

審査の結果の要旨

氏名 菅野 芳明

本研究はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症のような抗体中和抵抗性ウイルスの感染症においてみられる中和抗体応答の特性を明らかにするため、高度中和抵抗性サル免疫不全ウイルス SIVmac239 感染アカゲザルエイズモデルにおいて中和抗体（NAb）誘導サル（ $n = 8$ ）と NAb 非誘導サル（ $n = 7$ ）の血漿ウイルス RNA エンベロープ遺伝子（env）配列比較解析、その結果 NAb 逃避と推定されたエンベロープ蛋白（Env）アミノ酸変異を有するウイルスパネルの作製、そしてそのパネルに対する各サル血漿の中和能評価を行うことにより、中和抗体標的特異性の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. NAb 誘導群と非誘導群の感染慢性期における血漿ウイルス RNA の env 配列を経時的に解析したところ、NAb 誘導群においては可変領域 V1（variable region 1、以下同様）、V2、V4、V5 をコードする 4 領域にアミノ酸置換やアミノ酸欠失を生ずる変異が高率に認められた。
2. 血漿ウイルス RNA env 領域の総塩基変異蓄積速度、非同義変異蓄積速度を NAb 誘導群と非誘導群の間で比較解析した結果、NAb 誘導群では NAb 非誘導群と比べていずれの速度も誘導群で有意に亢進していた。さらに NAb 誘導群の血漿ウイルス Env アミノ酸変異速度は中和抗体誘導前に比べ誘導後に有意に上昇し、一方 NAb 非誘導群ではそのような有意な経時上昇は見られず、従って Env 選択圧の亢進は NAb 誘導により加速することが示唆された。
3. 上記 1 の Env 多型解析結果及び既報から、Env V1 領域 A138S、V2 領域 G201D、V4 領域 A417T、V4 領域 420~426 KPKEQHK 欠失（420~426 del）、V5 領域 N476D の 5 個を NAb 逃避変異と推定し、各々の変異を単独、もしくは組み合わせで有する [V1+V4 A138S+A417T（V14mt）、V1+V2+V4 A138S+G201D+A417T（V124mt）、V1+V2+V4+V5 A138S+G201D+A417T+N476D（V1245mt）] 変異体 SIVmac239 を作製した。各個体の慢性期血漿の、野生株および Env 変異体ウイルスの中和能を評価した。NAb 誘導群サル血漿の各ウイルスに対する中和抗体価を比較解析した結果、Env A138S、G201D、A417T、420~426 del 及び N476D に対する中和抗体価はいずれも野生型と比して有意に低く、初めて群単位の定量的比較によりこれらが NAb 逃避変異と認められた。また、特に G201D、420~426 del 及び N476D が逃避変異であることは 1 例報告も含めて既報がなく新規の知見

である。V14mt、V124mt、V1245mt もそれぞれ NAb 逃避変異体と認められ、特に四重変異体 V1245mt に対する NAb 誘導群血漿の中和能は、非誘導群血漿のそれと有意差がないほどまでに低下した。

以上、本研究では中和抵抗性 SIVmac239 株に対して血漿中に NAb 誘導を示したアカゲザルの群単位における Env 標的領域の解析を初めて行い、未報告のものを含む複数の Env 変異をそれぞれ中和逃避変異であると認め、さらにその 2 つ以上の組み合わせにより中和能は更なる低下傾向を示すことを明らかにした。本結果は中和抵抗性 SIV に対する NAb 応答が Env の独立した複数領域を多重に標的とすることで達されている可能性を *in vivo* で初めて描出するものである。本研究は抗体誘導型 HIV 制御戦略の作出に向けて重要な知見を与えるものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。