

審査の結果の要旨

氏名 菊地 正

本研究は HIV-1 感染者の病態を、ウイルス側の抗自然免疫戦略と、宿主の獲得免疫機能の二つの観点から二部に分けて研究したものである。第一部は、HIV-1 感染者におけるウイルス抑制の病態をウイルス側の抗自然免疫機能の観点から解明するために、エリートコントローラー血漿由来の HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性を解析し、エリートコントローラーと HIV-1 Vif 機能低下との関連を明らかにした。第二部では、HIV-1 感染者における獲得免疫機能低下の病態を理解し、今後の有効な新型インフルエンザワクチン接種方法の検討に役立てるために、不活化インフルエンザ (H1N1) 2009 ワクチンに対する初回接種と、2 年目の接種の中和抗体価の推移を比較検討し、同ワクチンの 1 年後の免疫記憶の効果を明らかにした。下記の結果を得ている。

1. 第一部では、米国あるいはドイツで集められた HIV-1 感染者—EC49 人、慢性期非コントローラー (NC) 49 人、急性期感染者 (AI) 44 人—の血漿由来ウイルス RNA から *vif* 遺伝子を増幅、哺乳類発現ベクター—pCAGGS に挿入し患者由来 Vif 発現ベクターを作製した。この Vif 発現ベクターとともに、水疱性口内炎ウイルスグリコプロテイン (VSV-G) 発現ベクター、ルシフェラーゼレポーター遺伝子を有する *vif*, *env* 遺伝子欠損型 HIV-1 プロウイルス DNA、及び APOBEC3G 発現ベクターを 293T 細胞へ導入し、シュードウイルスを作製した。得られたウイルスを Gag p24 等力価で 293T 細胞に感染させ、細胞内ルシフェラーゼ活性により感染性を定量化し、各々の患者由来 Vif の抗 APOBEC3G 活性を評価した。その結果、EC 由来 Vif は、NC または AI 由来 Vif と比較して、有意に抗 APOBEC3G 活性が低下していることが示された。
2. EC との関連が知られている HLA-B*57 または HLA-B*27 保有者を除いた解析においてもこの Vif の機能の低下は影響を受けなかった。その他の HLA class I と Vif の抗 APOBEC3G 活性との間にも有意な相関は認めず、EC は HLA class I とは独立に Vif の機能低下に関連していた。

3. EC 由来 *vif* 遺伝子のシーケンス解析では APOBEC3G との結合や、ユビキチン複合体形成に重要な領域は保存されており、EC に特異的な有意なアミノ酸変異は存在しなかった。
4. 第二部では、東京大学医科学研究所附属病院外来の HIV-1 感染者を対象に、不活化インフルエンザ 2009(H1N1)ワクチンを 2 年間にわたり各シーズン 1 回ずつ接種し、2009/2010 シーズンと、2010/2011 シーズンのワクチン接種前後の中和抗体価の推移を比較検討した。接種 2 ヶ月後の抗体有意上昇率は 1 年目は 49%と低値であったが、2 年目に 66.7%へ有意に上昇した。抗体価幾何平均は、接種前後の各時点で 1 年目より 2 年目で有意に高かった。
5. 抗体有意上昇に関連する因子は 2 年目の接種と、接種時の低抗体価のみであり、現在あるいは過去の CD4 陽性細胞数、HIV-RNA 量、抗 HIV 療法の有無との間には有意な関連は認めなかった。

以上、本論文第一部は HIV-1 エリートコントローラーにおいて、HIV-1 Vif の抗 APOBEC3G 活性が低下していることを明らかにし、ウイルス制御に Vif の機能あるいは、Vif に対する宿主免疫が臨床的に重要であることを示唆した。Functional cure の自然モデルと考えられるエリートコントローラーにウイルス側因子 Vif の機能低下が関連することを指摘した初めての研究であり、今後の新たな薬剤のターゲットや Functional cure に向けた研究に重要な貢献をするものと考えられる。

また、第二部は HIV-1 感染者において不活化インフルエンザワクチン 1 回接種のプライム効果は低いものの、2 年目のワクチン接種がブースター効果をもたらすことを明らかとした。本研究は、HIV 感染者にとって大きな脅威となりうる新たなインフルエンザが今後出現した際のワクチン接種方法に示唆を与える研究である。

以上から学位の授与に値するものと考えられる。