

論文審査の結果の要旨

氏名 加藤 次朗

本研究は、日本人集団の中で最も頻度の高い主要組織適合抗原型 (HLA-A*24:02) によって拘束される CTL 応答の中でも最も高頻度に免疫応答が観察される Nef134 エピトープに着目し、日本人の中で最も高頻度に検出される逃避変異 (Y135F) が選択される機構と Y135F 逃避変異ウイルスに初感染した場合の臨床的意義を明らかにした。

本論文は4つの章から構成されているが、第1章と第4章はそれぞれ序論と総括であり、第2章と第3章が本研究の結果に該当する。

Nef134 エピトープに関しては、10mer の Nef134-10 と 8mer の Nef134-8 という2つの重複するエピトープが同定されていたが、第2章「Nef134-10 および Nef134-8 による Y135F 変異選択の解析」では、この2つのエピトープと逃避変異 (Y135F) の関係を詳細に検討した。まず、T2-A24 stabilization assay により Y135F が存在しても一定程度の Nef134-10 ペプチドが結合するのに対し、Nef134-8 ペプチドでは Y135F の存在により著しく結合性が低下した。即ち、逃避変異 Y135F を有するウイルスに感染した場合、Nef134-10 エピトープの免疫応答は多少惹起されるが、Nef134-8 エピトープに関しては Y135F 変異が決定的な逃避変異となる事を示唆する結果であった。この結果は、nef ミニジーンをコードした発現ベクターを用いた内在性ペプチド発現実験の結果とも一致した。

一方、無作為に選んだ未治療あるいは治療中断中の HLA-A*24:02 陽性 HIV-1 感染者 31 名の血漿中ウイルスにおける Nef 134 エピトープ関連変異を解析した。その中で Nef134-10 領域内であるが Nef134-8 領域外の第9位 (C142P) あるいは第10位 (F143Y) を持つ患者2名に着目した。いずれも初診後早い時点において、第2位のアミノ酸は野性型 (Y135) でテトラマー解析では Tet-Nef134-10(-)/Nef134-8(+)の結果を得た。いずれの患者においても、経過観察中に血漿中のウイルスは Y135F 変異を獲得した。わずか2名であるが、この結果は Nef134-10 特異的 CTL が存在しなくても Nef134-8 特異的 CTL が単独で Y135F 変異ウイルスを選択できる事を示唆している。

第3章「HIV の HLA 適応変異による予後の変動に関する解析」では、Y135F 逃避変異ウイルスに初感染した可能性が高い患者を選別し、カルテ調査を通じてその臨床的意義について検討した。第2章の結果から Y135F 逃避変異体に初感染した患者では、Nef134-8 特異的 CTL が誘導されないと考えられた。また、患者末梢血単核球 (PBMC) 中のプロウイルスは血漿中のウイルスと比較して感染直後のウイルス変異のアーカイブを保存している可能性がより高いことから、初診後出来る限り早い時点のプロウイルスを次世代シーケンス解析し、野性型コドン (Y135) を検出できない患者は Y135F 逃避変異体に感染した可能性が高いと推定した。即ち、Tet-Nef134-8(-)かつ Y135 プロウイルス (-) の患

者を同定し、それ以外の患者と血漿中のウイルス量 (VL) 及び CD4 陽性細胞の経時変化を比較した。結果、VL の経時的変化には有意差がないが、Y135F 逃避変異体に感染したと推定される患者では CD4 陽性細胞の減少が著しく速い事を見いだした。

本論文は、日本人集団の中で最も多い HLA-A*24:02 に着目し、集団中の主要な HLA から逃避したウイルスがその集団の主要な人口に対してどのような病原性を示すかという事を問うた研究成果である。Nef 遺伝子上の 2 つの Nef134 エピトープが重複し、極めて免疫原性が高く、逃避変異 (Y135F) の頻度も高い。本論文では Y135F 変異を逃避変異ウイルスを代表する変異と見なし、その臨床的意義を検討した。Y135F の変異単独で CD4 陽性細胞の減少を説明する事は出来ないが、CTL から逃避したウイルスは VL によって示される増殖能の増加はなくとも、宿主にとって病気の進行を速めるウイルスとして作用する事を示した。集団の中に侵入したウイルスが、CTL から逃避する事により病原性の増加を示しうる、という事を示唆している。

本論文は、実験室研究と臨床的観察を組み合わせたもので、川名(立川)愛、清水晃尚、朱大勇、韓忠勇、中村仁美、古賀道子、菊地正、安達英輔、鯉淵智彦、高福(George Fu Gao)、Zabrina L. Brumme との共同研究である。しかし、特に第 3 章の研究の多くは論文著者が主体となって分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 1999 文字