

審査の結果の要旨

氏名 塚本 徹雄

本研究は、サルエイズモデルにおける予防エイズワクチン開発において、細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) を主とする CD8 陽性細胞の機能を評価することを目的としたものである。ひとつには、末梢血単核球 (PBMC) 中から分離した CD8 陽性細胞集団の CCR5 指向性サル免疫不全ウイルス (SIV) 複製抑制能を評価するための *in vitro* 実験系の確立を行った。またひとつには、SIV 複製抑制能を有すると示唆されていた 2 つの SIV Gag エピトープ特異的 CTL を各々単独で誘導できるワクチンシステムを確立し、ワクチン接種による SIV 複製抑制の有無を評価した。それらの実験により、以下の結果を得ている。

1. サルの PBMC から CD8 磁気ビーズを用いたポジティブセレクションにより得られた CD8 陽性細胞集団を、*in vitro* にて SIVmac239 を感染させた自家の CD8 陰性細胞と共培養することにより、それら CD8 陽性細胞集団の SIV 複製抑制能を *in vitro* で評価することに成功した。
2. 1 で確立した *in vitro* 実験系を用い、CXCR4 指向性の強毒株である SHIV89.6PD チャレンジを SIV Gag 発現ワクチン接種によって制御したのち CCR5 指向性 SIVmac239 のスーパーチャレンジをも制御した個体群の PBMC から得られた CD8 陽性細胞集団が有する *in vitro* SIV 複製抑制能を、ワクチン接種前、ワクチン接種後、SHIV チャレンジ後早期、および SHIV チャレンジ後慢性期に渡って経時的に評価した。その結果、SHIV 感染によって誘導された CD8 陽性細胞が、抗原性の重複する SIVmac239 の複製を強力に抑制することが示された。
3. DNA ワクチンとセンダイウイルス(SeV)ベクターを用い SIV Gag を発現するプライム・ブーストワクチンにより、SIVmac239 チャレンジが確実に制御されると報告されていた、主要組織適合遺伝子複合体(MHC) class I ハプロタイプ *90-120-Ia* 個体群に対し、SIV 複製抑制能を有すると示唆されていた 2 つの SIV Gag エピトープ (Gag₂₀₆₋₂₁₆, Gag₂₄₁₋₂₄₉)特異的 CTL を各々単独で誘導する DNA ワクチンおよび SeV ベクターワクチンを開発し、DNA プライム・SeV ブーストによるワクチン接種を行った後、SIVmac239 チャレンジを施行した。その結果、2 つのエピトープ特異的 CTL を同時にワクチンで誘導した群、および Gag₂₄₁₋₂₄₉ 特異的 CTL のみワクチンで誘導した群のいずれの個体も、セットポイント期 SIV 複製制御を示した。

以上、本論文は MHC 遺伝子型の解析とエピトープ特異的 CTL の単離を必要とせず、任意の個体の免疫不全ウイルス複製抑制能を *in vitro* で評価する高解像度の実験系を樹立した点、またその実験系を用い、生ワクチンなど免疫不全ウイルス重複感染制御における CD8 陽性細胞の機能の重要性を示した点、ならびに単独のエピトープ特異的 CTL のメモリ

一誘導が CCR5 指向性免疫不全ウイルスの複製制御に繋がることを初めて示した点において画期的であり、学位の授与に値するものと考えられる。