

氏 名	かね やす けん た ろう 兼 安 健 太 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2945 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 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	Protective efficacy of nonpathogenic nef - deleted SHIV vaccination combined with recombinant IFN - γ administration against a pathogenic SHIV challenge in rhesus monkeys (サルにおける強毒 SHIV 攻撃接種に対する nef 欠損弱毒 SHIV ワクチン接種とリコンビナントインターフェロン- γ 併用投与の防御効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 小 柳 義 夫 教 授 杉 田 昌 彦 教 授 光 山 正 雄

論 文 内 容 の 要 旨

抗 HIV ワクチンの開発研究は世界中で精力的に行われ、現在いくつかのワクチン候補の治験が行われているが、HIV 感染防御効果を与えるのに十分な免疫誘導はできず、その実用化には程遠い状況である。申請者が属する研究室では HIV-1 とサル免疫不全ウイルス (SIV) とのキメラウイルス (SHIV) を用いて弱毒生ワクチン開発研究を行っており、今迄に弱毒ウイルス株の nef 欠損部位に IFN- γ を組み込むことにより感染防御効果が増強されることをサルを用いて報告してきた。IFN- γ は抗原特異的な獲得免疫誘導を増強させるアジュバント効果と自然免疫を増強させることによる抗ウイルス効果が知られている。そこで本研究では IFN- γ 投与の病原性 SHIV 感染に対する抗ウイルス効果および病原性 SHIV 攻撃接種に対する nef 欠損弱毒 SHIV のワクチン効果への IFN- γ 投与によるアジュバント効果について検討した。

まず始めに、rIFN- γ の抗ウイルス効果を調べるために、5 頭のアカゲザルのうち 3 頭に rIFN- γ 1x10⁶U (A 群) を、残る 2 頭は対照群 (B 群) として溶媒を 1 週間に 3 回、4 週間連続投与し、その直後に強毒 SHIV-C2/1 で攻撃接種を行った。その結果、rIFN- γ 投与群 (A 群) は非投与群 (B 群) と比較し、強毒 SHIV の血中ウイルス量のピークは約 10 分の 1 に減少したものの、両群ともに同程度の CD4 陽性 T 細胞の減少がみられた。rIFN- γ 投与後 NK 活性は 2 ~ 3 週目に、非投与群 (B 群) と比較して rIFN- γ 投与群 (A 群) で上昇がみられたものの SIVGag 特異的 IFN- γ 産生細胞数等の変動は観察期間中みられなかった。このように rIFN- γ 単独投与ではウイルスの感染増殖に対する抑制効果が若干みられたものの CD4 陽性 T 細胞減少の抑制効果はみられなかった。

ついで、弱毒生ワクチンに対する rIFN- γ のアジュバント効果を調べるために、nef 欠損弱毒 SHIV-NI で免疫した 9 頭のサルのうち 4 頭に rIFN- γ (C 群) を、残る 5 頭を対照群 (D 群) として溶媒をワクチン接種と同時に 1 週間に 3 回、4 週間連続投与し、その直後、強毒 SHIV-C2/1 で攻撃接種を行った。その結果、血中の強毒ウイルス量のピークは両群ともに抑制されたが、非投与群 (D 群) に比べ、rIFN- γ 投与群 (C 群) では約 100 分の 1 から 1000 分の 1 の抑制がみられ、rIFN- γ によるワクチン効果の増強がみられた。しかし、ワクチン接種ザルの rIFN- γ 投与群 (C 群) と非投与群 (D 群) とともに、強毒ウイルス攻撃接種による CD4 陽性 T 細胞数の減少が同程度に抑制され、rIFN- γ 投与による抑制の増強効果はみられなかった。攻撃接種後、血中ウイルス量のピークの抑制が見られた 2 週後に、非投与群 (D 群) に比べ rIFN- γ 投与群 (C 群) では SIVGag 特異的 rIFN- γ 産生細胞数が約 2 倍に増加していた。またワクチン接種 2 週後に非投与群 (D 群) と比較して、rIFN- γ 投与群 (C 群) で NK 活性の上昇と MIP-1 α 産生の増加が見られた。しかしながら攻撃接種後の抗体産生については攻撃接種後の 1 週後に非投与群 (D 群) と比較して rIFN- γ 投与群 (C 群) で低く抑えられていた。

このようにワクチン非接種群への rIFN- γ 単独投与による抗ウイルス効果は軽微であったが、ワクチンによる CD4 陽性 T 細胞の減少抑制効果の増強こそみられなかったものの、攻撃ウイルス増殖抑制効果の増強がみられた。このウイルス抑制の増強にあたっては、特異的 rIFN- γ 産生細胞数が増加していたことから、MIP-1 α 産生や NK 活性の増強などを介す

る免疫反応の Th1 へのより強いシフトの関与が推定された。rIFN- γ 投与群における攻撃接種後の抗体産生の一過性の抑制はこの Th1 へのシフトによるものと考えられる。本研究の結果は rIFN- γ 投与が生ワクチンのアジュバントとして有効であることを示し、今後のワクチン開発の上で重要な知見と考えられる。

論文審査の結果の要旨

抗 HIV ワクチンの開発研究は世界中で精力的に行われ、現在いくつかのワクチン候補の治験が行われているが有効な免疫誘導はできず、その実用化には程遠い状況である。申請者が属する研究室では、HIV-1 とサル免疫不全ウイルス (SIV) とのキメラウイルス (SHIV) を用いた弱毒生ワクチン開発の可能性をサルを用いて示して来ている。そこで本研究では IFN- γ に注目して、ワクチン候補株である nef 欠損弱毒 SHIV の免疫誘導能と感染防御効果への IFN- γ 投与による増強 (アジュバント) 効果を検討するとともに、非免疫ザルにおける IFN- γ 投与による抗ウイルス効果を併せて検討した。その結果、ワクチン接種群への IFN- γ 投与は、非投与群と比較して CD4 陽性 T 細胞の減少防止の増強こそみられなかったものの、攻撃ウイルスの増殖抑制効果の増強がみられた。この増殖抑制の増強にあたっては、ウイルス抗原特異的 IFN- γ 産生細胞数の増加や MIP-1 α 産生と NK 活性の増強がみられたことと、抗体産生の抑制がみられたこととを考えあわせると、免疫反応の Th1 へのより強いシフトの関与が推測された。一方、ワクチン非接種群への IFN- γ 単独投与による抗ウイルス効果は軽微であった。この結果は IFN- γ 投与が生ワクチンのアジュバントとして有効であることを示している。

以上の研究は有効な抗 HIV ワクチンを得る為の HIV 感染に対する免疫防御機序の解明に貢献し、今後の抗 HIV ワクチン開発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18年1月31日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。