

学位論文抄録

HIV-1特異的細胞傷害性CD8陽性T細胞による
HIV-1逃避変異体の選択と蓄積の機序に関する研究
(The mechanisms for selection and accumulation of an HIV-1 escape mutant
by HIV-1-specific cytotoxic CD8⁺ T lymphocytes)

赤星 智寛

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] HIV-1 感染者において、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の免疫圧から逃避した HIV-1 変異体を認識する CTL が誘導されていることが知られている。しかし、それら CTL の HIV-1 の増殖制御における役割については十分に調べられていない。本研究では、HIV-1 逃避変異体を認識する CTL の抗ウイルス機能を調べ、それら CTL が HIV-1 の増殖制御に寄与しているかどうかを明らかにすることを目的とした。

[方法] HIV-1 感染初期から慢性期にかけて経過観察できた 12 人の HLA-A*24:02 陽性日本人 HIV-1 感染者を対象に、感染初期と慢性期において誘導されている HLA-A*24:02 拘束性 Gag28-36 (KYK^LLKHIVW) エピトープおよび/もしくはその逃避変異体 (KYR^LLKHIVW) を認識する CTL の抗ウイルス機能を解析した。

[結果] 12 人の感染初期のウイルスのエピトープシーケンスは、4 人が野生型 (WT)、8 人が K30R (3R) であった。感染慢性期になると、WT ウイルス感染者 4 人中 3 人で 3R 変異が選択され、3R ウイルス感染者ではシーケンスに変化はなかった。WT ウイルス感染者の感染初期および/もしくは慢性期では、WT 特異的 CTL および WT と 3R エピトープを認識する交差反応性 CTL が誘導された。それら CTL は WT ウイルスの増殖を抑制したが、3R ウイルスの増殖を抑制できなかった。一方、3R ウイルス感染者の感染初期および/もしくは慢性期では、3R 特異的 CTL もしくは交差反応性 CTL が誘導された。しかし、それら CTL は両ウイルスの増殖を抑制できなかった。また、この 3R 変異が、近年 HIV-1 慢性感染と診断された日本人において高度に蓄積していることを見出した (HLA-A*24:02 陽性者で 88.6%、陰性者で 74.7%)。さらに、3R 変異は 3R ウイルスの増殖能に影響を与えなかった。

[考察] WT ウイルス感染者で誘導されている WT 特異的 CTL と交差反応性 CTL は、WT ウイルスの増殖制御と 3R ウイルスの選択に寄与しているのに対し、3R ウイルス感染者で誘導されている 3R 特異的 CTL と交差反応性 CTL は両ウイルスの増殖制御に寄与していないと考えられる。日本人 HIV-1 慢性感染者における 3R 変異の蓄積は、Gag28 エピトープ特異的 CTL による 3R 変異ウイルスの選択に加え、3R 変異がウイルス増殖能に影響しないこと、および HLA-A*24:02 が日本人に高分布であることの結果であると考えられる。

[結論] WT ウイルス感染者で誘導されている交差反応性 CTL は、WT ウイルスの制御に寄与しているのに対し、3R ウイルス感染者で誘導されている 3R 特異的 CTL および交差反応性 CTL は、3R ウイルスの制御に寄与していない。本研究は、HIV-1 逃避変異体を認識する CTL の HIV-1 の増殖制御における役割および HIV-1 感染者集団における逃避変異体の高蓄積の機序を明らかにした。