

# 論文審査の結果の要旨

氏名 栗原 京子

本論文は2章からなり、第1章はセンダイウイルス (SeV) ベクター複数回接種実験、第2章はビルマ産アカゲザルにおける T 細胞受容体の同定について述べられている。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) やサル免疫不全ウイルス (SIV) の複製抑制には、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が中心的な役割を担っており、ウイルス特異的 CTL を誘導することは予防エイズワクチン開発研究において重要である。CTL 誘導型予防エイズワクチン開発ではウイルスベクターが有効な抗原デリバリーツールと考えられており、論文提出者の所属研究室では SeV ベクターを用いた研究が進められている。

本論文では、CTL 誘導型予防エイズワクチンとしてのデリバリーシステム SeV ベクターの最適化に向け、ワクチン接種により有効な抗原特異的 CTL 反応を誘導することを目指して研究を行った。第1章では、抗原特異的 CTL 頻度の維持を目的として SeV ベクターの複数回接種を行い、ベクター特異的免疫反応の評価と共に抗原特異的 CTL 反応の解析を行った。第2章では、ワクチン接種により誘導される CTL の機能を考慮し、ワクチン抗原エпитープ特異的 CTL の T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子の同定を行った。

第1章では、短期間隔での SeV ベクターワクチン複数回接種実験について述べられている。SeV ベクター単回接種では、抗原特異的 CTL 頻度はワクチン接種から1週後にピークを迎えた後、減衰することが既に確認されている。一方、ワクチンの複数回接種は、抗原特異的 CTL 反応の維持に結びつく可能性が期待されるが、ウイルスベクターワクチンでは、ワクチン接種により誘導されるベクター特異的免疫反応が、2回目以降のワクチン接種の抗原特異的 CTL 誘導効果を妨げる可能性が危惧される。実際、以前のアデノウイルスベクターワクチンの臨床試験の結果では、抗ベクター抗体の阻害的影響を示す結果が得られている。本研究では、3週という短期間隔で複数回 SeV ベクターワクチンを接種し、2回目・3度目のワクチン接種直前には高い SeV 特異的抗体価を確認したが、このようなベクター特異的抗体存在下でも、抗原特異的 CTL 頻度の維持若しくは上昇を示す結果を得た。また、SeV 特異的 CTL 反応の解析から、SeV ベクター特異的 CTL と抗原特異的 CTL との間に免疫優位性の変化が生じないことも確認した。これらの結果は、SeV ベクターワクチン複数回接種の有効性を示すもので、ウイルスベクターワクチンのデリバリーシステム最適化に結びつく新規の重要な知見である。

第2章では、ビルマ産アカゲザルエイズモデルにおいて CTL の機能解析に結びつけるべく、CTL の TCR の同定を行った。ウイルス複製制御能の高いエпитープ特異的 CTL (Gag<sub>241-249</sub> 特異的 CTL) が発現している TCR クローンが一つ同定されたが、今後、他の Gag<sub>241-249</sub> 特異的 TCR についても同定できれば、ワクチン接種により誘導される各 Gag<sub>241-249</sub> 特異的 TCR 頻度の解析や各 TCR を有する CTL の機能解析に繋げることが可

能となる。ビルマ産アカゲザルエイズモデルでは、MHC-I ハプロタイプ共有群の樹立が進められており、本論文は、この独自性の高いモデルにおいて初めて TCR クローン樹立系を確立した点で高く評価される。

なお、本論文は、高原悠佑、野村拓志、石井洋、岩本南、高橋尚史、井上誠、飯田章博、原裕人、朱亜峰、長谷川護、守屋智草、俣野哲朗との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上1406字