

## 鄭 楠氏の学位論文審査の要旨

論文題目

### Functions of HIV-1-specific CD4<sup>+</sup> T cells (HIV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞の機能に関する研究)

HIV-1 特異的 CD8<sup>+</sup>細胞傷害性 T 細胞 (CTL) は、HIV-1 感染個体中で HIV 感染細胞を排除していると考えられているが、CD4<sup>+</sup>T 細胞の抗ウイルス効果に関する研究は少ない。申請者は、HIV-1 感染者由来の末梢血単核球を、HIV-Nef オーバーラッピング・ペプチドライブラリーで刺激することにより、HLA-DR4(DRB1\*0403)あるいは HLA-DR8(DRB1\*0803)により提示される二つのエピトープ、Nef 37-53 及び Nef 187-203 ペプチドを同定した。これらのペプチド刺激で誘導される CD4<sup>+</sup>T 細胞クローンは、ペプチドをパルスした BLCL (B lymphoblastoid cell line)のみならず、Nef 抗原を発現する組換ワクシニアウイルス感染細胞や Nef-GFP 融合蛋白を発現する mRNA 導入細胞も認識した。これらから、Nef 抗原は、細胞質に局在するにもかかわらず HLA クラス II 分子により提示され、Nef 特異的 CD4<sup>+</sup> T 細胞によって認識されることが示された。また、Nef187-203 ペプチドを認識する CD4<sup>+</sup>T 細胞クローンには、HIV-1 に感染したマクロファージや CD4<sup>+</sup> T 細胞に対する強力な細胞傷害効果と HIV-1 の増殖抑制活性が認められた。さらに、申請者は HIV-1 感染症例から採血直後の末梢血単核球を、直接 Nef 187-203 ペプチドで刺激し、細胞傷害性の発現と強く関連する CD107a 分子の細胞表面への発現を解析したところ、10 症例中 2 名において有意な発現が認められ、このペプチドを認識して細胞傷害性を示す CD4<sup>+</sup>T 細胞が *in vivo* にも存在することを証明した。また、HLA-DRB1\*0803 を持つ日本人の HIV-1 感染症例においては、Nef 187-203 ペプチドの 16 番目のチロシンがフェニルアラニンに変異したものが高頻度に見られ、このエピトープに対する CD4<sup>+</sup>T 細胞からの免疫逃避の可能性が示された。

審査では、1) CTL を誘導した症例の選定方法、2) HIV-1 感染 CD4<sup>+</sup>T 細胞における HLA クラス II 発現のレベルと抗原提示の機序について、3) 細胞傷害活性を持つクローンと待たないクローンにどのような違いがあるのか、4) CD4<sup>+</sup> 細胞による HIV-1 増殖抑制メカニズムについて、5) CD4<sup>+</sup> T 細胞クローン自体が HIV-1 に感染するか否か、6) HIV の CD4<sup>+</sup>T 細胞からの免疫逃避の機序など、実験結果ならびに考察内容に関連した様々な質問がなされたが、申請者から、おおむね適切な回答がなされた。

本研究は、HIV-1 に対する CD4<sup>+</sup> 細胞クローンを分離同定し、その詳細な解析を行ったものであり、HIV-1 感染症の病態解明と、効果的なエイズワクチンの開発に、重要な情報を提供する研究として高く評価された。

審査委員長 病態制御学担当教授

松下修三

審 査 結 果

学位申請者名：鄭 楠

専 攻 分 野：ウイルス制御学

学位論文題名：

Functions of HIV-1-specific CD4<sup>+</sup>T cells  
(HIV-1 特異的 CD4 陽性 T 細胞の機能に関する研究)

指 導： 滝口 雅文 教授

判 定 結 果：

可

不可

不 可 の 場 合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 21 年 7 月 29 日

審 査 委 員 長 病態制御学担当教授

松下修三

印

審 査 委 員 免疫識別学担当教授

西村泰治

印

審 査 委 員 免疫学担当教授

阪口董雄

印