

日本人およびタイ人の HIV-1 感染者において認識されている
HIV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞エピトープの解析
(Cytotoxic T lymphocyte recognition of HIV-1-specific epitopes in HIV-1-infected Thais and
Japanese)

熊本大学大学院医学教育部修士課程医科学専攻 熊本花子
(指導: ○ ○ ○ ○ 教授)

[目的] HIV-1 (ヒト免疫不全ウイルス) 特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL) エピトープを同定することは、AIDS (後天性免疫不全症候群) の病態やワクチン開発など様々な研究のために必須である。これまでに HIV-1 clade B 感染者において比較的多数の clade B 特異的 CTL エピトープが同定されているのと対照的に、それ以外の non-clade B 特異的 CTL エピトープは報告が少なく、clade E においては全くない。そこで、アジア人に高頻度にみられるヒトリンパ球抗原 (HLA) である HLA-A*1101 に拘束される clade B 特異的 CTL エピトープの同定を行い、さらにこれを用いて東南アジアにおいて主なサブタイプである clade E に特異的な CTL エピトープの同定を試み、clade E ウイルスに対する CTL の認識を解析した。

[方法] (1) はじめに、リバーシムノジェネティクス法によって、日本人の HIV-1 clade B 感染者で認識されている 4 種の HLA-A*1101 拘束性 clade B 特異的 CTL エピトープを同定した。(2) これらと既知の 4 種の HLA-A*1101 拘束性 clade B CTL エピトープを用いて、clade E の CTL エピトープを同定することを試みた。まず、タイ人の clade E 感染者の末梢血単核球を、clade B CTL エピトープ部位に相当する clade E ペプチドで刺激することによって特異的 CTL を誘導できるか調べた。(3) さらに、誘導された clade E CTL が clade B ペプチドを認識するか、clade B CTL が clade E ペプチドを認識するか調べることによって、CTL エピトープが clade 間で共通 (cross-clade) に認識されるか、あるいは clade 特異的に認識されるか解析した。

[結果] Pol 由来の 3 種の CTL エピトープは、タイ人の clade E 感染者でも認識されている cross-clade CTL エピトープであった。また、3 種の CTL エピトープ部位に相当する clade B、clade E ペプチドは、それぞれが日本人の clade B 感染者、タイ人の clade E 感染者で認識されている clade 特異的 CTL エピトープであった。HIV-1 clade E 感染 T 細胞におけるこれらの CTL エピトープの抗原提示能を明らかにするために、それぞれ 3 種の cross-clade CTL および clade E 特異的 CTL が clade E ウイルスに感染した CD4⁺ CXCR4⁺ 細胞を認識するか観察した。その結果、これらの CTL エピトープを認識する CTL は clade E ウイルスに感染した標的細胞を特異的に傷害したことから (図1)、6 種の CTL エピトープは clade E ウイルス感染細胞の細胞内でプロセッシングされ抗原提示されていることが示された。

[研究内容を要約的に説明できるような図表や、研究内容で最も重要と考えられる図表を入れる事]

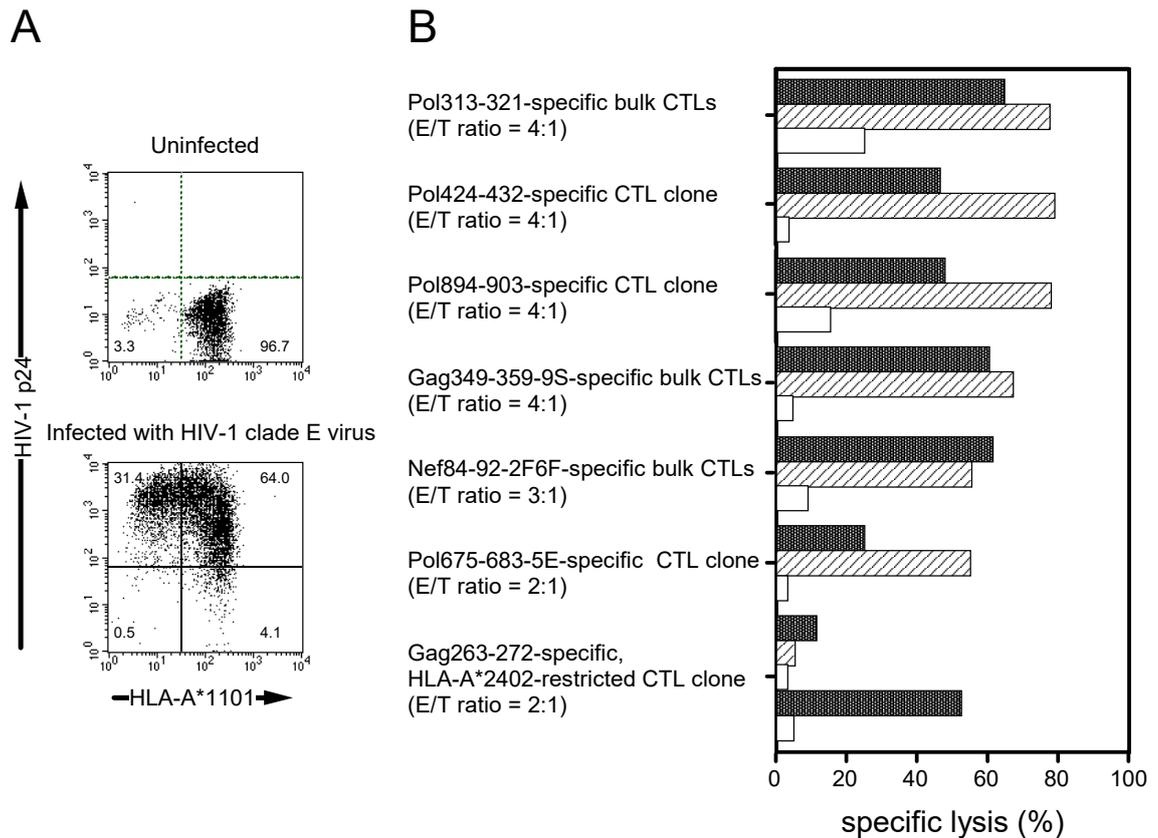


図1 Cytolysis of target cells infected with HIV-1 clade E by three cross-clade epitope-specific CTL and three clade E epitope-specific CTL. **A.** Expression of HIV-1 p24 and HLA-A*1101 antigens in HIV-1 clade E infected cells. 721.221-CD4-A*1101 cells were infected with HIV-1 clade E clone p93JP-NH1. Uninfected cells and infected cells were analyzed for HLA-A*1101 expression on target cells by staining with a p24-specific mAb and anti-HLA-A11 mAb. 95% of cells were p24-positive and approximately 30% of p24-positive cells showed downregulation of HLA-A*1101. **B.** Cytolysis of HIV-1 clade E infected cells by HIV-1 specific CTL. Infected 721.221-CD4-A*1101 cells (closed bar) and uninfected 721.221-CD4-A*1101 cells pulsed with (shaded bar) or without (open bar) the corresponding peptide were used as target cells. Cytolytic activities of three cross-clade epitope-specific CTL clones (Pol424-432-34, Pol894-903-14 and Pol675-683-5E-3) and three clade E epitope-specific CTLs for these target cells were examined. The Gag 263-272-specific, HLA-A*2402-restricted CTL clone Gag 263-272-3 was used as a negative control. The specific lysis of this clone for C1R-A*2402 cells pulsed with (dotted bar) and without (open bar) the corresponding epitope peptide was also examined. [日本語説明でも可]

[考察]本研究によって、すでに明らかにされている HIV-1 CTL エピトープを用いて、他の clade のエピトープを同定する事が可能である事が示された。この事は、clade E, C のように未だほとんど明らかにされていない CTL エピトープ同定をより効率的におこなえる事を示している。しかしながら、本研究では、変異性の高い Env 領域に対しての CTL エピトープの同定は不可能であった。今後、Env 領域内のエピトープを用いて、変異性の高い領域での CTL エピトープの同定がどの程度可能かを明らかにする必要がある。

[結論]本研究において、HIV-1 clade B 特異的 CTL エピトープを利用したこの解析法は、clade E 特異的 CTL エピトープを決定するためにきわめて有効であることが示され、この既知の clade B CTL エピトープを利用する方法を用いて、ほとんど解明されていない clade E CTL エピトープの同定が可能となった。