

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 佐野 雅人

本研究では、多様な HIV 株に交差性を有する広域交差性中和抗体の誘導機序の解明に向け、その誘導モデルの構築を目的として、アカゲサルエイズモデルにおいて SIVsmH635FC 株を用いた感染実験を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. SIVsm 株において感受性である感染防御因子 TRIM5 α Q/Q、および抵抗性である TRIM5 α TFP/Q、TRIMCyp/Q を有するサルをそれぞれ 2 頭ずつ選定し、SIVsmH635FC 経静脈接種を行った結果、TRIM5 α Q/Q、TRIM5 α TFP/Q を有するサルは SIVsmH635FC 慢性持続感染を呈したが、TRIMCyp/Q を有するサルは慢性持続感染を呈しなかった。
2. SIVsmH635FC 慢性持続感染を呈したサル 4 頭の内、半年以内の急性発症を呈した 1 頭を除く 3 頭において接種株 SIVsmH635FC、中和抗体感受性株 SIVmac316、中和抗体抵抗性株 SIVsmE543-3 に対する効率よい中和抗体誘導が早期より認められ、そのレベルは経時的に上昇した。
3. SIVsmH635FC 慢性持続感染を呈したサル 4 頭について、感染後 22 週および 50 週の SIV env 領域の塩基配列を解析した結果、効率よい抗 SIV 中和抗体誘導を示した 3 個体において非同義置換変異が多数選択されており、D158N、R341S、K340E、W348R、N388D といった共通の変異が確認された。一方、中和抗体誘導が認められなかった 1 個体において上記のような env 領域における非同義置換変異の選択は確認されなかった。
4. 効率よい中和抗体誘導が認められたアカゲサルの感染 22 週目の PBMC から SIV の分離を試み、そのうち 2 個体において SIV 分離に成功した。PBMC 由来 SIV に対する中和活性を測定し、野生株 SIVsmH635FC と比較すると、1 個体においては感染初期の血漿に対し低感受性を示したが、その後の血漿に対しては感受性の上昇が認められた。この結果は、感染初期に誘導された中和抗体によりウイルスが逃避する方向で変異し、その後、この変異ウイルスに対し交差性を有する中和抗体が誘導されていることを反映している可能性が考えられた。一方、もう 1 個体については、上記の所見が明確ではなかった。
5. 先行研究において SIVsmH635FC 感染アカゲサル 4 頭から分離された広域交

差性中和抗体 B404-like 抗体が誘導されているかを検討するために、特に高い抗 SIV 中和抗体誘導が認められた 4 個体について BCR 重鎖可変部を次世代シーケンサーで解析したが、B404-like 抗体の誘導は見られなかった。

以上、本論文はアカゲサルにおける SIVsmH635FC 感染実験を行い、当初期待した B404 抗体の **consistent** な誘導は認められなかったものの、慢性持続感染が成立したサルでは、広域交差性中和抗体反応が誘導されることを示した。本論文における SIVsmH635FC 感染系は、広域交差性中和抗体誘導機序解明に結びつくモデルの一つとして有用であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。