

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： HIV 感染防御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 感染拡大の抑制はグローバルな視点で取り組むべき最重要課題の一つであり、早期診断・治療の促進に加え、ワクチン開発が切望されている。我々はセンダイウイルス (SeV) ベクターを用いた細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導ワクチンを開発し、H25 年には国際共同臨床試験第 1 相開始にいたっている。HIV ワクチン開発では、このような CTL 誘導に基づく持続感染成立阻止に加え、有効な抗体誘導にもとづく感染防御が重要と考えられており、両者の併用も重要戦略である。そこで本研究は、中和抗体誘導 HIV 感染防御ワクチン開発を目指すこととした。

まず、ワクチン抗原設計を推進した。抗体の標的となる HIV Env 抗原の免疫原性・三量体構造を重視し、HIV Env 三量体改変抗原をコードする遺伝子搭載 SeV ベクターを作製し、本ベクターの三量体抗原発現能を確認した。この Env 三量体改変抗原発現 SeV ベクターをベースとするワクチンプロトコールを構築し、マウス実験で、その極めて効率よい Env 特異的抗体誘導能を明らかにした。今後、霊長類動物 SHIV 感染モデルにおいて、Env 特異的抗体誘導能ならびに感染防御能を検討する計画である。一方、これまでヒトパピローマウイルスに対するワクチンへの応用に向けて研究が進められてきた乳酸菌ベクターを、HIV ワクチンに活用すべく、乳酸菌ベクターの構築を開始した。

次に、霊長類動物 SHIV 感染モデルにおいて、新規ワクチンの免疫誘導能ならびに感染防御能を評価するための実験を開始した。特に、SHIV の解析を進めるとともに、主要組織適合遺伝子複合体クラス I (MHC-I) 遺伝子型情報を整備したモデル系構築を開始した。また、交差性の高い抗 HIV 中和抗体の評価系に有用な多様な HIV Env 標的抗原パネルの構築に向けた研究を推進した。

中和抗体誘導機序の解明に向けた研究では、まず、HIV Gag・Nef・Pol 領域をカバーする 17-mer overlapping peptides を作製し、HIV 感染者における HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞反応を検出した。さらにその結果から、有効な CD4 陽性 T 細胞反応の標的候補が見出された。一方、中和抗体抵抗性であることが知られている SIV 感染エイズモデルで見出された中和抗体誘導群の解析を推進し、Flow Cytometry を利用した Env 特異的 B 細胞反応解析系を構築した。本解析系は抗 Env 抗体誘導に結びつく B 細胞反応の解析に有用である。