

学位論文抄録

エイズ発症遅延に相関のある *HLA-B*51:01* アリルを持つ日本人血友病患者における
長期的な HIV-1 増殖抑制機構に関する研究
(Mechanisms of the long-term control of HIV-1 in Japanese hemophiliacs carrying
slow-progressing allele *HLA-B*51:01*)

久世 望

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

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】日本人に比較的高頻度に見られる HLA-B*51:01 アリルは AIDS 発症遅延に相関のある HLA アリルとして知られている。しかしその機構はまだ分かっていない。そこで本研究では HLA-B*51:01 アリルの病態進行への影響を明らかにするため、1983 年頃に HIV-1 に感染し、1997 年まで無治療であることが確認できている日本人血友病患者をコホートとしてこれらの患者の臨床経過を解析した。さらに HLA-B*51:01 陽性の発症遅延者および長期未発症者の長期的な HIV-1 増殖抑制機構の解明を目的として、生体内での HIV-1 特異的 CD8 陽性 T 細胞の役割を調べ、その詳細な機能解析を行った。

【方法】HLA-B*51:01 陽性と HLA-B*51:01 陰性の集団に分け、1998 年から 2007 年までの間の CD4 陽性 T 細胞数の経過を追って、HLA-B*51:01 と病態進行の相関を調べた。さらに無治療の HLA-B*51:01 陽性の発症遅延者の末梢血中の HLA-B*51:01 拘束性エピトープ (Pol283, Pol743, Gag327, Rev71) 特異的 CD8 陽性 T 細胞の頻度を、テトラマーを用いて測定しウイルス量との相関を示した。またシーケンス解析によって、これらの患者で選択されている HIV-1 逃避変異体を調べた。これらの変異体に対する CTL の HIV-1 増殖抑制能、細胞傷害活性および TCR の結合能を調べた。

【結果と考察】HLA-B*51:01 アリルとエイズ発症遅延には有意な相関が見られた。このことから HLA-B*51:01 アリルは 20 年以上の間、エイズ発症遅延と相関のあるプロテクトアリルとして機能していたことが示唆された。4 つの HLA-B*51:01 拘束性エピトープのうち Pol283-8 においてのみウイルス量との逆相関が見られた。このことから HLA-B*51:01 陽性発症遅延者では Pol283-8 特異的 CD8 陽性 T 細胞が重要であることが示唆された。またシーケンスの解析から HLA-B*51:01 長期未発症者は Pol283-8V 変異体を持っていることが分かり、この変異体は 8V に対してわずかに認識能を低下させる Pol283-8 特異的 CTL によって選択されることが考えられた。さらに 8V を強く認識できる CTL が誘導されることも確認でき、このような CTL が 8V 選択後にウイルス増殖抑制に機能していることが示唆された。

【結論】HLA-B*51:01 陽性血友病患者の長期的な HIV-1 増殖抑制には Pol283-8 特異的 CD8 陽性 T 細胞が重要であることが明らかになった。長期未発症者で見られる Pol283-8V はこの変異体に対する認識能が低い Pol283-8 特異的 CTL によって選択されることが考えられた。また Pol283-8V を野生型と同様に認識できる CTL が誘導されていることがわかった。Pol283-8V 変異体の選択と維持が HLA-B*51:01 陽性長期未発症の長期的な HIV-1 増殖抑制に寄与していると考えられた。