

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 石井 洋

本研究は HIV 複製制御に対して中心的な役割を担う細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) について、サルエイズモデルにおいて誘導されている抗原特異的 CTL 反応とウイルス複製制御との関連性を明らかにするため、以下2つの解析を試みたものである。

1. ワクチンによるウイルス曝露後の CTL 反応への影響の解析

予防ワクチン接種がウイルス曝露後の CTL 反応やウイルス複製制御へ与える影響を明らかにするため、異なる抗原ワクチン接種サル群間におけるエピトープ特異的 CTL 反応やウイルス動態を解析し、下記の結果を得ている。

1-1 自然感染において2つの優位なエピトープ特異的 CTL 反応 (Gag₂₀₆₋₂₁₆ 特異的 CTL および Gag₂₄₁₋₂₄₉ 特異的 CTL) が誘導されるような MHC-I ハプロタイプ 90-120-Ia を有するアカゲザル個体において、ワクチンにより一方のエピトープ特異的 CTL のみをあらかじめ誘導すると、SIV 感染急性期にワクチン抗原特異的 CTL 反応が優位に誘導され、非ワクチン抗原特異的 CTL 反応の誘導が抑制されることを示した。したがって、抗原選択的なワクチン接種によって、ウイルス曝露後急性期における抗原特異的 CTL 反応の優位性に影響を与えることを示唆した。

1-2 ワクチンによってあらかじめ Gag₂₀₆₋₂₁₆ 特異的 CTL 反応を誘導した個体では、Gag₂₀₆₋₂₁₆ 特異的 CTL からのエスケープ変異 (Gag L216S 変異) の早期選択が観察された。一方で Gag₂₄₁₋₂₄₉ 特異的 CTL 反応のみを誘導した個体ではエスケープ変異の早期選択が見られなかったことから、エスケープ変異選択への影響を考慮したワクチン抗原選択の重要性を示唆した。

1-3 CTL 反応動態と血漿中ウイルス量の低下量より、ワクチンによって Gag₂₄₁₋₂₄₉ 特異的 CTL 反応のみをあらかじめ誘導した群では、メモリー由来のワクチン抗原 (Gag₂₄₁₋₂₄₉) 特異的 CTL のみならず、ナイーブ由来の非ワクチン抗原 (Gag₂₀₆₋₂₁₆) 特異的 CTL がウイルス複製抑制に寄与していることが示唆された。また、抗原選択的なワクチン接種により、ウイルス複製抑制に対する2つのエピトープ特異的 CTL の協調パターンに影響を及ぼすことを示唆した。

2. SIV 感染慢性期における CTL 反応の網羅的解析

ウイルス感染個体内で誘導されている CTL 反応の標的抗原とウイルス複製制御との関連性を明らかにするため、SIVmac239 感染アカゲザル慢性期サンプルを用いて、特定の MHC-I 拘束性エピトープに依存しない抗原特異的 CTL 反応の網羅的解析を行い、下記の結果を得ている。

2-1 SIV 複製制御群では Gag 特異的 CTL 頻度が、逆に非制御群では Env の N 末側半分 (Env-N)、Tat、Rev 特異的 CTL 頻度が高い傾向が見られ、CTL の標的抗原の差異によってウイルス複製制御との関連の仕方が異なることを示唆した。

2-2 各抗原特異的 CTL のメモリーフェノタイプを解析した結果、Env-N 特異的 CTL が他の抗原特異的 CTL と比較して有意にエフェクターメモリー分画の割合が高いことを示した。このことから、感染個体内において誘導されている CTL の標的抗原とメモリーフェノタイプとの間に関連性が存在することを示唆した。

2-3 SIV 複製制御群では Gag 特異的セントラルメモリーCTL 頻度が高い傾向が見られ、逆に非制御群では Env-N、Tat、Rev 特異的エフェクターメモリーCTL 頻度が高い傾向が見られた。セントラルメモリーCTL 頻度の増加は長期的なウイルス複製制御状態を、エフェクターメモリーCTL 頻度の増加はウイルス血症による持続的な抗原刺激を反映していることが考えられ、ウイルス複製制御に対して Gag 特異的 CTL の寄与が大きく、Env-N、Tat、Rev 特異的 CTL の寄与が小さいことを示唆した。

以上、本論文はサルエイズモデルにおける抗原特異的 CTL 反応とウイルス複製制御との関連性における新たな知見を示すものであり、CTL 誘導型予防エイズワクチン開発における抗原選択の重要性を示し、今後のワクチン開発の論理基盤となる知見であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。