

審査の結果の要旨

氏名 志賀 元

本研究は、リバーシムノジェネティックスにより、H I V - 1 S F 2 株の全アミノ酸配列を用いて、H L A - B 3 5 拘束性 C T L エピトープの大規模な検索を行ったものである。全アミノ酸配列の中から、H L A - B * 3 5 0 1 分子結合ペプチドモチーフに合致した、N 末端から 2 番目にプロリンが位置し、かつ 8 乃至 1 1 番目の C 末端にチロジンが位置するものおよび 9 番目の C 末端にメチオニン、フェニルアラニン、ロイシン、イソロイシンが位置するもの全てを抜き出し、ペプチドとして合成した。これらのペプチドについて、H L A - B * 3 5 0 1 結合能、患者血液からの C T L 誘導能、組み換えワクシニア感染細胞における発現を検定することで、候補ペプチドを絞り込んでゆき、一度に大量のエピトープを同定したもので、次の結果を得ている。

①報告されている H I V - 1 S F 2 株の全アミノ酸配列の中で、H L A - B * 3 5 0 1 分子に結合するペプチドモチーフに合致する部分は、合計 64 箇所であった。

② 64 種類の合成ペプチドのうち、H L A - B * 3 5 0 1 分子に結合親和性を示したものは、合計 27 種類であった。

③ 27 種類の結合ペプチドのうち、患者血液由来のリンパ球からペプチド特異的な C T L を誘導することができたものは、次の 12 種類であった。

HLA-B35-14	NPDIVIQY	pol330-338
HLA-B35-18	EPIVGAETFY	pol587-596
HLA-B35-SF2-25	EPIVGAETF	pol587-595
HLA-B35-POL-20	SPAIFQSSM	pol311-319
HLA-B35-SF2-4	VPLDKDFRKY	pol273-282
HLA-B35-SF2-24	IPLTEEAEL	pol448-456
HLA-B35-SF2-6	RPQVPLRPMTY	nef75-85
HLA-B35-SF2-8	FPVRPQVQL	nef72-80
HLA-B35-SF2-11	YPLTFGWCF	nef139-147
HLA-B35-SF2-33	DPNPQEVVL	env77-85
HLA-B35-SF2-36	RPIVSTQQL	env255-263
HLA-B35-SF2-38	LPCRQII	env413-421

④組み換えワクシニア感染細胞に対する C T L 活性を測定することで、H L A - B 3 5 - S F 2 - 1 1 は、細胞内からの誘導が認められないことが判明した。H L A - B 3 5 - S F 2 - 3 8 は、H L A - B 5 1 拘束性の活性を示したため、H L A - B 5 1 0 1 分子によって提示されるエピトープであることが判明した。H L A - B 3 5 - S F 2 - 2 5 のアミノ酸配列は、H L A - B 3 5 - 1 8 に完全に包含されるもので

あり、これらは同一のエピトープで、真のエピトープ部分は HLA-B35-SF2-25 であることが示唆された。

⑤ 以上より、HLA-B35-14、HLA-B35-SF2-25、HLA-B35-POL-20、HLA-B35-SF2-4、HLA-B35-SF2-24、HLA-B35-SF2-6、HLA-B35-SF2-8、HLA-B35-SF2-33、HLA-B35-SF2-36 の 9 種類は、H I V - 1 S F 2 株由来の HLA-B*3501 分子によって提示されるエピトープであると同定された。

以上、本論文は、リバーシムノジェネティックスを大規模に行うことにより、9 種類というかつてないほどに大量のエピトープを一度に同定したものであり、リバーシムノジェネティックスがエピトープ検索法として優れたものであることを明らかにしたものである。また、従来のリバーシムノジェネティックスに組み換えワクシニア感染細胞を用いた行程を加えることで、エピトープが実際に細胞内から発現することも確認できており、より完全な形でのリバーシムノジェネティックスを確立したものとも言える。本論文で用いた HLA-B35 は、A I D S 発症の rapid progressor 因子として知られているものであり、今回同定したエピトープからは、数々の興味深い特性が観察されていることから、本論文が、H I V - 1 感染症の病態解明へ向けて、大きく寄与することは疑いなく、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。