

## 赤星 智寛 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

HIV-1 特異的細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞による HIV-1 逃避変異体の選択と蓄積の機序に関する研究

(The mechanisms for selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by HIV-1-specific cytotoxic CD8<sup>+</sup> T lymphocytes)

HIV-1 感染者において、細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞(CTL)の免疫圧から逃避した HIV-1 変異体を認識する CTL の存在が報告されている。しかし、そのような CTL が HIV-1 の増殖制御に寄与しているかどうかは十分に調べられていない。申請者は、HLA-A24(HLA-A\*24:02)に提示される Gag28-36 (KYKLVHIVW:WT) エピトープおよび、その逃避変異型 (KYRLKHIVW:3R) エピトープを認識する CTL に着目し、HIV-1 感染初期から慢性期にかけて経過観察できた 12 人の HLA-A\*24:02 陽性 HIV-1 感染者において誘導されたエピトープ特異的 CTL クローンの抗ウイルス機能を解析した。

血漿中ウイルスの遺伝子シーケンス解析から、4 人が WT ウイルスに、8 人が 3R ウイルスに感染したことが考えられ、WT ウイルス感染者 4 人中 3 人で、経過中に 3R ウイルスの出現が見られた。WT ウイルス感染者では、WT 特異的 CTL のみ、もしくは WT ペプチドと 3R ペプチドの両方を認識する交差反応性 CTL が誘導され、それらの CTL は WT ウイルスの増殖を抑制したが、3R ウイルスの増殖を抑制しなかった。一方、3R ウイルス感染者では、交差反応性 CTL もしくは 3R 特異的 CTL が誘導されたが、それらの CTL は両ウイルスの増殖を抑制しなかった。これらの結果から、HLA-A\*24:02 陽性 HIV-1 感染者における 3R ウイルスの選択には、少なくとも 3 種類のエピトープ特異的 CTL が寄与していること、しかし、3R ペプチドに対して認識能を有する交差反応性 CTL や 3R 特異的 CTL は、3R ウイルスの増殖制御に寄与していないことが示唆された。その機序として、3R 変異による WT 特異的 TCR の認識能の低下、および 3R ペプチドの提示量の低下による CTL の抗ウイルス活性の減弱が推察された。また、3R 変異は、日本人 HIV-1 慢性感染者集団において、近年、高頻度に蓄積 (HLA-A\*24:02 陽性者で 88.6%、陰性者で 74.7%) していることが明らかとなった。その機序として、エピトープ特異的 CTL によって選択された 3R ウイルスが、HLA-A\*24:02 が高頻度である日本人(約 70%)でよく選択され、伝播すると考えられること、加えて、HLA-A\*24:02 陰性者においても、3R が WT に戻らないことが推察された。

審査では、1) 感染症例中の gag 遺伝子変異の決定法に関して、2) HIV-1 感染初期では誘導されず慢性期になって CTL が誘導された理由に関して、3) 3R 変異ペプチドに反応する CTL では、ウイルス感染細胞に対する細胞傷害効果が弱い理由に関して、4) HLA-A24 拘束性エピトープ中での本エピトープの位置づけ、5) 3R 変異株に感染した症例で、ウイルス増殖抑制機能のない CTL が誘導される理由、6) HLA-A\*24:02 の感染者が少ない国においては、3R 変異の蓄積が起こらないのか、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な回答がなされた。本研究は、HIV-1 感染症例における CTL 反応と CTL 逃避変異ウイルスを詳細に検討し、感染集団における変異ウイルス蓄積のメカニズムを明らかにした研究として、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 エイズ学Ⅱ担当教授

松下 修三

# 審査結果

学位申請者名：赤星 智寛

分野名またはコース名：エイズ先端研究者育成コース

学位論文題名：

HIV-1 特異的細胞傷害性 CD8 陽性 T 細胞による HIV-1 逃避変異体の選択と蓄積の機序に関する研究

(The mechanisms for selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant by HIV-1-specific cytotoxic CD8<sup>+</sup> T lymphocytes)

指導： 滝口 雅文 教授

判定結果：

可 不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可 不可

平成 24年 2月 6日

審査委員長 エイズ学Ⅱ担当教授

松下修三

審査委員 免疫学担当教授

阪口薫雄

審査委員 エイズ学Ⅴ担当准教授

上野貴将

審査委員 エイズ学Ⅵ担当准教授

吉村和久