成されなくなりました。そして、結合を壊したランジェリンは HIV をほとんど細胞内に取り込むことができなくなりました。ランジェリンには非常に良く似た構造を持つ DC-SIGN と呼ばれる親戚分子が存在しますが、ランジェリンと DC-SIGN の構造を詳しく調べると、ランジェリンだけが持つ鍵と鍵穴構造が見つかりました。ランゲルハンス細胞だけがバーベック顆粒を持つのは、この鍵と鍵穴がランジェリン特有の構造であるからだと判明しました。

本研究により、ランゲルハンス細胞がランジェリンを介して HIV をバーベック顆粒に取り込む仕組みが明らかになりました。本研究の著者の一人である山梨大学皮膚科学講座の川村教授の研究により、性交渉による粘膜を介した HIV 感染においてランゲルハンス細胞が免疫防御を担っていることが知られています。本研究により、ランゲルハンス細胞が HIV をバーベック顆粒の蜂の巣構造にサンドイッチのように閉じ込めながら細胞内に取り込むことがわかり（図4）、これが人体における HIV 感染防御の仕組みの一つであると考えられます。

③ 社会的意義と今後の展望

HIV は全世界で約 5,000 万人の感染者がおり、日本においても新規感染者数が高止まりの傾向

にあります。HIV の感染により引き起こされる後天性免疫不全症候群 (AIDS) の治療には逆転写酵素阻害薬を中心とするウイルスの増殖を防ぐ多数の薬剤の併用が行われますが、ウイルスの感染そのものを防ぐ薬剤の実用化には至っていません。本研究により HIV の経粘膜感染における最初期イベントが判明したことから、HIV 感染阻害剤の研究が進展することが期待されます。またランゲルハンス細胞は HIV だけでなく、ヘルペスウイルスや癩菌、カンジダ真菌など数多くの病原体に対する免疫に関与しています。本研究は皮膚や粘膜から侵入してくる病原体に対し人体がどのような防御を行っているか知る上で重要な発見をもたらしたと言えます。

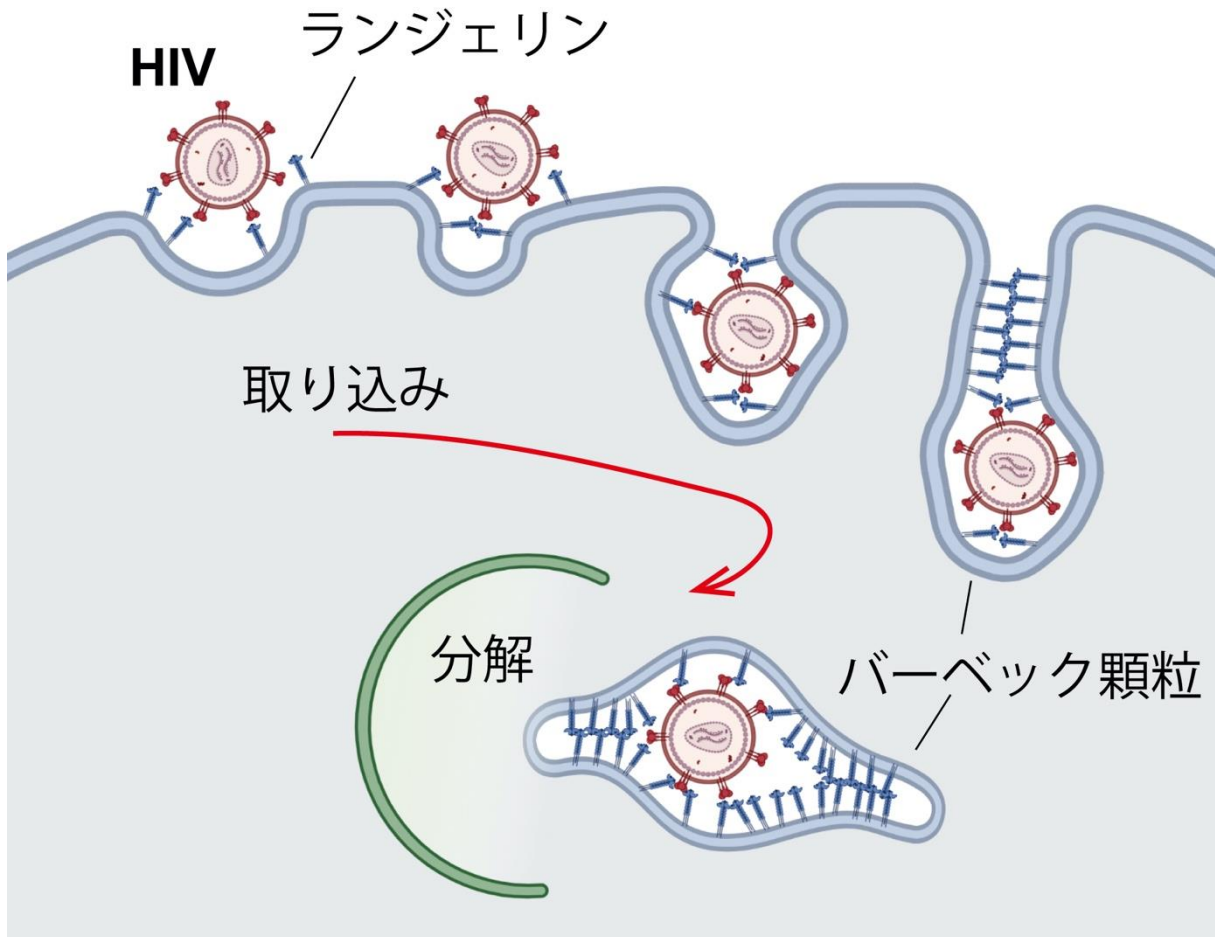


図 4 ランゲルハンス細胞がバーベック顆粒に HIV を取り込む仕組み

3. 発表雑誌

雑誌名：eLife

論文タイトル：Cryo-electron tomography of Birbeck granules reveals the molecular mechanism of langerin lattice formation

著者：Toshiyuki Oda*, Haruaki Yanagisawa, Hideyuki Shinmori, Youichi Ogawa, Tatsuyoshi Kawamura. (* 責任著者)

DOI: 10.7554/eLife.79990

論文本文URL: <https://elifesciences.org/articles/79990>

4. 研究体制

小田 賢幸 (山梨大学大学院総合研究部医学域 解剖学講座構造生物学教室 教授)

柳澤 春明 (東京大学大学院医学系研究科 細胞生物学・解剖学講座 講師)

新森 英之（山梨大学大学院総合研究部生命環境学域 生命工学科 准教授）

小川 陽一（山梨大学大学院総合研究部医学域 皮膚科学講座 講師）

川村 龍吉（山梨大学大学院総合研究部医学域 皮膚科学講座 教授）

〈研究についての問い合わせ先〉

山梨大学大学院総合研究部医学域

解剖学講座構造生物学教室

教授 小田 賢幸

TEL & FAX: 055-273-6743

E-mail: toda@yamanashi.ac.jp

〈広報についての問い合わせ先〉

山梨大学企画部広報企画課

TEL : 055-220-8005, 8006 FAX : 055-220-8799

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp