

本園 千尋 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

HIV特異的細胞傷害性T細胞の抗原認識と抗ウイルス機能に関する研究
(Antigen recognition and antiviral activity of HIV-specific cytotoxic T lymphocytes)

ウイルス特異的CD8⁺細胞傷害性T細胞(CTL)は、T細胞レセプター(TCR)を介してウイルス感染細胞上のHLAクラスI分子により提示されたウイルス抗原ペプチドを認識し、感染細胞を殺傷することによりウイルス感染防御に重要な役割を果たしている。本研究は、CTLが認識する抗原ペプチドの性質が、CTLが発現する抗ウイルス機能を規定している可能性を検証することを目的となされた。

このために、HLA-B35陽性のHIV感染者でよく認識されることが知られている、HIV-1 Nef蛋白質由来の2種類のアミノ酸配列が重複した抗原ペプチドであるVY8(VPLRPMTY)とN末端が3アミノ酸長いRY11(RPQVPLRPMTY)に特異的なCTLの免疫応答に着目した。ドナーの末梢血単核細胞を、これらのペプチドで刺激して樹立したVY8特異的CTLクローンは、RY11特異的CTLクローンに比べて、HIV感染CD4⁺T細胞に対する抗ウイルス活性が有意に高かった。その原因を明らかにするために、まずTCRとHLA・抗原ペプチド複合体(pHLA)の相互作用と、CTL由来のTCRを再構築したマウス細胞へのpHLAテトラマーの結合活性を調べたが、両者に顕著な差は認められなかった。一方、抗原ペプチドをパルスした細胞に対するT細胞の応答を調べたところ、VY8特異的TCR発現細胞は、RY11特異的TCR発現細胞に比べて強い反応を示した。そこで、ヒトTCR再構築マウス細胞をpHLAを検出するツールとして用い、HLAからの抗原ペプチドの解離について検討した。その結果、VY8はRY11に比べてHLA-B35分子に長時間結合することが明らかになった。さらに、様々な変異ペプチドを探索したところ、VY8-5A(VPLRAMTY)とRY11-8A(RPQVPLRAMTY)が、それぞれ野生型ペプチドよりも、より長くHLA-B35分子と結合し、T細胞をより強く活性化することを見出した。また、Ala-82変異Nefを発現させたCD4⁺T細胞に対するCTLの細胞傷害活性を調べた結果、VY8ならびにRY11特異的CTLは、共に野生型NefよりもAla-82変異Nefを発現した細胞を効率良く傷害した。以上より、HLA分子に長時間結合する抗原ペプチドが、CTLに優れた抗ウイルス応答を誘導する可能性が示された。

審査では、1)HIV感染者では初期にはVY8を、その後RY11を認識するCTLが優勢になる機序、2)異なるTCR発現細胞を用いたpHLAに対する免疫応答の比較の妥当性、3)HLAと長時間結合するペプチドの構造上の特徴、4)CTLにおけるimmuno-dominanceの意義と形成機序、5)HIV感染細胞におけるVY8とRY11ペプチドのプロセッシング効率、6)ウイルス感染症におけるCTL応答の意義、7)観察されたCTL応答の違いをもたらすT細胞活性化シグナル、8)CTLエピトープのアミノペプチダーゼ感受性、9)HIV特異的CD4⁺T細胞エピトープでも同様の現象が観察されるか、10)既知のpHLAの立体構造と、今回の観察との整合性、11)VY8で誘導したCTLがRY11パルス細胞に反応する機序、12)TAP欠損細胞を用いた解析でVY8ペプチドのHLAからの解離が遅いことを示唆する観察の有無、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な回答がなされた。

本研究は、HLAと持続的に安定して結合できる抗原ペプチドが、CTLに強い抗ウイルス免疫応答を誘導する可能性を明らかにし、HIVに対する感染免疫の誘導に関する基礎研究ならびに、効力の高いワクチンの開発研究に資する情報を提供するものであり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査結果

学位申請者名：本園 千尋

専攻分野：ウイルス制御学

学位論文名：

HIV特異的細胞傷害性T細胞の抗原認識と抗ウイルス機能に関する研究
(Antigen recognition and antiviral activity of HIV-specific cytotoxic T lymphocytes)

指導教員名：滝口 雅文

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 21年 8月 6日

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 春治

審査委員 病態制御学担当教授

松下 修三

審査委員 免疫学担当教授

阪口 量雄

審査委員 予防開発学担当准教授

鈴木 伸也