
ウイルス病態学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. 組織・細胞種特異的抗原発現マウスモデルの構築と HIV リザーバーの基礎解析

II. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の病態に関連する T 細胞機能の解明

III. 動物モデルを用いた HIV/SIV 潜伏感染と抗原特異的 T 細胞の体内動態の解明

私達は主に動物モデルを用いたウイルス感染時の宿主の免疫動態の解析を行っています。主な研究プロジェクトとして「I. 組織・細胞種特異的抗原発現マウスモデルの構築と HIV リザーバー基礎解析」と「II. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の病態に関連する T 細胞機能の解明」を実施しています。所属研究員および大学院生は複数の研究テーマを主導することで、感染免疫に対する幅広い知識と技能を身に付けられるように指導を行い、将来の本研究分野をリードする人材の育成を育成することを目指しています。

抗レトロウイルス薬治療（ART）の進歩と普及により世界での AIDS 発症による死者数は減少しているものの、体内に残存するリザーバーが HIV の根治を困難なものとしています。リザーバーはリンパ節の CD4 陽性 T 細胞のように定型なものに限局せず体内組織に広範に存在することが示唆され、HIV の根治法の開発のためには、組織・細胞分画ごとのリザーバーの性質とその排除に必要な免疫反応等の要素の理解が重要です。私たちは新規のアプローチとして、組織・細胞分画ごとの HIV のリザーバーを模し、リザーバー排除に必要な要素の検討に資する動物モデルパネルの構築を目指しています。本研究により、免疫反応により易あるいは難排除性のリザーバーとなる組織・細胞分画を明らかとし、HIV の根治、リザーバーの形成機序の解明に寄与する知見を得ることが期待されます。本研究課題は AMED 令和 5 年度エイズ対策実用化研究事業に採択されています。

COVID-19 の重症化がみられる感染後期の治療は対症療法に留まり、SARS-CoV-2 特異的な治療法は未開発です。COVID-19 の重症化メカニズムの解明は、感染後期に適用可能な SARS-CoV-2 特異的な新たな機構による治療法の開発に資する基盤的な研究課題です。私たちは COVID-19 の重症化メカニズムの解明を目的とし、T 細胞反応解析に適したトランスジェニックマウスを用いた ABSL3 での感染実験を行うことで、SARS-CoV-2 感染により肺炎症状を示すマウスと軽症で推移するマウスの感染実験系を構築し、本系を用いて SARS-CoV-2 感染時に重症化または軽症で経過する免疫学的な要因を解析しています。将来的な感染後期の SARS-CoV-2 特異的な治療法の開発だけでなく、既存の呼吸器感染症および今後出現するであろう新興感染症への対応にも寄与する知見となりうると期待しています。本研究課題は AMED 令和 4 年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業および令和 6 年度科学研究費助成事業（科研費）基盤研究（B）に採択されています。

HIV 感染症のモデルである SIV（サル免疫不全ウイルス）感染アカゲザルエイズモデルを用い、潜伏感染細胞が残存する体内の組織と細胞分画を明らかにする研究を継続して行っています。多数の感染症動物モデルの構築経験を有しており、COVID-19 の軽症/無症状モデルである SARS-CoV-2 経鼻感染カニクイザル感染モデルを樹立し、CD8 陽性 T 細胞の機能不全だけでは、SARS-CoV-2 の感染制御不全・重症化に直結するわけではないことを示しています（PLoS Pathog 2021）。

【教職員および大学院学生】

講 師
教 授（兼務）
技術補佐員

野村 拓志
上野 貴将
池田 雪子

【メールアドレス（任意）】

nomutaku@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

I, II, III
研究の統括
I, II, III

大学院学生（博士3年）	黒川 理世	I, II
大学院学生（博士2年）	Chatherine Silas Mtali	I, II
大学院学生（博士1年）	Daniel Innocent John	I, II

【連絡先】 電話：096-373-6535 Fax: 096-373-6535

【ホームページ】 <https://kumamoto-u-hrc-virop.wixsite.com/website>

【特殊技術・特殊装置】

1. BSL3 レベルの病原体の取り扱い
2. ABSL3 レベルの動物感染実験
3. 動物モデルを用いたウイルス感染症に対する宿主免疫動態の解析
4. ウイルスゲノム解析
5. 遺伝子編集技術
6. ウイルス抗原特異的 T 細胞反応解析
7. フローサイトメトリーを用いた細胞機能解析、特に 5 レーザーでの多重染色
8. 細胞種特異的プロモーターによる発現制御

【英文原著】

1. Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Nishizawa M, Hau TTT, Yamamoto H, Okazaki M, Ishii H, Yonemitsu K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. HTLV-1 Proliferation after CD8+ Cell Depletion by Monoclonal Anti-CD8 Antibody Administration in Latently HTLV-1-Infected Cynomolgus Macaques. *Microbiol Spectr*. 11:e01518-23. 2023.
2. Nana A A N, Ishii H, Jomori M, Yamamoto H, Matano T and Nomura T. Hierarchy of multiple viral CD8+ T-cell epitope mutations in sequential selection in simian immunodeficiency infection, *Biochem Biophys Res Commun*. 607(4):124-130. 2022
3. Ishii H, Terahara K, Nomura T, Okazaki M, Yamamoto H, Tsugumine S, Sakawaki H, Miura T, Watkins D I, Matano T, Env-independent protection of intrarectal SIV challenge by vaccine induction of Gag/Vif-specific CD8(+) T cells but not CD4(+) T cells, *Mol Ther*. 10.1016/j.ymthe.2022.02.023. 2022
4. Ishii H*, Nomura T*, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Onodera T, Takahashi Y, Kusano K, Shimazaki R, Suzaki Y, Ami Y and Matano T. Neutralizing-antibody-independent SARS-CoV-2 control correlated with intranasal-vaccine-induced CD8+ T cell responses, *Cell Reports Medicine*. 2(3):100520. 2022 (*co-first author)
5. Nomura T, Yamamoto H, Nishizawa M, Hau TTT, Harada S, Ishii H, Seki S, Nakamura-Hoshi M, Okazaki M, Daigen S, Kawana-Tachikawa A, Nagata N, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa N, Iida S, Katano H, Suzuki T, Park ES, Maeda K, Suzaki Y, Ami Y, Matano T. Subacute SARS-CoV-2 replication can be controlled in the absence of CD8+ T cells in cynomolgus macaques. *PLoS Pathog*. 17(7):e1009668. 2021 (**co-corresponding author)
6. Kanno Y, Hau TTT, Kurokawa R, Nomura T, Nishizawa M, Matano T, Yamamoto H. Late-phase dominance of a single epitope-specific CD8+ T-cell response in passive neutralizing antibody-infused SIV controllers. *AIDS*. 35:2281-2288. 2021

【和文著書】

1. 野村拓志. 「サルを用いた SARS-CoV-2 感染症研究」. オペリスク 26(2), 12-17, 2021