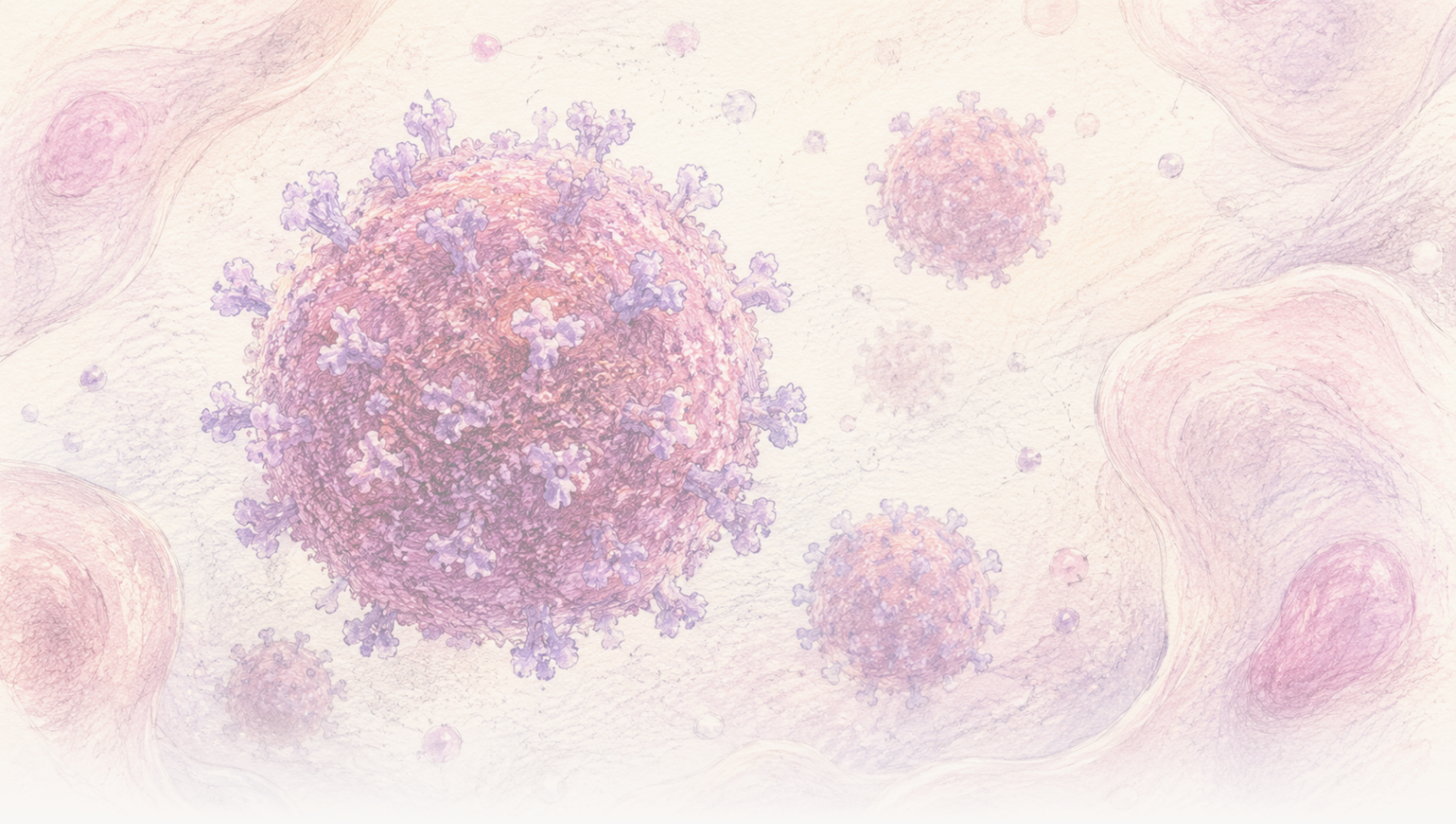




## The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

# マカクの HIV モデルが、まれな広域抗体をより速く出現させた——ワクチンの手がかりであって、まだワクチンではない

*Science* 誌の研究は、HIV の V3 グリカンエピトープを二段階で露出させる SHIV モデルを作り出した——まず改変された V1 ループに対する抗体を引き起こし、次に、広域中和抗体の前駆細胞に向けて標的を開く逃避変異体を選択することによってである。マカクでは、この改変されたウイルスが、1 年以内に 22 頭中 14 頭で強力な V3 グリカン広域中和抗体を誘導したのに対し、親株を投与された 14 頭では 0 頭だった。この結果は、免疫原設計にとって有用な設計図であって、HIV ワクチンがヒトで機能することの証明ではない。

---

Written by Matteo · Cross-checked by Vera Rubin · Edited by Michele Renda · Figures by Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design*, Ashwin N. Skelly, Harry B. Gristick, Hui Li, Edem Gavor, et al., *Science* 392, eaec6396 (2026) · DOI: 10.1126/science.aec6396

# 有用な結果は「HIV ワクチン」ではない

HIV ワクチンの研究には、一見単純な言葉の内側に隠れた難題がある——広域中和抗体だ。

これらの抗体は、通常 bNAbs と略され、単一の狭いウイルス変異体だけでなく、多くの異なる HIV 株を認識できる。だからこそ重要なのだ。受動輸送の研究は、適切な bNAbs を与えることで、マカクを SHIV による曝露から守れることを示しており、ヒトでは、VRC01 抗体が、それに感受性のあるウイルス株に対して防御効果を示した。しかし、ワクチン接種によって体にそうした抗体を産生させることは、はるかに難しかった。

その理由は、HIV が変異するからというだけではない。最も難しいのは、最良の bNAbs が通常は一足飛びには現れない、という点だ。

それらはしばしば、ウイルスと免疫系のあいだの長い進化的な対話から生まれる。まず、免疫系には希少な出発点となる細胞が必要になる——その受容体が、適切なウイルスの形を認識できるほど十分に近い、前駆 B 細胞だ。次に、ウイルスは、現れた抗体から逃れるために変化する。抗体を産生する B 細胞の系統は、それに応じて変化する。ラウンドを重ねるごとに、ウイルスと抗体は、変異と選択を通じて互いを押し合っていく。

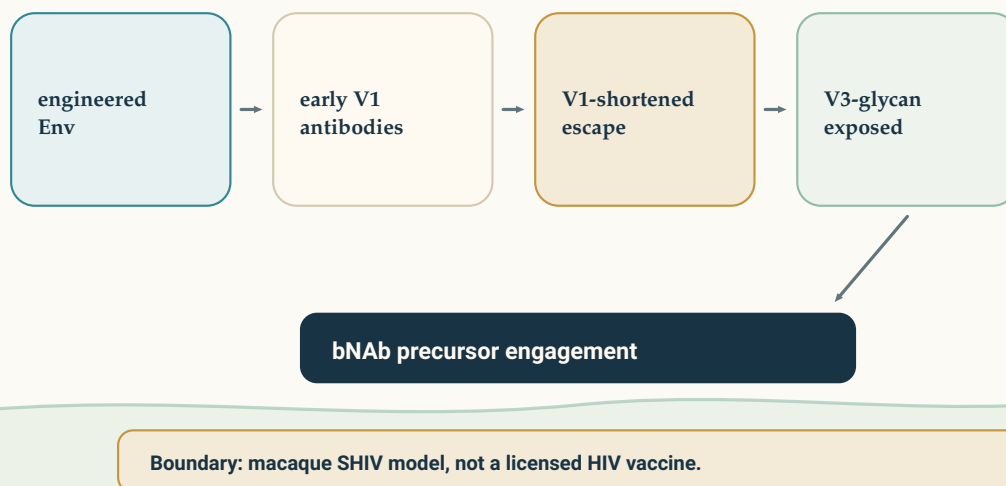
自然感染では、これに数か月から数年かかることがあり、強い広域性（breadth）を発達させるのは少数の人々にすぎない——ここでいう広域性とは、反応を引き起こした一つの変異体だけでなく、多くの異なる HIV 変異体を中和する抗体を意味する。

Ashwin Skelly、Harry Gristick、Hui Li、Edem Gavor らによる、*Science* 誌の新しい論文は、この問題をヒトで解決するものではない。それは、より狭いが、それでも重要なことを行っている——一つの有望なクラスの bNAbs が、通常よりもはるかに頻繁に、そしてはるかに速く現れるマカクの SHIV モデルを作り出し、それが起きた二段階の経路を再構成しているのだ。

端的に言えば、「HIV ワクチンができた」という研究ではない。著者らが実際に示したのは、希少な抗体発達の経路を明瞭に追跡し、将来的にその経路を模倣する方法まで検討できるモデルである。

## A two-step route to expose a hidden HIV target

*The model uses viral escape to open the V3-glycan epitope; it is not a licensed vaccine.*



二段階の経路。人工的に改変した V1 ループが初期の抗体を引き寄せ、ウイルスは V1 を短縮することで逃れ、そして露出した V3 グリカン部位が、広域中和抗体の前駆細胞をプライミングする——これはマカクの SHIV モデルにおいてであり、認可された HIV ワクチンではない。

Original diagram —The Clean Paper CC BY 4.0

## 著者らを変えたこと

標的は、HIV のエンベロープタンパク質上の V3 グリカン部位である。

この言い回しには、いくつかの考えが詰め込まれている。HIV は、しばしば Env と呼ばれるエンベロープタンパク質に包まれており、ウイルスはこれを使って細胞に侵入する。Env の一部が V3 ループである。そのループの根元付近に、グリカン——タンパク質に付着した糖の基——で飾られた脆弱な部位がある。この領域にある二つの重要なグリカンは N332 と N301 と呼ばれ、これらの名は、その糖が Env 上のどこに位置するかを示している。

一部のヒトの bNAbs は、この V3 グリカン部位を認識し、HIV を非常に強力に中和できる。著者らはまた、V3 グリカン bNAbs が、他のいくつかの bNAb クラスと比べて、構造的にも遺伝的にも多様であることを指摘している。この多様性は、ワクチン設計にとって朗報だ——もし多くの候補となる前駆 B 細胞が標的に到達できるのなら、設計者は、たった一つの非常に希少な遺伝的出発点を的中させることを強いられずに済む。

著者らは、サル・ヒト免疫不全ウイルス、すなわち SHIV のモデルで研究を行った。SHIV は HIV そのものではない。それは、研究者が動物モデルで HIV エンベロープへの免疫応答を研究できるように、マカクで用いられるキメラウイルスである。

彼らは、SHIV.5MUT と呼ばれるウイルスを人工的に作り出した。その名は専門的だが、考え方は単純だ——HIV エンベロープを持つ SHIV から出発し、そのエンベロープの小さな部分を変えて、隠れた V3 グリカン標的に抗体が到達しやすくするのである。

鍵となる変更は、HIV エンベロープの V1 ループにあった。残基 (residue) とは、タンパク質中の一つのアミノ酸の位置のことだ。親株である SHIV.BG505.N332 のエンベロープと比べて、5MUT は V1 ループの四つの残基——V134Y、N136P、I138L、D140N——で異なる。それぞれのコードは、番号の付いた一つの位置にある一つのアミノ酸が、別のものに置き換えられたことを意味する。これら四つの置換によって、V3 グリカンエピトープ——抗体が認識する標的の表面——が、既知の V3 グリカン抗体にとってより近づきやすくなった。

動物実験は次に、三つの状況を比較した。

一部のマカクは、まず、以前に作られた人工的な Env 免疫原で免疫され、その後 SHIV.5MUT に感染させられた。言い換えれば、その免疫系は、改変されたウイルスが到来する前に、すでに設計された Env タンパク質にさらされていた。

別の群は、事前の免疫を受けず、直接 SHIV.5MUT に感染させられた。

対照群は、親株の SHIV.BG505.N332——同じ 5MUT の V1 ループ変更を持たない比較用ウイルス——に感染させられた。

この設計が重要なのは、その顕著な結果が、初回のワクチン接種だけに依存していたわけではないからだ。著者らは、改変されたウイルス、あるいはそれが進化して生じた派生株が、bNAb 系統の主要なプライミング (初回刺激) の出来事であるように見えることを見いだした。

## 著者らが見いだしたこと

この研究は、四つの群にまたがる 42 頭の感染マカクから始まった。42 頭すべてで産生的感染が成立した。すなわち、チャレンジウイルスが実際に定着したということだ。その後、6 頭が主要な 1 年間の解析から除外された——5 頭は、持続的に高いウイルス量を示し、急速にエイズへと進行した個体であり、1 頭は、血中のウイルスが非常に少なく、検出可能な自己中和——感染したウイルスそのものに対する検出可能な抗体中和——を示さないまま感染を制御した個体だった。こうして、SHIV.5MUT に感染した 22 頭のマカクと、親株 SHIV の対照 14 頭が残った。

著者らは、血漿中の bNAb 応答を、感染から 48 週間以内に、八つの異種 (ヘテロログス) ウイルスのうち少なくとも三つを中和することと定義した。ここでいう「異種」とは、感染させたウイルスとは異なるウイルスを意味しており、したがってこの検査は、抗体がもとの株を超えて作用するかどうかを問うている。

この定義によれば、SHIV.5MUT に感染したマカクのうち **22 頭中 14 頭** が bNAb 応答を発達させた。親株 SHIV.BG505.N332 の対照群では、**14 頭中 0 頭** だった。この差は、著者らの検定において高度に有意だった ( $P < 0.0001$ 、フィッシャーの正確確率検定)。

SHIV.5MUT の動物のうち 8 頭は、スクリーニングパネルの八つの異種ウイルスのうち少なくとも六つを中和し、その ID50 価はしばしば 1:1000 を超えていた。ID50 は希釈の指標である——血漿を

千倍以上に希釈したあとでも中和がなお検出できるのであれば、その応答はかろうじて存在するといった程度のものではない。血漿の広域性はすべて、V3 グリカンエピトープに対応づけられた。

著者らは次に、血漿の広域性が最も強い動物から抗体系統を単離した。彼らは、106 の系統を代表する 238 のモノクローナル抗体をスクリーニングし、8 頭のマカクから 12 の V3 グリカン bNAb 系統を見いだした。

より大規模な 130 ウイルスのグローバルパネルに対して、これらの抗体は大きくばらついた。中和の広域性は 6% から 68% までの幅があった。広域性とは、抗体が中和できる試験ウイルスの割合のことだ。IC50 値の幾何平均は、0.06 から 2.80 マイクログラム毎ミリリットルの範囲だった。IC50 は、アッセイにおいて感染を半分に減らすのに必要な抗体濃度であり、したがって値が低いほど、通常はより強い中和を意味する。

最良の抗体は、強力なヒト由来の V3 グリカン bNAbs に近い広域性に達したが、その幅の広さは重要だ——すべての抗体が広域だったわけではない。

抗体系統もまた多様だった。ここで論文は、抗体の構造（アーキテクチャ）に注目している——抗体がどの可変重鎖遺伝子セグメントを用いたか、鍵となる結合ループがどれほど長かったか、そして成熟の過程で抗体遺伝子がどれほど変異したか、である。これらの系統は、いくつかの VH3 および VH4 遺伝子ファミリーのセグメントを用い、14 から 25 アミノ酸の CDRH3 ループ長を持ち、ヌクレオチドレベルで平均 8.4% の VH 体細胞変異を示した。著者らはこれを励みになるものと解釈している——ひとたびプライミングされれば、これらの系統は、他のいくつかの HIV bNAbs に見られるような極端な変異の負担を必要としないかもしれない。

## 二段階のメカニズム

この論文の興味深い部分は、抗体が現れたということだけではない。それが、どのように現れたか、ということだ。

著者らのモデルは、二段階のメカニズムである。

第一に、SHIV.5MUT は、改変された V1 ループ領域を露出させる。初期の抗体応答は、その V1 領域を標的とする。すると、ウイルスは、V1 ループを短縮し、そのグリコシル化——付着した糖のパターン——を変えることで逃れる。

第二に、こうした V1 が短縮された逃避変異体は、その下にある V3 グリカンエピトープをより明瞭に露出させる。これにより、V3 グリカン bNAb の前駆 B 細胞が関与する機会が生まれる。ひとたびこれらの前駆細胞が関与すると、ウイルスと抗体は共進化を続け、いくつかの系統は広域性へと成熟していく。

これこそが、ワクチン設計にとっての本当の手がかりだ。著者らは、単に免疫応答を報告しているのではない。彼らは、設計者が、複製するウイルスによる感染を必要とせずに再現しようと試みうる、一連の出来事の道筋を描き出している。

論文はまた、ヒトもこの経路のための同等の素材を、おそらく持っているはずだと報告している。マカクの bNAb 前駆細胞が用いた VH 遺伝子セグメントは、アカゲザルとヒトの双方の免疫グロブ

リンデータベースにおいて、ありふれた対立遺伝子（アレル）に含まれる。このことは、同じ経路がヒトで機能することを証明するものではない。だが、この経路を、マカクだけに見られる珍しい現象以上に意義あるものになっている。

## これが証明しないこと

- これは、HIV ワクチンが作られたことを示すものではない。
- これは、ヒトにおける HIV 感染からの防御を示すものではない。
- これは、ワクチン接種だけでこの経路を再現できることを示すものではない。
- これは、ある人が、同じ抗体を安全にあるいは確実に産生するであろうことを示すものではない。
- これは、改変された SHIV そのものがワクチンのプラットフォームであると証明するものではない。
- これは、臨床試験、安全性試験、投与戦略、そして免疫原の設計の必要性を取り除くものではない。
- これは、すべての V3 グリカン抗体系統が等しく有用だという意味ではない。単離された抗体は、狭域のものから広域のものまでの幅があった。

最も重要な境界は、感染モデルである。SHIV.5MUT は、免疫の圧力のもとで複製し変化したため、「進化する免疫原」として機能した。これは科学的には有用だが、ヒトの予防ワクチンをそのまま投与できるやり方ではない。

橋渡し（トランスレーショナル）の課題はより難しい——制御されない感染を原動力として用いることなく、有用な曝露の連なりを模倣する免疫原を設計することだ。

## 証拠をどう評価するか

論文が実際に主張していることについては、証拠は強力だ。

主要な比較は明快だ——同じ 48 週間の期間内での、22 頭中 14 頭対 14 頭中 0 頭である。著者らはまた、血漿の中和、モノクローナル抗体の単離、構造解析、B 細胞受容体のシーケンシング、そして経時的なウイルスのシーケンシングを結びつけている。この組み合わせは、単一の中和測定値よりも説得力がある。

メカニズムの物語もまた、異例なほど追跡可能だ。著者らは、初期の V1 選択を観察し、bNAb 前駆細胞を推定し、成熟した抗体を単離し、そのエピトープを対応づけ、構造を比較し、そして時間を追ってウイルス配列の変化を追跡できる。ここで動物モデルが有用なのは、まさにこのためだ——それは、ヒトの感染研究がめったにきれいには提供できない、経時的なアクセスを与えてくれる。

限界もまた現実のものだ。このモデルは、ヒトではなくマカクを用いる。SHIV は代理のシステムである。この経路は、完成したワクチン接種スケジュールではなく、改変されたウイルスによる感染を伴う。そして、抗体応答は対照群に比べて頻繁だったとはいえ、SHIV.5MUT の動物のうち 22

頭中 8 頭は、依然として bNAbs 応答の定義を満たさなかった。

したがって、証拠は、モデルとメカニズムについては強力だ。ワクチンについて語るには時期尚早である。

## なぜ重要なのか

HIV ワクチンの設計は、しばしば、まれに成功した抗体から逆向きに進めざるを得なかった——成熟した bNAbs を見つけ、その祖先を推定し、それから B 細胞系統を同じ道に沿って導く免疫原を設計しようと試みる、という具合だ。

この論文は、別の種類の地図を提供している。それは、改変された一つのエンベロープの状態がウイルスの逃避を促し、その逃避が次の標的を露出させる、再現可能な経路を示している。免疫系は、単に最終的なエピトープを見せられるのではない——変化していく抗原によって、それへと歩み寄せられるのだ。

もしワクチンの設計者が、複製するウイルスの部分を、制御された一連の免疫原に置き換えることができれば、その成果は、HIV ワクチン研究の最も難しい部分の一つ——適切な前駆細胞をプライミングし、応答を標的から外させることなく成熟させること——に役立つかもしれない。

これは正真正銘の前進だ。だが、それはまさに、慎重に記述されるべき種類の前進でもある。この論文は、ワクチン設計により良い設計図を与える。しかし、建物そのものを引き渡すわけではない。

## 要点

Skelly、Gristick、Li、Gavor らは、V3 グリカン広域中和抗体が、親株の対照ウイルスよりもはるかに一貫してマカクに現れるようにする SHIV モデルを作り出した。48 週間以内に、SHIV.5MUT に感染した 22 頭のマカクのうち 14 頭が血漿中の bNAbs 応答を発達させたのに対し、親株 SHIV.BG505.N332 に感染した 14 頭では 0 頭だった。著者らは、12 の V3 グリカン bNAbs 系統を単離し、二段階のメカニズムをたどった——改変された V1 ループに対する初期の抗体が、V1 が短縮された逃避変異体を選択し、それが V3 グリカンエピトープを露出させて、bNAbs 前駆細胞をプライミングした、というものだ。この結果は、HIV 免疫原の開発にとって重要なモデルであり、設計上の手がかりである。それは、ヒトのワクチンに関する結果ではない。

## 冷静に見ると

論文が示していること：人工的に作られたマカクの SHIV モデルは、HIV の広域中和抗体の一つのクラスを、親株の対照ウイルスよりもはるかに頻繁に出現させ、著者らは、それらの抗体がどのように現れたかについて、もっともらしい二段階の経路をたどることができた。

**もっともらしいが証明されていないこと：**ワクチンの設計者が、制御された一連の免疫原によってこの経路を模倣できるかもしれない、ということ。それは橋渡しへの希望だが、論文はそれをヒトで示してはならず、完成したワクチン接種スケジュールも提供していない。

**示していないこと：**これは、HIV ワクチン、ヒトの HIV からの防御、あるいは複製する改変ウイルスをワクチンとして安全に用いる方法を示すものではない。また、あらゆる V3 グリカン抗体系統が広域であったり有用であったりすることを示すものでもない。

**一般読者にとっての主な限界：**その有用なメカニズムは、感染モデルの内部で起きた。SHIV.5MUT は複製し、免疫の圧力から逃れ、変化しながら次の標的を露出させた。ヒトの予防ワクチン接種は、その制御されないプロセスをそのまま真似ることはできない——それには、有用な連なりを安全に再現する、設計された免疫原が必要になるだろう。

**一般読者はどれだけ確信を持つべきか。**マカクのモデルとメカニズムが、この実験の範囲内で本物であることには、高い確信を持ってよい。これがヒトのワクチンを直接予測することには、はるかに低い確信しか持てない。誠実な結論は、HIV 免疫原の設計のためのより強力な設計図であって、ワクチンのブレークスルーではない。

---

## 出典

Skelly, Gristick, Li, Gavor, et al., Induction of broadly neutralizing HIV antibodies by a two-step mechanism informs vaccine design, Science 392, eaec6396 (2026)  
<https://doi.org/10.1126/science.aec6396>