

林 湛松氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Control of HIV-1 by NK cells via KIR2DL2
(KIR2DL2 を介した NK 細胞による HIV-1 の感染制御)

NK 細胞は、C 型肝炎ウイルス、エボラウイルス、そしてエイズウイルス HIV-1 感染細胞の排除に重要な役割を果たす事が報告されてきた。そしてこの NK 細胞の機能は、細胞表面上に発現する killer cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) と標的細胞上に発現する human leukocyte antigen (HLA) との相互作用によって制御される事が知られている。実際、特異的な KIR-HLA の組み合わせ、例えば KIR3DS1 と HLA-Bw4-80I を共発現する HIV-1 感染者の病態進行は遅い事などが報告されている。

一方、これら HIV-1 感染における NK 細胞の役割に関する研究は白人や黒人を中心に行なわれ、日本人ではなされてこなかった。人種によって各 KIR 及び HLA の発現分布は異なる事から、本研究では 504 人の無治療の日本人 HIV-1 慢性感染者を対象に解析がなされた。まず、KIR の発現・HLA の発現そして感染者の血中ウイルス量の間で何らかの相関が見られるかが解析された。次に相関が認められた KIR-HLA の組み合わせについて、培養系での詳細なメカニズム解析がなされた。

本研究ではまず、KIR2DL2 と HLA-C*14:03 が共に陽性の感染者の血中ウイルス量が、片方のみ陽性及び共に陰性の感染者と比較して有意に低い事が明らかにされた。一方、KIR2DL2 と HLA-C*14:02 の組み合わせでは相関が認められなかった事から、感染者では KIR2DL2 陽性 NK 細胞が、HLA-C*14:02 陽性感染細胞よりも効率良く HLA-C*14:03 陽性感染細胞におけるウイルス複製を抑制する事が示唆され、実際、培養系で確認された。更に、NK 細胞の活性化の程度とも相関が見られた。興味深い事に、HIV-1 ペプチドをパルスした標的細胞では HLA-C*14:03 の低発現が見られた。KIR2DL2 が抑制性の KIR である事から、以上の結果は、KIR2DL2 が媒介する抑制性シグナルを軽減する事で、KIR2DL2 陽性 NK 細胞が HLA-C*14:03 陽性感染細胞におけるウイルス複製を効率良く抑制する可能性が示唆された。

本研究では、KIR2DL2 と HLA-C*12:02 が共に陽性の感染者の血中ウイルス量が有意に低い事も明らかにされた。しかしながら、前述の KIR2DL2-HLA-C*14:03 とは異なり、KIR2DL2 陽性 NK 細胞による HLA-C*12:02 陽性感染細胞での効率的なウイルス複製は認められなかった。一方、HLA-C*12:02 拘束性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) により逃避変異 (9A 変異) が誘導される事が分かっている事から、次にこの変異体を含めた解析がなされた。その結果、KIR2DL2 陽性 NK 細胞が 9A 変異を持つウイルスの複製を強く抑制する事が明らかとなり、これは NK 細胞の活性化の程度とも相関が見られた。そして、9A 変異ペプチドパルスで HLA-C*12:02 の低発現が見られた。つまり、以上の結果は、上記 KIR2DL2-HLA-C*14:03 の場合と同様、KIR2DL2 が媒介する抑制性シグナルを軽減する事によると推察された。以上、これまで細胞傷害性 T 細胞 CTL による HIV-1 制御が多数報告されてきたが、本研究では、NK 細胞についても、抑制性の KIR である KIR2DL2 とその HLA-C との相互作用を介して HIV-1 を制御する可能性が示された。

審査の過程に於いては、(1) 細胞傷害性 T 細胞 CTL による選択圧との関連 (NK 細胞の相対的意義)、(2) 感染経過に伴う NK 細胞の機能・役割 (本研究との関連も含めて)、(3) Ex vivo での NK 細胞の機能測定の可能性、(4) KIR による抑制・活性化シグナル伝達の機構、(5) HIV-1 蛋白質 Vpu による HLA-C 発現低下との関連、(6) 用いたペプチド-HLA 安定化測定法の詳細、(7) KIR 分布が人種で異なる理由・意義などを中心に、活発な質疑がなされたが、申請者からは適切な回答や考察がなされた。本研究は未解明の点が多い、HIV-1 感染における NK 細胞の役割について日本人感染者コホート解析を通して示したものであり、学位論文に相応しいと判断された。

審査委員長 エイズ学 IV 担当教授

鈴木 伸也