

[別紙2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 川田 真幹

本研究では、CTL誘導型予防エイズワクチンによる感染初期の non-sterile なウイルス複製制御が長期的に持続し、エイズ発症阻止につながりうるか明らかにするため、DNAプライム・Gag 発現組換えセンダイウイルスベクターブースト法による CTL 誘導型ワクチン接種後、SIVmac239 を経静脈的にチャレンジし、感染第 8 週の血漿中ウイルス量が検出限界未満まで抑制されたビルマ産アカゲザルについて、感染初期以降 3 年以上にわたる長期追跡を行い、以下の結果を得ている。

1. ワクチン接種サル 8 頭と非接種サル 4 頭に SIV チャレンジ実験を行い、ワクチン接種サル 8 頭中 5 頭(以後“controllers”と記す)で、感染第 8 週の血漿中ウイルス量が検出限界未満まで抑制されたが、5 頭中 2 頭では感染後約 1 年の時点でウイルス血症が再出現した。これら 2 頭は主要組織適合遺伝子複合体クラス I(MHC-I) ハプロタイプ 90-120-Ia を共有し、ウイルス血症が再出現した時点では、血漿中 SIV に、この MHC-I ハプロタイプに拘束される 3 種類の Gag エピトープ特異的 CTL 反応からのエスケープ変異が蓄積されていた。これらの CTL エスケープ変異の蓄積により、ウイルス複製能は低下することが示され、ウイルス血症の再出現に複数の CTL エスケープ変異の蓄積が必須であったと考えられた。また、ワクチンによる SIV 複製制御の維持に複数のエピトープ特異的 CTL が関与していたことが初めて明らかとなった。
2. Controllers 5 頭のうち残りの 3 頭では、3 年以上にわたって、ウイルス複製制御が保たれ、エイズ発症も認めなかった。このうち、MHC-I ハプロタイプ 90-120-Ia をもつ 1 頭では、ワクチン誘導 Gag 特異的 CTL が SIV 複製制御の維持に貢献したことが示唆された。他の 2 頭では感染後期に Gag 特異的 CTL 反応が消退し、Gag 以外のウイルス抗原を標的とする CTL 反応が SIV 複製制御に中心的役割を果たしていた。このことから、ワクチンにより感染初期の SIV 複

製制御に至れば、ウイルス特異的CTL反応の再編と関連して、SIV複製制御の長期維持につながりうることが明らかとなった。

3. ウィルス血症が持続した7頭(ワクチン非接種4頭およびワクチンによりSIV複製制御に至らなかつた3頭、以後“non-controllers”と記す)は、ほぼ3年以内に免疫不全を発症した。

4. エイズ発症には、感染急性期におけるCD4陽性メモリーTリンパ球の喪失に加え、持続的なウィルス血症に伴う宿主免疫系の慢性過剰活性化と破壊が関与していると考えられている。近年、SIV感染サルエイズモデルで、CTL誘導型予防ワクチンによる一時的なウイルス複製抑制が、感染急性期のエフェクターポジションにおけるCD4陽性メモリーTリンパ球喪失、もしくはそれと関連した感染初期の血中CD4陽性セントラルメモリーTリンパ球喪失を緩和することが報告されたが、今回、経時的な血中CD4陽性セントラルメモリーTリンパ球数を controllersとnon-controllersとで比較した結果、CTL誘導型予防ワクチンによる感染防御が non-sterileなものであっても、ウイルス量が安定して低いレベルに維持されれば、感染慢性期に至るまでCD4陽性セントラルメモリーTリンパ球が保存されることが初めて示された。

以上、本論文は、CTL 誘導型予防エイズワクチンによるウイルス複製制御に複数のエピトープ特異的CTLが関与したことを初めて明らかとし、CTL誘導型予防エイズワクチンの戦略として、複数のエピトープ特異的CTLを誘導することが有利であることを示している。また CTL 誘導型予防エイズワクチンによる感染初期の non-sterile な SIV 複製制御が、ウイルス特異的 CTL 反応の再編および CD4 陽性セントラルメモリーT リンパ球の維持と関連して、長期的なウイルス複製制御さらにはエイズ発症防御に結びつく可能性を初めて示している。CTL 誘導型予防エイズワクチンの長期的效果を明らかとする上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。