

張 鈺 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

免疫逃避変異の蓄積は、HIV 特異的 CD8 T 細胞による HIV 増殖抑制に影響する。一方、一部の感染者では、逃避変異に特異的な新たな T 細胞を誘導できることが知られている。しかしながら、逃避変異に特異的な CD8 T 細胞が HIV 増殖を抑制できるか、十分に研究されていなかった。申請者が所属する研究室では、これまでに日本人の HIV 感染者では、HLA-B*52:01 拘束性で、Gag 蛋白質に特異的な CD8 T 細胞応答が、HIV の増殖抑制に重要であることを報告してきた。この Gag 抗原 (RI8 と呼ぶ) では、Gag280 部位に Ala, Ser, Val という3つの異なる変異が認められる。そこで、申請者らは、これらの変異体に対する CD8 T 細胞応答が HIV 増殖抑制に及ぼす役割について、臨床検体を用いて、逃避変異特異的 T 細胞の定量的な解析と、機能アッセイを ELISPOT、細胞内染色によるフローサイトメトリーおよびウイルス増殖抑制アッセイなどの方法論で詳細に解析した。

その結果、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 CD4⁺T 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。

審査では、(1)変異体の選択におけるウイルス複製能の影響、(2)他の HLA や T 細胞応答が変異選択に関与する可能性、(3)T 細胞の抗ウイルス機能、(4)フローサイトメトリー解析でのゲーティングの妥当性、(5)単独の抗原特異的 T 細胞応答が感染者のウイルス抑制にどの程度寄与するかなど、についての質疑がなされ、申請者からはおおむね適切な回答が得られた。本研究は、ウイルス変異による免疫逃避と、逃避変異に対するヒト細胞性免疫応答の関連性について明らかにしたもので、抗原変異に対して特異的な T 細胞が HIV-1 の増殖抑制に貢献していること、このことがさらに HIV-1 の進化に大きく影響するという新たな現象を解明したことから、博士学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 感染免疫学担当教授

上野貴将