

審査の結果の要旨

氏名 中根 拓

本研究はエイズワクチンによる液性免疫誘導の対象として関心が集まっている中和活性を有さないウイルス特異抗体について、感染成立以後のウイルス複製に対する影響を明らかにするため、SIV 感染サルエイズモデルにおいて感染急性期に非中和結合抗体の受動免疫を行い、非中和結合抗体が個体レベルでの感染経過に及ぼす影響の検証を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. SIVmac239 慢性感染アカゲサル群の血漿を用いて網羅的な中和活性の評価を行い、中和活性が検出限界以下であった 10 個体由来血漿より非中和ポリクローナル抗体を精製した。感染性ウイルス粒子に結合性を示す SIV 特異的抗体の確認を目的として、ウイルス脂質二重膜を保持可能な界面活性剤非存在下で SIVmac239 感染性粒子への結合性を検証する粒子 ELISA 系を新規に確立し、精製した非中和ポリクローナル抗体のウイルス粒子結合性を検証した。
2. 非中和結合抗体の *in vitro* でのウイルス複製抑制能の検証のため、抗体依存性細胞介在性ウイルス抑制能 (ADCVI) の評価系を樹立し、精製した非中和結合抗体の ADCVI 活性を検出した。ELISA で高い結合性を示した非中和結合抗体は高い ADCVI 活性を示す傾向があった。
3. SIV 感染感染 7 日後に非中和結合抗体ないし非感染個体由来コントロール抗体 300mg の経静脈投与を行ったところ、非中和抗体投与群特異的に抗体投与後 2 週にわたりエンベロープ特異抗体が血漿より検出された。非中和抗体投与群は対照群と同様の持続的なウイルス血症を呈し、群間の血漿中ウイルス量および CD4 陽性 T 細胞数はチャレンジ後より 24 週に亘り有意な差を示さなかった。また、感染後 12 週時点での CD28 陽性 CD95 陽性セントラルメモリー CD4 陽性 T 細胞数についても両群に有意な差を認めなかった。
4. 感染慢性期におけるウイルス抗原 (Gag, Pol, Vif, Vpx, Vpr, Tat, Rev, Nef, Env) 特異的 CTL レベルは両群間において有意な差を示さなかった。慢性期血漿中ウイルス RNA の塩基配列を解析しウイルスゲノムに蓄積された変異について検証した結果、群特異的なアミノ酸変異は観察されず、変異ウイルスの選択圧に対して、非中和結合抗体投与が直接的あるいは細胞性免疫の誘導を介して間接的に影響を及ぼした可能性は低いことが考えられた。

以上、本論文は SIV 感染サルエイズモデルにおける非中和結合抗体の感染急性期受動免疫実験から、非中和抗体の SIV 感染成立後のウイルス複製制御への寄与はほとんど無いことを初めて明らかにした。この結果は、エイズワクチン開発において重要な知見を提供するものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。