

学位論文抄録

HIV-1 感染者における HLA-C 抗原拘束性

HIV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞の解析

(Analysis of HLA-C-restricted HIV-1-specific
cytotoxic T lymphocytes in HIV-1-infected individuals)

本田 一貴

熊本大学大学院医学教育部博士課程
病態制御学専攻エイズ先端研究者育成コース

指導教員

滝口 雅文 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程
医学専攻エイズ学 I

学位論文抄録

【目的】細胞傷害性 T 細胞(CTL)からの HIV-1 逃避機序の一つとして HIV-1 の逃避変異が考えられている。これまで HLA-A,B 抗原拘束性 CTL による逃避変異の選択についての研究は行われているが、HLA-C 抗原拘束性 CTL による逃避変異の選択の詳細は明らかにされていない。そこで、我々は HLA-C 抗原の中で、日本人において最も高頻度の HLA-A,B,C, DR の 4 座位ハプロタイプ(HLA-A*2402-HLA-B*5201- HLA-Cw*1202-HLA-DR*1502)を形成する HLA-Cw*1202 に着目し、HLA-Cw*1202 拘束性 HIV-1 特異的 CTL が免疫学的逃避変異を選択できるのかを詳細に調べた。

【方法】Nef, Gag, Pol 領域をカバーする 17-mer, 11-mer のオーバーラップペプチドを用いて新規 HLA-Cw*1202 拘束性 HIV-1 特異的 CTL エピトープの同定を試みた。同定後、これらの新規エピトープ特異的 T 細胞の頻度を Elispot assay により調べた。さらに、HIV-1 慢性感染者のエピトープ領域のシーケンス解析を行い、HLA-Cw*1202 に関連する逃避変異の推定を行った。シーケンス解析後、変異ウイルスを作成し、変異ウイルスを感染させた標的細胞に対する HLA-Cw*1202 拘束性 CTL クローンの CTL 活性および HIV-1 増殖抑制能を測定した。

【結果と考察】3 種の新規 HLA-Cw*1202 拘束性 HIV-1 特異的 CTL エピトープ(Nef 194-9, Pol328-9, Pol463-10)を同定した。これらの新規エピトープ特異的 CTL は HLA-Cw*1202 陽性 HIV-1 感染者の約 3 割の HLA-Cw*1202 陽性患者で検出でき、*in vitro* の実験において高い HIV-1 増殖抑制能を示した。シーケンス解析の結果、Pol463-10 において 9 番目のアミノ酸がバリンからアラニンという変異(V9A)が、HLA-Cw*1202 保持者に高頻度に見られた。さらにシーケンスの長期的解析により、経時的な変異の出現を確認した。変異ウイルスを感染させた HLA-Cw*1202 陽性細胞に対する Pol463-10 特異的 CTL クローンの CTL 活性および HIV-1 増殖抑制能は、野生型 HIV-1 感染細胞に対するものと比べて著しく低下していた。これらの結果より、新規 HLA-Cw*1202 拘束性エピトープ特異的 CTL は、これまでの研究で高い増殖抑制能を有する HLA-A,B 抗原拘束性 CTL と比較して同等の高い HIV-1 増殖抑制能を有していることが分かった。さらに Pol 463-10 特異的 CTL は高い HIV-1 増殖抑制能を持ち、これにより V9A 逃避変異体を HIV-1 感染者体内で選択していると示唆される。

【結論】HLA-C 抗原拘束性 CTL も HLA-A, B 抗原拘束性 CTL と同様に高いウイルス増殖抑制能を有し、逃避変異を選択するものがあることを証明した。