

学位論文抄録

Role of CD8⁺ T cells specific for escape mutant in suppression of HIV-1 replication
and co-evolution with HIV-1

(HIV-1 増殖抑制と HIV-1 との共進化に及ぼす逃避変異特異的 CD8⁺ T 細胞の役割)

チヨウ ギョク

張 鈺

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ先端研究者育成コース

指導教員

岡 慎一 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診療学

滝口 雅文 前教授

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

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: The accumulation of HIV-1 escape mutations affects HIV-1 control by HIV-1-specific T cells. Some of these mutations can elicit escape mutant-specific T-cells, but it still remains unclear whether they can suppress the replication of HIV-1 mutant viruses. HLA-B*52:01-restricted RI8 (Gag 275-282) is a protective T cell epitope in HIV-1 subtype B-infected Japanese individuals, but 3 Gag280A/S/V mutations were found in 26% of them. We investigated the co-evolution of HIV-1 with RI8-specific T-cells and suppression of HIV-1 replication by its escape mutant-specific T-cells *in vitro* and *in vivo*.

Methods: We analyzed the elicitation and function of T-cells specific for Gag280 mutant epitopes by performing ELISPOT assays, ICS assays, and viral suppression assays. In addition, the ability of these T cells to suppress HIV-1 replication *in vivo* was evaluated by comparing clinical parameters between HLA-B*52:01⁺ responders and non-responders to RI8 or RI8-6V epitopes.

Results: The HLA-B*52:01⁺ individuals infected with Gag280A/S mutant viruses failed to elicit these mutant epitope-specific T-cells, whereas those with the Gag280V mutant one effectively elicited RI8-6V mutant-specific T-cells. These RI8-6V-specific T cells suppressed the replication of Gag280V virus and selected wild-type virus, suggesting a mechanism affording no accumulation of the Gag280V mutation in the HLA-B*52:01⁺ individuals. The responders to wild-type (RI8-6T) and RI8-6V mutant peptides had significantly higher CD4 counts than non-responders, indicating that the existence of not only RI8-6T-specific T cells but also RI8-6V-specific ones was associated with a good clinical outcome.

Conclusions: Gag280V mutation were selected by HLA-B*52:01-restricted CD8⁺ T-cells specific for GagRI8 protective epitope whereas the Gag280V virus could frequently elicit GagRI8-6V mutant-specific CD8⁺ T-cells, which had a strong ability to suppress the replication of the Gag280V mutant virus both *in vitro* and *in vivo*. We demonstrated the role of escape mutant-specific T cells in the control of HIV-1 and co-evolution with HIV-1.

学位論文抄録

[目的] 逃避変異の蓄積は、HIV-1 特異的 T 細胞による HIV-1 の増殖抑制に影響を与えるが、いくつかの逃避変異ウイルス感染者では、逃避変異特異的 T 細胞を体内で誘導することが出来る。しかしながら、これらの逃避変異特異的 T 細胞が変異ウイルスの増殖を抑制するか十分研究がされていない。HLA-B*52:01 拘束性 T 細胞エピトープ RI8 は、HIV-1 サブタイプ B ウイルスに感染した日本人では、HIV-1 の増殖を強く抑制する“抑制エピトープ”として知られており、HLA-B*52:01 陽性感染者の26%には、3 つの変異(Gag280A/S/V)が見られる。そこで本研究では、RI8 特異的 T 細胞と HIV-1 の共進化、RI8 逃避変異特異的 T 細胞による HIV-1 の増殖抑制についての研究を行った。

[方法] 我々は、RI8 逃避変異特異的 T 細胞の生体内での検出とその機能を、ELISPOT 法、ICS 法、およびウイルス増殖抑制試験を用いて解析した。また患者体内でのこれらの T 細胞の HIV-1 増殖抑制能を、臨床指標(CD4T 細胞数、血漿 HIV-1 ウイルス量)を用いて解析した。

[結果] Gag280A/S 変異ウイルスに感染した HLA-B*52:01 陽性患者では、これらの変異ウイルス特異的 T 細胞の誘導が見られなかったが、Gag280V 変異ウイルスに感染した患者では、この変異を認識する RI8-6V 変異特異的 T 細胞の誘導が見られた。RI8-6V 変異特異的 T 細胞は、Gag280V 変異ウイルスの増殖を抑制し、その結果野生型ウイルスを選択することが見られた。これらの結果から、HLA-B*52:01 陽性患者は、陰性患者より Gag280V 変異の蓄積が多く見られないことが説明できた。一方、野生型および RI8-6V 変異特異的 T 細胞が誘導できた人は、誘導できなかった人と比べて、高い CD4T 細胞数が見られたことから、いずれかの T 細胞の存在により体内の HIV-1 の増殖は抑制されていると考えられた。

[結論] Gag280V 変異ウイルス感染者では、強い変異ウイルス増殖抑制能を有した変異ウイルス特異的 T 細胞が誘導されることから、この変異特異的 T 細胞は HIV-1 の増殖抑制に貢献していること、また HIV-1 の進化に大きな役割があることを明らかにできた。