

氏 名	い ぶき けん た ろ う 伊 吹 謙 太 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1714 号
学位授与の日付	平 成 12 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	レトロウイルスのエンベロープ遺伝子を発現する組換えワクシニアウイルスのカニクイザルでの感染防御免疫誘導能
論文調査委員	(主 査) 教 授 松 岡 雅 雄 教 授 下 遠 野 邦 忠 教 授 速 水 正 憲

論 文 内 容 の 要 旨

種々の感染性疾患に対する生ワクチンとして、組換えワクシニアウイルス (RVV) の利用が考えられている。RVV はその組込んだ遺伝子の発現により、その抗原に対する液性免疫だけでなく細胞性免疫も誘導し、攻撃接種に対して感染を防御したという報告がされている。一方、ヒトのレトロウイルス感染症には成人 T 細胞白血病を引き起こすヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-I) や AIDS の原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV-I) があり、共に致死性の疾患であることから、これらに対する有効なワクチンの開発が急がれている。

そこで本研究では、これらのレトロウイルス感染に対する効果的な防御ワクチンの作成を目的として、これらの各エンベロープ (env) 糖蛋白質を発現する RVV を作成し、カニクイザルにおける液性・細胞性免疫誘導能および攻撃接種に対する感染防御効果の検討を行った。

HTLV-I の env 糖蛋白質を発現する RVV (WR-SFB5 env) 3×10^8 P.F.U. をカニクイザル 2 頭に免疫接種したところ、接種後 2 週には既に抗 HTLV-I 抗体は上昇を始め、136 週 (約 2.6 年) においても HTLV-I の細胞融合能を阻止する高力価の抗 env 抗体を保持していた。さらに 119 週においても env 特異的な CTL 活性の誘導が確認でき、細胞性免疫も誘導・維持されていることがわかった。免疫接種後 136 週に HTLV-I 産生細胞 2×10^7 個を静脈より攻撃接種したところ、対照サル 3 頭では、攻撃接種後 4 週で末梢血単核球 (PBMC)、リンパ節、脾臓細胞中のプロウイルス DNA が検出され、ウイルスも分離されたが、免疫ザルでは観察期間を通してこれらの各臓器からのプロウイルス DNA の検出とウイルス分離はできなかった。このことから WR-SFB5env の 1 回の免疫接種により、HTLV-I 感染に対する感染防御能を持つ免疫を 2 年余りの長期に渡り付与できることがわかった。

このように、HTLV-I において有効な免疫を誘導できることがわかったので、次いで HIV-1 感染に対するワクチンを開発するためのモデルとして、サル免疫不全ウイルス (SIVagm) の env 糖蛋白質を発現する RVV (SEN-RVV) を作成し、カニクイザルにおける液性・細胞性免疫誘導能および攻撃接種に対する感染防御効果の検討を行った。SEN-RVV 3×10^8 P.F.U. をカニクイザル 3 頭に 8 週間隔で 2 回免疫接種し、初回接種から 40 週後に精製 SIVagm env 蛋白質によりブースター免疫を行った。その 4 週後に $10^{1.8}$ TCID₅₀ の SIVagm を静脈より攻撃接種した。初回免疫接種後 2 週以内に抗 SIVagm 抗体が検出されたが、2 回目の免疫接種では抗体価に大きな変動はなく、ブースター免疫後には急激な抗体価の上昇が認められた。攻撃接種後、対照ザル 3 頭すべてでウイルス血症がみられたのに対し、免疫ザル 3 頭中 2 頭では PBMC からウイルスは分離されなかった。しかしながら、プロウイルス DNA は免疫ザル 3 頭の PBMC、リンパ節あるいは脾臓のいずれかから検出された。この結果は、完全な感染防御はできなかったが、ウイルス増殖を抑制する効果があることを示唆している。

このように今回の研究から、HTLV-I 感染に対しては完全な、SIVagm 感染に対しても部分的ではあるが感染防御効果が認められたことは、env 糖蛋白質を発現する RVV により長期にわたって誘導される液性・細胞性免疫が感染防御にきわめて有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

エイズを起こす HIV と成人 T 細胞白血病の原因ウイルスである HTLV-I のワクチンはまだ開発されていない。本論文はこれらのヒトレトロウイルスに対するワクチン開発のための基礎情報を得る目的で、HTLV-I または HIV 類似サルウイルス (SIV) の感染性に関与する env 遺伝子をもつ組換えワクシニアウイルスを作成し、それらのカニクイザルにおける液性・細胞性免疫誘導能と攻撃接種に対する感染防御効果を検討した。その結果、HTLV-I では長期間に渡り、細胞融合能を阻止する高力価の抗 env 抗体と CTL 活性が誘導され、ほぼ完全と思われる感染防御効果が得られた。一方、SIV では感染防御はできなかったが、その後のウイルス増殖を抑制する効果があることが明らかにされた。

以上の成績は、これらの組換えウイルスが中和抗体等の液性免疫のみならず、CTL 等の細胞性免疫を誘導できることを示し、さらに感染防御における env 糖蛋白質の有効性およびワクシニアウイルスを含むウイルスベクターの有用性を示している。

以上の研究は HIV や HTLV-I といったヒトレトロウイルスの感染防御に関わる免疫機能の解明および免疫付与法の開発に貢献し、これらのレトロウイルス感染症に対する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12年3月27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。