

氏名	コフィー ティオフィルス ベンジャミン Kwofie, Theophilus Benjamin
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2515号
学位授与の日付	平成14年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科病理系専攻
学位論文題目	CHARACTERIZATION OF SIMIAN AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY CHIMERIC VIRUSES RE-ISOLATED FROM VACCINATED MACAQUE MONKEYS AFTER CHALLENGE INFECTION (攻撃接種後に再分離されたサル/ヒト免疫不全キメラウイルスの性状解析) (主査)
論文調査委員	教授 下遠野邦忠 教授 松岡雅雄 教授 速水正憲

論文内容の要旨

急務とされるエイズ予防法開発のためには、感染個体レベルで実験的に解析できる動物モデルが必須であるが、エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)が感染する動物種は非常に限られている。このようなことから、HIV-1に近縁なサル免疫不全ウイルス(SIV)を用いて、外皮蛋白遺伝子(env)を中心とした約半分のゲノム領域をHIV-1のものと置き換えたサル/ヒト免疫不全ウイルス(SHIV)が作製され、エイズワクチンの有効性と安全性についてサルを用いて実験病理学的に評価することが可能となってきている。これまでの研究により、エイズの病原性に強く関与すると考えられている nef 遺伝子を欠失させた弱毒生ワクチン株 SHIV-dn で免疫したサルは、強毒株 SHIV-89.6P の攻撃接種に対して強い感染抵抗性を示すことが判っている。すなわち、非免疫サルに 89.6P 株を接種すると、高力価のウイルス血漿を引き起こし、2週間程度で末梢血中の CD4 陽性細胞が枯渇するのに対し、dn 免疫サルでは、ウイルス血漿が検出限界以下または一過性に低力価のウイルス増殖が認められるのみであり、攻撃接種前後で CD4 陽性細胞数は殆ど変化しない。本研究では、dn 免疫サルにおいて 89.6P 攻撃接種後一過性にウイルス増殖が認められたサルから再分離されたウイルスについて性状解析を行い、親株の 89.6P や非免疫サルに 89.6P 攻撃接種後再分離されたウイルスと比較した。攻撃接種後再分離されたウイルスの env 遺伝子領域における制限酵素切断パターンによる解析から、再分離されたウイルスは 89.6P 型であり、免疫に用いた dn との大きな組換えは起こしていないことが確認された。heteroduplex mobility assay による解析で、env 領域の 3' 末端領域と nef 遺伝子の 5' 半分の領域において、非免疫サルから分離されたウイルスでは親株の 89.6P と同様に多数のバンドが認められ、高度の多様性を示したのに対し、免疫サルから再分離されたウイルスでは少数のバンドのみ認められ、多様性が激減していることが示された。ヒトとサルの末梢血単核球培養細胞(PBMC)、ヒト CD4 陽性培養細胞株(M8166)、サル CD4 陽性培養細胞株(HSC-F)におけるウイルス増殖能を調べたところ、免疫サルから分離されたウイルスは、親株や非免疫サルから分離されたウイルスに比べて増殖能が著しく低下していた。また、免疫サルから分離されたウイルス感染による PBMC と HSC-F の細胞毒性効果と、HSC-F における CD4 表面マーカーの低下もみられ、さらに M8166 と HSC-F におけるシンシチウム形成能も、親株や非免疫サルから分離されたウイルスに比較して著しく低下していた。以上の結果は、dn 免疫サルにおいて、強病原性株が弱病原性に変異したか、あるいは弱病原性のクローンのみが選択されたことを示している。すなわち、弱毒生ワクチン接種によって、攻撃接種ウイルスの感染増殖を完全防御できなかった場合でも、攻撃接種ウイルスの病原性を減弱することによって発症を抑制する可能性が示されたと言える。このことは SHIV-dn の抗エイズワクチンとしての有効性を支持するものと考えられる。以上、本研究で得られた結果は、エイズの弱毒生ワクチン開発にあたって有用な基礎情報であり、また、ウイルス感染に起因するエイズの発症と感染宿主の防御機構を理解する上でも重要な知見と考えられる。

論文審査の結果の要旨

エイズの有効なワクチンはまだ開発されていないが、サルを用いた動物モデル実験のレベルでは弱毒生ワクチンの有効性が示されている。すなわち、遺伝子の一部を欠失させた弱毒生ワクチン株で免疫したサルは、強病原性株の攻撃接種に対して完全防御できない場合でも強い感染抵抗性を示す。本研究では、弱毒生ワクチン株で免疫したサルにおいて強病原性株を攻撃接種後、一過性にウイルス増殖が検出されたサルから再分離されたウイルスについて、詳細に性状解析を行い、攻撃接種に用いたもとの強病原性株や非免疫サルに強病原性株を攻撃接種した後、再分離されたものと比較した。その結果、ワクチン株で免疫したサルから再分離されたウイルスは、遺伝的多様性が縮小し、培養細胞レベルでの増殖能や細胞障害性が著しく低下していることが示され、免疫サルにおいて弱病原性のポピュレーションが選択されることが明らかとなった。すなわち、弱毒生ワクチン接種によって、攻撃接種ウイルスの感染増殖を完全防御できなかった場合でも、攻撃接種ウイルスの病原性を減弱することによって発症を抑制する可能性が示された。本研究で得られた結果は、HIV-1感染に起因するエイズの発症と感染宿主の防御機構の解明に貢献し、エイズワクチン開発研究の進展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年4月2日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。