

論文審査の結果の要旨

氏名 高原 悠佑

本論文は抗 HIV 薬投与下の治療エイズワクチン開発に資する研究である。2 章からなり、第 1 章はサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染サルエイズモデルにおける SIV 抗原特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) 反応への抗 HIV 薬投与の影響を調べたものである。2 頭のビルマ産アカゲザルを用い、抗 HIV 薬投与開始前と中止後の CTL 標的抗原の分布の解析および血漿中 SIV ゲノム塩基配列の解析を行った結果が示されている。まず、優位となる CTL 反応の標的抗原は抗 HIV 薬投与前後で大きな変化はないこと、また、ゲノム解析結果から、抗 HIV 薬投与前後で CTL 反応による選択圧が加わる部位は大きく変化していないことが示唆された。なお、論文提出者はこの実験において、サルエイズモデルにおける抗 HIV 薬投与下の CTL 反応解析系の樹立を行った点も評価に値する。

第 2 章は、第 1 章の結果をふまえ、抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種により、優位となる CTL 反応を変化させることができるかについて検証したものである。実験で用いた MHC-I ハプロタイプ 90-010-Ie を共有するサル群では、SIV 感染後に Nef 抗原および Env 抗原特異的 CTL 反応が優位になるが、抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種によって SIV 感染後に元来優位とならない Gag および Vif 抗原特異的 CTL 反応を誘導すること、つまり CTL 反応の標的パターン (優位性) を変化させることが可能であることを示した。特に、抗 HIV 薬投与中止後の SIV 全抗原刺激が増加する状況でもワクチン抗原特異的 CTL 反応の優位性が認められたことは重要である。

CTL 誘導型の治療エイズワクチンを考えるうえで、あらかじめ優位に抗原特異的 CTL 反応が認められているウイルス抗原を標的とする場合と、元来優位には抗原特異的 CTL 反応が認められていないウイルス抗原を標的とする場合が考えられる。本論文では後者の場合に焦点を当て、抗 HIV 薬投与下の治療ワクチン接種によって元来優位にはならな

い抗原特異的 CTL 反応の誘導が可能であることを明らかにした。MHC-I 遺伝子型をハプロタイプレベルで共有する群を対象とし、CTL 反応の優位性に着目した CTL 誘導治療エイズワクチン研究は初めてのものであり、学位論文として高く評価できるものである。

なお、本論文は、松岡佐織、桑野哲矢、塚本徹雄、山本浩之、石井洋、仲宗根正、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、堀池麻里子、三浦智行、五十嵐樹彦、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分析およ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 1,144 字