

森 正彦 論文内容の要旨

主 論 文 (テーシス)

HIV viral diversity, HLA-restricted Cytotoxic T-lymphocyte and clinical outcome in a cohort of HIV-1 CRF01_AE infected Thais.

HIV-1 CRF01_AE 株感染者タイ人コホートにおける HIV ウイルス多型、HLA 拘束性細胞傷害性 T 細胞および臨床経過について

森 正彦

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系 専攻
(主任指導教員：有吉 紅也 教授)

緒 言

HIV 感染において細胞傷害性 T リンパ細胞 (以下 CTL) は感染者内のウイルス増殖を制御し臨床経過を遅延させる役割を持つことから、ワクチン開発への応用が期待されている。しかしターゲットとなる HIV 抗原及び CTL を規定するヒト白血球抗原 (以下 HLA) の多様性と HIV ウイルス抗原の多様性が大きな課題である。これまで CTL のエピトープ領域及びその抗原提示を担う HLA はサハラ以南アフリカ・インドに多いサブタイプ C や欧米に多いサブタイプ B に感染したアフリカ人および欧米人についての報告が殆どであり、東南アジア地域に流行するサブタイプ CRF01_AE に感染したアジア人についての報告は稀有である。

対象と方法

北タイ政府系病院へ通院する CD4+T 細胞数 (>200 個/ μl) の未治療 CRF01_AE 感染者 137 名を対象に、末梢血単核球を抽出し、CRF01_AE Gag 蛋白 (総アミノ酸数 498) を網羅する 15-mer のオーバーラッピングペプチド (以下 o1p) 98 本を用意し、 γ IFN ELISpot アッセイ法により o1p に対する CTL 活性を評価した。個々の o1p に対する反応は、マトリックス法により推測し、さらに o1p を単独で用いた追加実験にて確認した。本実験によって評価された CTL 活性と初診時 CD4+ T 細胞数・ウィルス量、抗 HIV 薬導入までの期間、HLA との相関は統計的に解析した。

結 果

低ウィルス量群と高ウィルス量群間の比較では、前者において p24 領域に対する反応頻度が有意に高かった ($p=0.022$)。反応 o1p 数 (=Breadth) 及び Spot 数 (=Magnitude) との比較では、CD4+ T 細胞数との間に有意な正の相関が、またウィルス量との間に

有意な負の相関を認めた。これらの相関は、特に p24 領域で有意であった。さらにコックス比例ハザードモデルによる多変量解析を行ったところ、反応 o1p 数が 3 以上の群が、CD4+ T 細胞数・ウィルス量とは独立して、有意に抗 HIV 治療導入遅延と相関した（補正後ハザード比 0.23, $p=0.005$ ）。統計的解析により 14 ヶ所の o1p 領域で、31 組の反応 o1p-HLA 関連を同定した。このうち 5 ヶ所はいずれのサブタイプにおいても未報告であり、かつ HLA に連鎖不均衡がないことが確認された。また、9 ヶ所では他のサブタイプでは報告済みだが CRF01_AE では未報告であった。

考 察

本研究によって、Gag 蛋白特に p24 抗原への CTL 活性がウィルス量減少や抗 HIV 薬治療導入遅延と相関することが、CRF01_AE に感染したアジア人において初めて確認された。また、同集団において、これまで他のサブタイプに感染した非アジア人集団では報告されていない複数の新たなエピトープが存在する可能性が強く示唆された。以上のことから、HIV ウィルス増殖抑制に寄与する CTL 活性には地域差があり、今後は、各地域に適したワクチンを開発する必要がある。

[基礎となった学術論文]

- 1) **Mori M**, Wichukchinda N, Miyahara I, Rojanawiwat A, Pathipvanich P, Goulder P, Yasunami M, Ariyoshi K, P Sawanpanyalert P. Existence of unique protective and susceptible HLA alleles, KIR alleles and a variant 35kb upstream of the HLA_Cw locus for HIV viral control among an HIV-infected Thai population (投稿準備中)
- 2) **Mori M**, Sriwanthana B, Wichukchinda N, Boonthimat C, Tsuchiya N, Miura T, Pathipvanich P, Ariyoshi K, Sawanpanyalert P. Unique CRF01_AE Gag CTL epitopes associated with lower HIV-viral load and delayed disease progression in a cohort of HIV-infected Thais (PLOS ONE, 2011 in press)
- 3) Gesprasert G, Wichukchinda N, **Mori M**, Shiino T, Auwanit W, Sriwanthana B, Pathipvanich P, Sawanpanyalert P, Miura T, Auewarakul P, Thitithanyanont A, Ariyoshi K. HLA-associated immune pressure on Gag protein in CRF01_AE-infected individuals and its association with plasma viral load. PLOS One. 2010 Jun 17;5(6):e111179