

審査の結果の要旨

氏名 野村 拓志

本研究は、ビルマ産アカゲザルにおけるサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染後の病態進行および CTL 応答と、MHC-I ハプロタイプの遺伝子型の関連を解析し、モデルの妥当性を検証した。さらに SIV 複製抑制個体を用いて複製制御の動態を詳細に解析し、複製制御群におけるプロウイルスゲノム変異と、CTL 応答パターンの変化および病態進行の関連の解析を試みた。

1. SIV に感染した MHC-I ハプロタイプ 90-120-Ia (A、6 頭)、90-010-Ie (E、6 頭)、90-120-Ib (B、4 頭) または 90-088-Ij (J、4 頭) をそれぞれ共有する 4 つのビルマ産アカゲサル群の比較解析を行ったところ、セットポイント期の血中ウイルス量は、A 共有群では低く、J 共有群では高く、E・B 共有群では中間の値をとる傾向がみられ、病態の進行を示す指標である CD4 陽性 T 細胞数の減少についても A 共有群で減少が小さく、J 共有群で減少が大きかった。
2. A 共有群は他群に対し高い Gag 特異的 CTL 応答を示した。血漿中ウイルス RNA からアミノ酸置換変異体数を解析比較したところ、A 共有群は他群に対し Gag におけるアミノ酸変異数が多かった。これらの結果から A 共有群は、SIV 感染に対して Gag 特異的 CTL 応答が強い複製抑制圧を示していることが示唆された。
3. これらの結果より、ビルマ産アカゲザル SIV 感染エイズモデルにおける病態進行が MHC-I ハプロタイプの遺伝子型に相関することが示すものである。A 共有個体群は強い Gag 特異的 CTL 応答を示し、セットポイント期の血中ウイルス量が低く、病態進行が遅かった。一方で、J 共有個体群はセットポイント期の血中ウイルス量が高く、病態進行が早い傾向が認められた。
4. MHC-I ハプロタイプ A 共有 SIV 複製制御個体由来の CD4 陽性 T 細胞から得られたプロウイルスの gag 塩基配列を解析したところ、変異が認められないグループ I (6 個体) と、CTL 逃避変異を含む数多くの変異が認められるグループ II (5 個体) に二分された。
5. 各 SIV 抗原特異的 CTL 応答の評価を行った結果、感染後早期では両群ともに Gag および Nef 特異的 CTL が優位であり、グループ I では感染後 2 年でもこの傾向は変わらなかった。しかしグループ II では感染からの時間の経過に従い、Gag 特異的 CTL 応答

が消退する傾向がみられた一方で、Gag および Nef 以外の抗原特異的 CTL 応答が認められた。

6. 感染後 2 年以降の経過観察により、グループ II の 4 個体において CTL 逃避変異体による血中ウイルス量の再出現がみられたが、グループ I ではみられなかった。これらの結果から、グループ I の複製制御状態はグループ II と比較してより安定であると考えられた。

以上、本論文はビルマ産アカゲザル SIV 感染エイズモデルにおける病態進行が MHC-I ハプロタイプの遺伝子型に相関し、モデルとしての妥当性を示すものである。MHC-I ハプロタイプ共有ビルマ産アカゲサル群 SIV 感染モデルは、CTL 応答が AIDS 発症に及ぼす影響等の解明に貢献しうることに加え、ワクチン等の評価モデルとしても有用であると考えられる。また、MHC-I ハプロタイプ A 共有 SIV 複製制御個体において、プロウイルスゲノムにおける変異蓄積と、CTL 応答パターンの変化が関連することを示し、変異蓄積が認められないグループ I はより安定した複製制御状態にある事が示唆された。HIV または SIV 感染症におけるウイルスの完全な排除は、将来的な治療の最終目標である。低レベルのウイルス複製の持続を減少させ、CTL 逃避変異の蓄積を抑制し、宿主の CTL 応答の有効性を保持させることは、ウイルスの完全な排除あるいは機能的排除の実現に必要な課題である。このような SIV 複製制御個体におけるウイルス逃避変異の選択・増殖および宿主免疫応答のメカニズムの解明は、HIV 感染症の治癒を目指した治療法や、AIDS 発症の完全な防御を目標とした CTL 誘導型予防エイズワクチンの開発の前進に寄与すると考えられる。