

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 野村 柚仁

本研究は予防ワクチン開発につながる抗 HIV 中和抗体誘導機序解析において、中和抗体抵抗性株由来抗原が中和抗体誘導に及ぼす影響を解析するため、ウイルス感染またはワクチン接種によって誘導される抗 HIV 抗体応答を以下の 3 つの解析により評価した。

### 1. 中和抗体抵抗性 SIV 感染サルにおいて、免疫グロブリン遺伝子多型が中和抗体誘導に及ぼす影響の解析

中和抗体抵抗性ウイルス株感染において抗体誘導機序解析を行うため、感染後の抗体応答を経時的に評価し、下記の結果を得ている。

- 1-1 過去の報告では、中和抗体感受性 SIVsmH635FC 感染アカゲザルにおいて、germline 免疫グロブリン遺伝子 VH3.33 の ET アレル依存的に、中和抗体抵抗性 SIVsmE543-3 を中和可能な B404 クラス抗体が誘導されたため、本研究では中和抗体抵抗性 SIVsmE543-3 感染アカゲザルにおける免疫グロブリン遺伝子多型と中和抗体誘導能の関係性を検証した。SIVsmE543-3 感染サルでは、VH3.33 の ET アレルを持つ個体でのみ、SIVsmE543-3 に対する中和活性を認めた。
- 1-2 SIVsmE543-3 感染アカゲザルのリンパ球由来抗体遺伝子を元に、NGS 解析により B404 クラス抗体が誘導されているかを評価した。系統樹解析により、VH3.33 の ET アレルを持つ個体のみが、既知の B404 クラス抗体が形成する B404 クラスタ内に属することが分かり、SIVsmE543-3 感染サルにおいて B404 クラス抗体が誘導されていることが示された。
- 1-3 我々の過去の報告の中和抗体感受性 SIVsmH635FC 感染だけでなく、本研究の中和抗体抵抗性 SIVsmE543-3 感染においても、B404 クラス抗体が誘導されたことが分かり、中和抗体抵抗性株由来 Env 抗原が中和抗体抵抗性株に対する中和抗体誘導能を有することが示唆された。

### 2. 抗体誘導ワクチン接種後に SHIV 感染させた際に誘導される抗体の解析

当研究室で開発した第一世代の中和抗体抵抗性株由来三量体 Env 発現ワクチン接種サルにおいて、

SHIV 感染後に中和抗体が誘導されるかどうかを評価するため、中和抗体抵抗性 SHIV AD8-EO 感染後のカニクイザル血漿を用い、結合抗体価や中和抗体価の解析を行い、下記の結果を得ている。

- 2-1 感染後の結合抗体価を評価したところ、ワクチン接種群ではナイーブ群と比較して早期に結合抗体価が高値を示した。また、感染後の中和抗体価を評価したところ、中和抗体抵抗性 AD8EO に対する中和抗体は誘導されなかったものの、ワクチン接種群ではナイーブ群と比較して早期に中和抗体感受性 SF162、BaL に対する中和抗体価が高値を示した。本結果は、中和抗体抵抗性株由来抗原を用いたワクチンの中和抗体プライム能を示唆している。

### 3. ウサギでのワクチンによる抗 HIV 中和抗体誘導研究

ワクチン接種による抗 HIV 中和抗体の誘導効率、また中和抗体誘導機序を解析するため、中和抗体抵抗性株由来三量体 Env 発現センダイウイルスベクターワクチン接種ウサギから採取した血清を用い、結合抗体価や中和抗体価の解析を行い、下記の結果を得ている。

- 3-1 中和抗体抵抗性株由来三量体 Env 発現ワクチンの免疫原性を評価した。ワクチン接種により、三量体 Env 発現ワクチン接種群全頭で抗 Env 結合抗体が誘導された。

- 3-2 ワクチン接種ウサギにおける血清中の中和抗体価を評価した。中和抗体抵抗性株 BG505 由来三量体 Env 発現抗原の初回からの 2 回連続免疫により、10 個体中 5 個体で中和活性が認められ、そのうち 4 個体で中和抗体抵抗性 BG505 に対する中和活性が認められた。BG505 に対する中和活性は、BG505 由来三量体 Env 発現抗原の初回からの 2 回連続接種群でのみ得られた。以上より、中和抗体抵抗性株由来抗原発現ワクチン接種により、中和抗体抵抗性株に対する中和抗体を誘導可能であることが示唆された。

以上、本論文は、中和抗体抵抗性株由来 Env 抗原が抗 HIV 中和抗体誘導能を有することを明らかにした。本研究結果は、有効な HIV ワクチン開発に向けての戦略が確立していない現況において、抗 HIV 中和抗体誘導ワクチン開発につながる知見であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

なお、本論文第 1 章は、松岡佐織、岡崎みどり、桑田岳夫、俣野哲朗、石井洋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。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1969 字