

## 学位論文抄録

HLA-B\*40:01抗原、HLA-B\*40:02抗原に拘束される  
HIV-1特異的CD8<sup>+</sup> T細胞の解析  
(Analysis of HIV-1-specific cytotoxic CD8<sup>+</sup> T lymphocyte restricted  
by HLA-B\*40:01 and HLA-B\*40:02)

渡 邊 珠 代

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻エイズ制圧のためのトランスレー  
ショナル研究者育成コース

指導教員

岡 慎一 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 IX

## 学位論文抄録

[ 目的 ] HIV-1 感染症のコントロールにおいて、ワクチンの重要性は論を待たない。しかし、有効なワクチンは未だ出来ていない。細胞障害性 T 細胞 (Cytotoxic T lymphocytes; CTL) は、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus type 1; HIV-1) 感染細胞の除去および抑制に重要な役割を果たしていることが知られている。ワクチン開発において、それぞれの HLA 拘束性の immunodominant epitope を明らかにしていくことが重要である。HLA-B\*4001 と HLA-B\*4002 はそれぞれ日本人の 10.8%、16.6% が保有していると報告されている頻度の高い HLA 遺伝子型である。本研究は、これらの HLA に拘束性の HIV-1 特異的 CTL エピトープを同定することによって、HIV-1 感染症の病態とそれに対する細胞性免疫メカニズムの解明や治療への応用への一助となることを目的とした。

[ 方法 ] 11 アミノ酸から構成される overlapping peptide を用いて、細胞内 IFN- $\gamma$  産生能測定法によって、新規の HLA-B\*4001 および HLA-B\*4002 拘束性 CTL エピトープを含む可能性のあるペプチドを同定した。そして、それらのペプチドから truncated peptide を作成し、最適エピトープの同定を行った。また、これらのエピトープ特異的 CTL クローンを作成し、HIV-1 感染細胞の killing 活性を解析した。

[ 結果 ] 新規 HLA-B\*4001 を保有する 5 名、HLA-B\*4002 を保有する 3 名の延べ 8 名の HIV-1 感染者で解析を行った。HLA-B\*4001 では新規エピトープは見つからなかったが、HLA-B\*4002 を保有する 3 名中 2 名から 4 つの新規 HLA-B\*4002 拘束性エピトープ (Pol799-808, Pol807-817, Pol912-919, Pol921-928) を同定した。この 4 つのエピトープは全てインテグラーゼ領域に存在していた。Pol799-808 および Pol921-928 を認識する CTL クローンは他の 2 つのエピトープを認識する CTL クローンよりも HIV-1 感染細胞への killing 活性が強かった。

[ 考察・結論 ] 日本人での保有頻度の高い HLA-B\*4002 拘束性 HIV-1 特異的 CTL エピトープを新たに 4 つ同定した。HLA-B\*4001 はアジア人の多くの人種や白色人種で比較的保有頻度が高いが、HLA-B\*4002 は日本人での保有頻度と比較し、他人種での保有頻度ははるかに低いことが、今回新規に 4 つの HLA-B\*4002 拘束性エピトープを同定できた理由と考えられる。また、過去の報告では、15 アミノ酸以上のペプチドが使用されていたが、今回の研究では比較的短い 11 アミノ酸のペプチドを使用したことも有用であったと考えられる。今回新規に同定した 4 つのエピトープのうち、2 つのエピトープ特異的 CTL は HIV-1 感染細胞を強く認識しており、この 2 つのエピトープは immunodominant epitope である可能性がある。