

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 立川（川名） 愛

本研究はヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）感染における宿主免疫応答として細胞傷害性T細胞（CTL）に注目し、HIV-1 が感染固体から完全に排除され得ない原因の解明を試みた。さらに HIV-1 特異的な CTL の詳細な検討を可能にするために、抗原特異的なT細胞を高感度に検出することのできる MHC クラス I/ペプチド複合体テトラマーの独自の作製法の開発を試みており、下記の結果を得ている。

1. HIV-1 感染者血清を用いて HIV-1 の中で CTL による認識の標的となる HLA クラス I 分子によって提示される部位（エピトープ）のアミノ酸配列を調べた。HLA-B35 陽性の個体群と陰性の個体群に分け、HLA-B35 によって提示され得る9ヶ所のエピトープ部位を含む領域のアミノ酸配列を決定した。その結果3ヶ所のエピトープにおいて HLA-B35 陽性の個体に有意に高頻度に特定のアミノ酸の出現が見られた。
2. HLA-B35 陽性者に特異的に高頻度に見られたエピトープ部位のアミノ酸配列に関して CTL クローンを用いて細胞傷害性試験を行った結果、CTL による認識から逃れ得ることを確認した。

3. センダイウイルス (SeV) ベクターを用いて MHC クラス I/ペプチド複合体の発現系を構築し、それを用いて MHC クラス I/ペプチド複合体テトラマーの作製に成功した。エピトープと $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2m$) を融合タンパク質として発現させることによって真核細胞内での MHC クラス I/ペプチド複合体の産生が可能になり、大腸菌の発現系を用いた従来の作製法よりも簡便に効率よく MHC クラス I/ペプチド複合体を作製することが可能になった。
4. さらにテトラマー作製に用いたエピトープ結合 $\beta 2m$ を用いて、可溶化タンパク質として外来性に、またエピトープ結合 $\beta 2m$ を発現する SeV を感染させることにより内因性に目的のエピトープを細胞表面の MHC クラス I 分子に提示させることが可能になった。

以上、本論文は HIV-1 感染において HIV-1 が宿主の免疫応答から逃れる機構の一つを明らかにし、さらに HIV-1 特異的な CD8T 細胞の詳細な検討に不可欠の MHC クラス I/ペプチド複合体テトラマーの作製と、免疫治療としての応用が期待される抗原提示法を同一の SeV ベクターを用いて開発しており、今後の HIV-1 感染症における研究、治療に有用であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。