

## 本田 一貴 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

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)

HIV-1 が HIV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) から免れるメカニズムの 1 つに CTL エピトープの逃避変異がある。これまで、HLA-A, B 抗原拘束性 CTL による逃避変異選択については報告されてきたが、HLA-C 抗原拘束性 CTL による逃避変異は明らかにされていない。申請者は、日本人に高頻度にみられる HLA-Cw\*1202 に着目し、HLA-Cw\*1202 拘束性 HIV-1 特異的 CTL が逃避変異を選択するかどうか調べた。HIV-1 感染症例末梢血単核球をペプチドパネルにてスクリーニングし、3 種の新規 HLA-Cw\*1202 拘束性 CTL エピトープ (Nef 194-9, Pol328-9, Pol463-10) を同定した。これらのエピトープ特異的 CTL は約 3 割の HLA-Cw\*1202 陽性例で検出でき、*in vitro* において高い HIV-1 増殖抑制能を示した。感染症例検体のウイルス遺伝子シーケンス解析の結果、Pol463-10 の 9 番目のアミノ酸がバリンからアラニンへ変異したウイルス (V9A) が、HLA-Cw\*1202 陽性症例に高頻度に見られた。V9A 変異を導入した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、野生型に比べて著しく低下した。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、HLA-A, B 抗原拘束性 CTL と同等の高い HIV-1 増殖抑制能を有し、さらに Pol 463-10 特異的 CTL は、HIV-1 感染者体内で V9A 逃避変異体を選択していることが示唆された。本研究により、HLA-C 抗原拘束性 CTL も HLA-A, B 抗原拘束性 CTL と同様に逃避変異を選択することがわかった。

審査では、HLA-C 抗原の感染防御に果たす役割に関して、HIV-1 感染細胞の HLA-C 抗原の発現量に関して、HLA-Cw\*1202 拘束性 CTL が immuno-dominant であると判断される根拠に関して、最小エピトープ同定の過程で、結合と CTL 活性の整合性が合わない点について、免疫不全の進行と HLA-C 抗原の発現量または遺伝子多型 (-35C/T アリル) に関してなど、様々な質疑がなされたが、申請者からおおむね適切な回答が得られた。本研究は、HLA-C 抗原拘束性 CTL の HIV-1 感染症例における役割を明らかにしたものであり、学位授与に値する優れた研究として高く評価された。

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： 本田 一貴

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 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)

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22年 12月 21日

審査委員長 エイズ学 II 担当教授

松下修三 印

審査委員 免疫学担当教授

阪口薫雄 印

審査委員 エイズ学 V 担当准教授

上野貴将 印