

久世 望 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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*)

日本人が比較的に高頻度に所有する *HLA-B*51:01* アリルは、AIDS 発症遅延と相関することが知られているが、その機構は解明されていない。本研究は *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、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た日本人血友病患者を対象として、その臨床経過ならびに生体内での HIV-1 特異的 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞(CTL)の特異性を詳細に調べたものである。

対象を *HLA-B*51:01* 陽性と陰性の集団に分け、1998 年から 2007 年までの間の CD4 陽性 T 細胞数の推移を調べたところ、*HLA-B*51:01* 陽性者とエイズ発症遅延に有意な相関が認められた。さらに *HLA-B*51:01* 陽性の無治療発症遅延者の末梢血中の、*HLA-B51 (HLA-B*51:01)* 拘束性エピトープ (Pol283, Pol743, Gag327, Rev71) 特異的 CTL の頻度をテトラマーで検出したところ、Pol283-8 においてのみウイルス量との逆相関が認められた。したがって *HLA-B*51:01* 陽性発症遅延者では、Pol283-8 特異的 CTL が AIDS 発症遅延に重要な役割を担っていることが示唆された。またウイルスゲノムのシーケンス解析により、*HLA-B*51:01* 陽性の長期未発症者は Pol283-8V 変異体を有し、この変異体は Pol283-8 特異的 CTL による認識を僅かに低下させるのみで、CTL から完全には逃避することなく生存していると考えられた。一方、長期未発症者には出現しない、他の Pol283-8T, 8R, 8L 変異株は CTL からより効率良く逃避していた。さらに長期未発症者では Pol283-8V を強く認識する CTL が誘導されることも確認でき、このような CTL が Pol283-8V 選択後にウイルス増殖の抑制に寄与していることが示唆された。以上より *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 CTL が重要であり、Pol283-8V 変異体の選択と維持が *HLA-B*51:01* 陽性長期未発症者における、長期的な HIV-1 増殖抑制に寄与していると考えられた。

審査では、1) 申請者自身が担当した研究の範囲、2) *HLA-B*51:01* 陽性者における CTL 特異性の個体差の発生機序、3) 免疫逃避する HIV 変異株の出現とその個体差の発生機序、4) Pol283-8 特異的 CTL の交差反応の可塑性の程度、5) HIV の変異誘導に関わる諸因子、6) 長期未発症を決定する *HLA-B*51:01* 以外の遺伝要因、7) HIV の Pol 変異と酵素活性の関係、8) 数種類の T 細胞クローンをを用いた研究の限界、9) Pol 変異アミノ酸残基と HLA 分子との関係、10) 野生型 Pol283-8 と最も構造の類似性が高い Pol283-8L が CTL から逃避できる機序、11) CTL クローンの樹立方法、12) *HLA-B*51:01* と疾患感受性、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、HIV に感染した血友病患者で AIDS を長期間発症しないヒトでは、*HLA-B*51:01* 陽性者が多いことを発見し、この現象が生じる機序として HIV の *Pol* 遺伝子の変異の違いによる CTL からの免疫逃避効率の差異の発生を示唆した研究として、学位の授与に値すると評価した。

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： 久世 望

専攻分野： エイズ学 I

学位論文名：

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*)

指導教員名： 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 24 年 2 月 6 日

審査委員長 免疫識別学担当教授

西村 泰治

審査委員 エイズ学 II 担当教授

松下 修三

審査委員 免疫学担当教授

阪口 薫雄

審査委員 エイズ学 VII 担当准教授

有海 寿雄