

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： T細胞誘導を主とする予防エイズワクチン開発に関する研究

2. 研究開発代表者： 俣野 哲朗 (国立感染症研究所)

### 3. 研究開発の成果

HIV 感染症は世界三大感染症の一つであり、世界では推定で毎年 200 万人以上の新規感染者が発生している。アフリカを中心とする世界の HIV 感染拡大抑制は国際的最重要課題の一つであり、本邦の感染拡大抑制のためにも必要である。そのためには、予防活動の強化、感染者早期診断・治療の促進に加え、切り札となるワクチンの開発が切望されている。我々はこれまで優れた CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導能を有するセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いた予防エイズワクチン開発を推進し、その有効性をサルエイズモデルにて明らかにしてきた。2013 年にはルワンダ・ケニア・英国でこのワクチンの国際共同臨床試験第 1 相が開始され、中間評価で安全性と免疫原性が示されている。ワクチンによる抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞誘導は HIV 標的増幅のリスクがあることに加え、HIV 複製抑制効果の低い CTL 誘導は有効な CTL 誘導の妨げとなる可能性があるため、次の有効性評価段階 (第 1-2 相) への進展には有効な CTL を選択的に誘導するための抗原最適化が求められている。

そこで本研究は、有効な CTL 誘導に結びつく最適化抗原発現系の設計を主目的とし、T 細胞誘導予防エイズワクチン実用化に資するプロジェクトを推進することとした。まず、評価系のサル免疫不全ウイルス (SIV) 感染エイズモデルにおいて重要なアカゲサル MHC クラス I アレル同定を進展させた。このモデルにおいて、高いウイルス複製抑制能を有する CTL の標的領域を Gag・Vif 抗原内に同定し、その結果をふまえ、SIV Gag・Vif 最適化抗原を設計した。この抗原を発現する SeV ベクターワクチンの有効性をサルモデルにて評価し、効率よい Gag・Vif 抗原特異的 CTL 誘導能を明らかにした。この結果は、本抗原設計の合理性を示すものである。また、感染初期の主要な HIV 増殖の場である腸管粘膜に着目し、サルの安楽殺・解剖時の腸管サンプルを用いた腸管粘膜抗原特異的 CTL 反応解析法を構築した。この解析法を用いて、SeV ベクターワクチン経鼻接種後に腸管粘膜に抗原特異的 CTL 反応が誘導されることを明らかにし、SeV ベクターワクチン経鼻接種の腸管粘膜 CTL 誘導能を示した。

一方、ワクチン臨床試験対象候補地域の最適化抗原設計のための基盤情報収集目的で、西アフリカのガーナ等の主要 HLA 遺伝子型と流行 HIV 株・エピトープに関する情報収集を進めた。ガーナでは、HIV CRF02-AG が主要な流行株であり、HLA-A\*23:01、HLA-B\*53:01 が高頻度に検出された。また、世界で普遍的に認められるユニバーサル HLA アレルを有する HIV 感染者において、それら HLA に拘束される HIV エピトープ特異的 CTL 反応に関するデータを収集した。さらに HIV 感受性に影響をおよぼす HLA 関連遺伝子多型に関する情報を収集した。これらの情報の蓄積は、最適化抗原設計およびその検証系構築に直結するものとして重要である。