

論文審査の結果の要旨

氏名 高橋 尚史

本論文では、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症におけるウイルス複製制御に結びつく免疫機序解明に向け、サル免疫不全ウイルス（SIV）感染サルエイズモデルを用い、主要組織適合遺伝子複合体クラス I（MHC-I）ハプロタイプ *90-010-Id* (D) を共有するビルマ産アカゲサル群における SIV 感染動態と SIV 抗原特異的細胞傷害性リンパ球（CTL）反応の解析を行った結果が示されている。

1. D 陽性サル 5 頭の SIV 感染慢性期の血漿中ウイルス量は、過去の SIV 感染 D 陰性サル 20 頭の実験結果と比較して、有意に低値を示した。
2. この D 陽性サル 5 頭のうち、SIV 感染急性期に Gag 抗原特異的 CTL 反応誘導が認められたのは 1 頭のみで、Gag 特異的 CTL 反応はウイルス複製抑制に中心的な役割を果たしてはいないと考えられた。一方で、Nef 特異的 CTL 反応がすべての D 陽性サルで共通に認められた。
3. 別の D 陽性サル 5 頭に対して、Gag を主抗原とする DNA プライム・センダイウイルスベクターブーストワクチンの接種後に SIV 感染実験を行ったところ、感染後 3 か月における血漿中ウイルス量は、前述のワクチン非接種 D 陽性サル 5 頭と比較して有意に低値を示し、その後 4 頭では検出限界以下となった。
4. ワクチン接種 D 陽性サル 5 頭全てで、感染急性期に優位な Gag 特異的 CTL 反応が認められ、ワクチン誘導 Gag 特異的 CTL メモリーの SIV 曝露後急性期の 2 次反応により、Gag 特異的 CTL 反応が優位に誘導されたと考えられた。これらのサルの感染慢性期には優位な Nef 特異的 CTL 反応が認められた。
5. D 陽性サルで Nef 特異的 CTL 反応が共通に観察されたことから、Nef 領域の CTL 標的の検索を進め、D 共有サル群に特有の CTL 標的領域を 15 アミノ酸レベルで 2

か所同定した。一方の Nef₃₅₋₄₉ 領域特異的 CTL 反応は主に感染急性期に誘導され、感染慢性期には減弱傾向にあった。もう一方の Nef₁₁₅₋₁₂₉ 領域特異的 CTL 反応は主に感染慢性期に観察された。

6. 血漿中ウイルスゲノム解析では、D 陽性サル全頭で感染後 3 か月以内に Nef₃₅₋₄₉ 領域のアミノ酸置換を生じる変異が選択された。一方、Nef₁₁₅₋₁₂₉ 領域では感染後約 1 年以降にアミノ酸置換を生じる変異が選択された。特に、数頭のサルで選択された Nef K126R アミノ酸置換に至る変異は CTL エスケープ変異であることが確認されたが、これらの変異は Nef 特異的 CTL 反応の高いウイルス複製抑制圧を反映するものと考えられた。
7. Gag 領域のアミノ酸置換を生じる変異については、D 共有群特有とみられるものは認められなかった。ワクチン接種サルの一部では、感染初期に一過性に変異選択が認められ、ワクチン抗原 Gag 特異的 CTL 反応の高いウイルス複製抑制圧が示唆された。

以上、本論文は、サルエイズモデルにおいて、SIV 感染に対する protective な MHC-I ハプロタイプを初めて明らかにした。そのウイルス複製抑制機序は Gag 特異的 CTL 反応に基づくものではなく、MHC-I ハプロタイプ D に関連した Nef₃₅₋₄₉ 特異的 CTL 反応および Nef₁₁₅₋₁₂₉ 特異的 CTL 反応がウイルス複製抑制に寄与することが示唆された。さらに、ワクチンによる Gag 特異的 CTL 反応誘導により、早期のウイルス複製抑制に至ることが示された。HIV・SIV 感染に対する Gag 特異的 CTL 反応の有効性を示す報告が蓄積されつつある現況において、本論文で得られた知見は、情報蓄積の少ない非 Gag 抗原特異的 CTL 反応によるウイルス複製制御機序の一つを示すものであり、HIV/SIV の複製制御機序の解明に資するものと評価できる。

なお、本論文は、野村拓志、高原悠佑、山本浩之、椎野禎一郎、武田明子、井上誠、飯田章博、原裕人、朱亜峰、長谷川護、阪脇廣美、三浦智行、五十嵐樹彦、小柳義夫、成瀬妙子、木村彰方、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解析および検証を行ったものであり、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 1722 字