

審査の結果の要旨

宮崎恵梨子

本研究は、HIV-1 感染時において宿主免疫の中心である CD8 陽性 T 細胞(CTL) の TCR を介した抗原認識に及ぼすエピトープ内のアミノ酸変化の影響を明らかにするために、日本人の約 6 割が持つ HLA-A24 陽性の HIV-1 感染患者で高頻度に変異が検出される HLA-A24 拘束性エピトープ；Nef138 に着目し、その野生型 (wt)ならびに変異型(2F)ペプチドに特異的な CD8 陽性 T 細胞の TCR レパートリーを解析し、以下の結果を得ている。

1. 慢性期の HLA-A24 陽性 HIV-1 感染患者の体内では、Nef138 特異的な CTL には、野生型(wt)ペプチドのみを認識する CD8 陽性 T 細胞；(wt+)、野生型(wt) と変異型(2F)の両方のペプチドを認識する CD8 陽性 T 細胞の集団；(dual+)、変異型(2F)のみを認識する CD8 陽性 T 細胞；(2F+)の 3 種類が存在することを明らかにした。
2. (wt+)はその認識に多種類の TCR 遺伝子断片を使用しているが、(dual+)は個体内でも個体間でも特定の TRBV および TRBJ 遺伝子断片(TRBV4-1、TRBJ2-7)を高頻度に使用していることを明らかにした。また TRBV4-1、TRBJ2-7 を使用する TCRβ鎖の CDR3 のアミノ酸の長さおよび配列には共通のモチーフが存

在していることを明らかにした。

3. 未刺激の PBMC を用いた実験により (dual+)での高頻度な TRBV4 の使用は *in vitro* 培養によって増殖したクローンの偏りが生じたわけではなく、体内ですでに起こっていること明らかにした。また、(dual+)はβ鎖と同様にα鎖も特定の遺伝子断片を使用していた。

本研究では、Nef138 の野生型(wt)と変異型(2F)の両方を認識する CTL は 野生型(wt)のみを認識する CTL とは異なっており、限られた TCRβ鎖遺伝子断片 (TRBV4-1、TRBJ2-7)を使用していることを明らかにした。これによりペプチドを用いた治療ワクチンの開発を考える場合、候補となるペプチドはイムノドミナントであるだけでなく認識できる CTL の TCR レパートリーの多様性も考慮する必要があることが示唆された。この結果は日本人の HIV-1 感染患者向けの治療ワクチンの開発に貢献すると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。