

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

# エイズ発症阻止に関する研究

平成15年度総括・分担研究報告書

平成16年3月

主任研究者 岩本愛吉

# CONTENTS

## I. 総括研究報告書

- エイズ発症阻止に関する研究 1  
主任研究者 東京大学医科学研究所： 教授 岩本愛吉

## II. 分担研究報告書

1. HIV感染症の病態とHIV特異的免疫の解析に関する研究 6  
参考資料1  
参考資料2  
参考資料3  
参考資料4  
主任研究者 東京大学医科学研究所： 教授 岩本愛吉
2. HIV感染及びHIV感染症の病態に関わるヒトゲノム多型性の研究 183  
大阪大学微生物病研究所： 教授 塩田達雄
3. ゲノム多型性及び株化T細胞による長期未発症者の研究 188  
静岡県立こども病院血液腫瘍科： 三間屋純一
4. DNAマイクロアレイを用いたエイズ発症阻止の研究 191  
東京医科歯科大学： 客員助教授 渡辺慎哉
5. ヒトとマウスのゲノム比較によるHIV感染・エイズ発症阻止の研究 195  
近畿大学医学部： 教授 宮澤正顯
6. HIV特異的CTLとその機能の研究 198  
熊本大学エイズ研究センター・ウイルス制御分野： 教授 滝口雅文
7. HIV感染症の病体と宿主の免疫応答の研究 205  
熊本大学エイズ研究センター病体制御分野： 教授 松下修三
8. エイズ発症阻止に関する研究 208  
国立感染症研究所免疫部部長： 竹森利忠
9. HIV遺伝子の核内移行分子メカニズムの解明 212  
京都大学ウイルス研究所感染病態研究領域： 小柳義夫
10. HIV-1受容体アンタゴニストおよび樹状細胞免疫賦活を用いた  
HIV-1増殖制御法に関する研究 231  
：ヒトキメラマウス(hu-PBL-SCID)個体での評価  
琉球大学大学院医学研究科免疫学分野： 田中勇悦
11. 「Vprを介したエイズ発症阻止」に関する研究 234  
国立国際医療センター研究所： 部長 石坂幸人

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 237

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 248

厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業)

総括研究報告書

エイズ発症阻止に関する研究

主任研究者：岩本愛吉 (東京大学医科学研究所教授)

研究要旨

われわれは、(1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム、(2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫、(3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子、などの研究を通じて、新しい視点からエイズ発症阻止に直結する方法論の確立を目指している。(1)では、塩田らが日本人や白人 HIV 感染者について解析を行ってきた RANTES, IL4, CCR5 などの SNPs をタイ国ランパンの HIV 感染者コホートで解析した。三間屋らは、感染時期が特定できる HIV 感染血友病患者のコホートの確立を目指し、渡辺らと共同し、患者由来の末梢血単核球や細胞株のトランスクリプトーム解析を行い、長期未発症と関連する可能性のある遺伝子を特定した。宮澤は、レトロウイルス感染に対する中和抗体の産生を制御するマウス宿主遺伝子のヒト相同遺伝子が、HIV 感染に関わる可能性を見出し、両者の精緻なマッピングを進行させた。(2)では、医科学研究所において岩本らのこれまでの研究成果に基づいた治療ワクチントライアルを開始した。滝口らは HIV 特異的 CTL の中には感染細胞の殺傷作用がないサブセットがあることが明らかとなった。松下らは、立体構造を認識する中和モノクローナル抗体を用いて、中和と Env 蛋白質の立体構造の関係を追及した。(3)では、小柳らは、核膜孔を構成する蛋白質群 (Nucleoporin) のひとつ Nup98 が、HIV の核内移行に関連することを見出した。塩田らは、HIV 感染抵抗性と関連するサルの宿主遺伝子の候補を見出した。田中らは、樹状細胞を用いて HIV 特異的免疫を非常に効果的に誘導するための技術を開発した。竹森らは、マウスモデルで Nef の生体内における作用を解析した。石坂は、Vpr のアミノ酸 60-80 の部分 (LR-20) が Vpr 自身に結合し、その機能を抑制することを見出しているが、約 2000 種類の抽出エキスから LR-20 と同様の阻害効果のある物質を見出した。

分担研究者：

塩田達雄 (大阪大学微生物病研究所・教授)  
 三間屋純一 (静岡県立こども病院・血液腫瘍科・科長)  
 渡辺慎哉 (東京医科歯科大学・助教授)  
 宮澤正顯 (近畿大学医学部・教授)  
 滝口雅文 (熊本大学エイズ学研究中心・教授)  
 松下修三 (熊本大学エイズ学研究中心、教授)  
 竹森利忠 (国立感染症研究所・部長)  
 小柳義夫 (京都大学・教授)  
 田中勇悦 (琉球大学医学部附属沖縄・アジア医学研究中心・教授)  
 石坂幸人 (国立国際医療センター研究所・部長)

A. 研究目的

抗 HIV 薬の併用 (HAART) によって HIV 感染者の治療状況は大幅に改善された。しかし、長期間の HAART によってもウイルスは排除できないうえに、薬剤耐性や HAART の長期毒性などの諸問題が既に明らかとなっている。エイズ発症阻止のためには、

HAART の代替治療あるいは、HAART を補填する治療法の開発が必須である。われわれは、(1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム、(2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫、(3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子、などの研究を通じて新しい視点からエイズ発症阻止

を目指した総合的な研究を行う。

## B. 研究方法

核酸の解析や細胞培養は常法にて行った。感染時期の特定できる HIV 感染血友病者のコホート研究を行うため、全国レベルで症例の登録を行った。患者を匿名化した上で、ヘルペスウイルス・サイミリを用いて T リンパ球株の樹立を行い、RNA 抽出して独自の DNA マイクロアレイにより、長期未発症との関連遺伝子を解析した。日本人症例における HLA-A24 によって提示される HIV 上の CTL エピトープの解析を行った。その結果に基づき、GMP レベルのペプチドと患者個人由来の樹状細胞を用いた治療ワクチン開発のプロトコールを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究に臨床材料が使用される場合には、血液など臨床材料提供者の個人情報が出漏しないよう厳格にプライバシーを保護する。臨床材料の保存・使用に際しては、インフォームドコンセントを得ることとし、ヒトゲノム研究に関しては研究者の所属する機関の承認を得、個人を特定できないようにすべて匿名化を行う。本研究の成果をヒトに応用する場合には、研究対象者の安全性に細心の注意を払い、研究担当者の所属する機関の承認を得ることとする。また、研究対象者から必ず文書によるインフォームドコンセントを取ることとする。動物を用いる実験に関しては、動物愛護の精神に則って研究を行う。

## C. 研究結果

### (1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム

タイ国ランバンのコホートに登録された HIV-1 感染者 595 名について、IL4 および RANTES の遺伝子多型を PCR-RFLP 法で解析した。女性では、AIDS 発症遅延と相関する IL4 の多型 IL4 -589T のホモ接合の感染者の方が、ヘテロ接合や野生型の感染者と比べ、有意に血清中の HIV 量が低く、CD4 細胞数が多かった (塩田)。日本人血友病 HIV 感染者のコホートの確立を目指しており、現在 117 名の検体を収集・保存した。そのうち、16 年以上にわたって抗ウイルス薬の使用がなく、CD4 細胞数が  $500/\mu\text{l}$  以上の長期未発症者の検体は 19 例ある。現在までに 33 例から 305T 細胞株を樹立したところ、114 株 (37% : 85 株が CD4, 29 株が CD8) の培養上清に HIV 抑制効果を認めた (三間屋)。

平成 15 年度には、マイクロアレイ技術が進歩したため、平成 14 年度までのデータとの比較が困難となり、あらためて 41 検体 (長期未発症者 3 検体) について遺伝子プロファイルを取り直し、長期未発症者及び 1 名の非感染者計 4 名と他とでは明確に発現が異なる 21 遺伝子を同定した (渡辺)。マウスの第 15 染色体上に見出した抗レトロウイルス中和抗体産生を制御する宿主遺伝子のマッピングを狭い領域にまで追いつめた。一方、ヒト第 22 染色体に存在するそのヒト相同遺伝子領域の多型性マーカーの複数が、イタリアの HIV 暴露非感染コホートで有意に集積することを見出し、タイ国ランバンの HIV 感染状態が非一致の夫婦コホートでもさらに解析を進め、予備的な解析によりイタリアと同様の結果を見出した (宮澤)。

### (2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫

日本人の約 70% が発現する HLA-A24 によって提示される HIV 上の CTL エピトープを複数解析したところ、Gag, Env, Nef などの遺伝子内において、ステレオタイプな変異を見出した。4 箇所の CTL エピトープを選び、アミノ酸変異を考慮に入れて計 7 種の GMP レベルのペプチドを作製した。このペプチドを患者末梢血から分離誘導した自身の樹状細胞にパルスして、HAART 治療中の患者に“治療ワクチン”として投与し、その後計画的に治療中断 (Strategic treatment interruption : STI) を行うという第 1 相臨床試験のプロトコールを作成した。患者のウイルス学的・免疫学的反応の解析は来年度になるが、5 名の予定者のうち 2 名に対して既に安全に行われている (岩本)。HIV 特異的 CTL クローンの中から、HIV 感染細胞に機能的に作用しない CTL を見出し、それが CTL の抗原認識レベルで起こっていることを明らかにした (滝口)。同一ドナーより得られた中和抵抗性株と中和感受性株のエンベロープをキメラ化し、中和抵抗性に関連するエピトープを同定した (松下)。

### (3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子

HIV 抵抗性のサル細胞のゲノム DNA を感染感受性細胞に導入し、サル細胞の持つ HIV 感染抵抗性を感染感受性細胞に付与できた (塩田)。HIV DNA と蛋白質複合体 (Preintegration complex : PIC) の核移行過程をアッセイする系を確立した。核膜孔を構成する蛋白質群 (Nucleoporin) のうち、Nup98 に結合する VSV の M 蛋白質が HIV DNA の核移行を阻害して HIV を抑制すること、Nup98 を RNA

干渉作用 (siRNA 法) により減少させると同様に HIV 感染が抑制されること, を見出した (小柳). マウスのモデル実験で, T 細胞に Nef を発現させると生体内での細胞動態が影響を受けることを見出した (竹森). Vpr のアミノ酸 60-80 の部分 (LR-20) が Vpr 自身に結合し, その機能を抑制することを見出しているが, 約 2000 種類の抽出エキスから LR-20 と同様の阻害効果のある物質を見出した (石坂). Hu-PBL-SCID マウスのモデル系により, HIV コレセプター阻害薬の評価を行い, また, 樹状細胞を用いて HIV 特異的免疫を非常に効果的に誘導するための技術を開発した (田中).

#### D. 考察

##### (1) ヒトゲノム多型性 (SNPs) 及びトランスクリプトーム

タイでは, HIV 感染が男性から主婦へと拡大したため, 男性の多くはすでに AIDS を発症しており, 特に感染初期に AIDS 発症遅延効果を示すと考えられる IL4 -589T の効果が男性では認められなかったものと思われる. 日本人血友病者の検体解析をさらに進める.

##### (2) HIV 特異的細胞性及び液性免疫

医科学研究所において HIV 感染者に対する治療ワクチンの第 1 相試験を開始したが, 2 名においては安全に施行された. さらに 2 名について, アフェレーシスによる細胞採取を済ませている. さらに安全性を確認すると同時に, HIV 特異的な面積増強効果を確認していく.

##### (3) HIV の病態に関わる宿主側及びウイルス側の因子

琉球大学においてマウスモデルで検証している樹状細胞による効果的な HIV 特異的免疫作用の増強法は, 医科研における臨床試験に応用可能である.

#### E. 結論

3 年計画の 1 年目として順調に滑り出したと考えている. 2 年目に向けて全員一丸となってエイズ発症阻止の研究に進進する.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

主任研究者

1. Yamada, T., Watanabe, N., Nakamura, T and Iwamoto, A. Antibody-dependent cellular

cytotoxicity via a humoral immune epitope of Nef protein expressed on the cell surface. *J. Immunology* In press.

2. Yokomaku, Y., Miura, H., Tomiyama, H., Kawana-Tachikawa, A., Takiguchi, M., Nagai, Y., Iwamoto, A., Matsuda, Z., and Ariyoshi, K. Impaired epitope processing and presentation as a major escape mechanism from CTL recognition in HIV-1 infection. *J. Virol.* In press.
3. Tsunetsugu-Yokota, Y., Morikawa, Y., Isogai, M., Kawana-Tachikawa, A., Odawara, T., Nakamura, T., Grassi, F., Autran, B., and A. Iwamoto. Yeast-derived human immunodeficiency virus type 1 p55 (gag) virus-like particles activate dendritic cells (DCs) and induce perforin expression in Gag-specific CD8(+) T cells by cross-presentation of DCs. *J Virol* 77:10250-9, 2003.
4. Komuro, I., Yokota, Y., Yasuda, S., Iwamoto, A., and Akagawa, K.S. CSF-induced and HIV-1-mediated distinct regulation of Hck and C/EBP  $\beta$  represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophage to M-tropic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 198:443-453, 2003.
5. Koibuchi, T., Nakamura, T., Miura, T., Endo, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Kim, H-S., Wataya, Y., Washizaki, K., Yoshikawa, K., and Iwamoto, A. Acute disseminated encephalomyelitis following *Plasmodium vivax* malaria. *J. Infect. Chemother.* 9:254-256, 2003.
6. Endo, T., Miura, T., Koibuchi, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Odawara, T., Goto, M., Ajisawa, A., Iwamoto, A., and Nakamura, T. Molecular analysis of human herpesvirus 8 using single nucleotide polymorphisms in open reading frame 26. *J. Clin. Microbiol.* 41: 2492-2497, 2003.
7. Miura, T., Goto, M., Hosoya, N., Odawara, T., Kitamura, Y., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Depletion of mitochondrial DNA in HIV-1 infected patients and its amelioration by antiretroviral therapy. *J. Med. Virol.* 70:497-505, 2003.
8. Komuro, I., Yokota, Y., Yasuda, S., Iwamoto, A., and Akagawa, K.S. CSF-induced and HIV-1-mediated distinct regulation of Hck and C/EBP  $\beta$  represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophage to M-tropic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 198:443-453, 2003.
9. Yamada, T., Kaji, N., Odawara, T., Chiba, J., Iwamoto, A., and Kitamura, Y. Proline 78 is

crucial for human immunodeficiency virus type 1 Nef to down-regulate class I human-leukocyte antigen. *J. Virol.* 77:1589-1594, 2003.

分担研究者

塩田達雄

1. Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A. and Shioda, T. Relationship between dimerization and packaging of HIV-1 genome RNA; a possible role of dimerization in genome packaging. *J. Virol.* 77:4060-4069 (2003).
2. Matano, T., Kano, M., Takeda, A., Nakamura, H., Nomura, N., Furuta, Y., Shioda, T., Nagai, Y. No significant enhancement of protection by Tat-expressing Sendai viral vector-booster in a macaque AIDS model. *AIDS.* 17:1392-1394 (2003).
3. Nakayama, E. E., Tanaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A. and Shioda, T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform. *AIDS.* In press.

渡邊慎哉

1. Kanamori M, Watanabe S, Honma R, Kuroda M, Imai S, Takada K, Yamamoto N, Nishiyama Y, Kawaguchi Y. Epstein-Barr virus nuclear antigen leader protein induces expression of thymus and activation-regulated chemokine in B cells. *J Virol.* (2004) in press.
2. Ito E, Honma R, Imai J, Azuma S, Kanno T, Mori S, Yoshie O, Nishio J, Iwasaki H, Yoshida K, Gohda J, Inoue J, Watanabe S, Semba K. A Tetraspanin-Family Protein, T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia-Associated Antigen 1, Is Induced by the Ewing's Sarcoma-Wilms' Tumor 1 Fusion Protein of Desmoplastic Small Round-Cell Tumor. *Am J Pathol.* (2003) 163 (6) :2165-72.

宮澤正顯

1. Sugahara, D., S. Tsuji-Kawahara, and M. Miyazawa. Identification of a protective CD4+ T-cell epitope in the p15gag of Friend murine leukemia virus and the role of the MA protein targeting to the plasma membrane for its immunogenicity. *J. Virol.* in press, 2004.

滝口雅文

1. Yokomaku, Y., Miura, H., Tomiyama, H., Kawana-Tachikawa, A., Takiguchi, M., Kojima, A., Nagai, Y., Iwamoto, A., Matsuda, Z. and Ariyoshi, K. Impaired Processing and Presentation of Cytotoxic T-Lymphocyte (CTL) Epitope is a Major Escape Mechanism from CTL Immune Pressure in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J. Virol.* In press.
2. Ueno, U., Tomiyama, H., Fujiwara, M., Oka, S. and Takiguchi, M. HLA class I-restricted recognition of an HIV-derived epitope peptide by a human T cell receptor  $\alpha$  chain having a

V  $\delta$  1 variable segment. *Eur. J. Immunol.* (2003) 33:2910-2916.

3. Matsuoka, S., Tsurui, H., Abe, M., Terashima, K., Nakamura, K., Hamano, Y., Ohtsuji, M., Honma, N., Serizawa, I., Ishii, Y., Takiguchi, M., Hirose, S. and Shirai, T. A monoclonal antibody to the  $\alpha$ 2 domain of murine MHC class I that specifically kills activated lymphocytes and blocks liver damage in the concanavalin A hepatitis model. *J. Exp. Med.* (2003) 198:497-503.
4. Hossain, M. S., Tomiyama, H., Inagawa, T., Ida, S., Oka, S., and Takiguchi, M. Identification and characterization of HLA-A\*3303-restricted, HIV-1 Pol-and Gag-derived cytotoxic T cell epitopes. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* (2003) 19:503-510.

松下修三

1. Yoshimura, K., Ido, E., Akiyama, H, Kimura, T., Aoki, M., Suzuki, H., Mitsuya, H., Hayami, M., Matsushita, S. The impact of highly active antiretroviral therapy by the oral route on the CD8 subset in monkeys infected chronically with SHIV<sub>89.6P</sub>. *J. Virological Methods.* 112:121-128, 2003.
2. Koito A, Kameyama Y, Cheng-Mayer C, Matsushita S. Susceptibility of mink (Mustelavision)-derived cells to replication by human immunodeficiency virus type-1. *J. Virol.*, 77:5109-5117, 2003.
3. Koito, A., Shigekane, H., and Matsushita, S. Ability of small animal cells to support the postintegration phase of human immunodeficiency virus type-1 replication. *Virology*, 305:181-191, 2003.

小柳義夫

1. Baba S, Takahashi KI, Koyanagi Y, Yamamoto N, Takaku H, Gorelick RJ, Kawai G. Role of the zinc fingers of HIV-1 nucleocapsid protein in maturation of genomic RNA *J Biochem*, in press.
2. Yoshida A, Tanaka R, Murakami T, Takahashi Y, Koyanagi Y, Nakamura M, Ito M, Yamamoto N, Tanaka. Induction of protective immune responses against R5 human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in hu-PBL-SCID mice by intrasplenic immunization with HIV-1-pulsed dendritic cells: possible involvement of a novel factor of human CD4 (+) T-cell origin. *J. Virol.* 77: 8719-8728, 2003.
3. Zahidunnai D M, Terashima K, Taruishi M, Hasegawa H, Ito M, Tanaka Y, Mori N, Sata T, Koyanagi Y, Okayama A, Fujii M, Yamamoto N. Rapid tumor formation of hman T-cell leukemia virus type 1-infected cell line in novel NOD/SCID/ gammac(null) mice (NOG) mice: Suppression by an inhibitor against NF-kappaB. *J. Virol.* 77: 5286-5294, 2003.
4. Miura Y, Misawa N, Kawano Y, Okada H, Inagaki

Y, Yamamoto N, Ito M, Yagita H, Okumura K, Mizusawa H, Koyanagi Y. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand induces neuronal death in a murine model of HIV central nervous system infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100: 2777-2782, 2003.

済み : PCT/GB2003/004493)

5. Ichiyama K, Yokoyama-Kumakura S, Tanaka Y, Tanaka R, Hirose K, Bannai K, Edamatsu T, Yanaka M, Niitani Y, Miyano-Kurosaki N, Takaku H, Koyanagi Y, Yamamoto N. A duodenally absorbable CXCR4 chemokine receptor 4 antagonist, KRH-1636, exhibits a potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100: 4185-4190, 2003.

田中勇悦

1. Murakami T, Ablan S, Freed EO, and Tanaka Y. Regulation of human immunodeficiency virus type 1 env-mediated membrane fusion by viral protease activity. *J Virol*. 78 (2) :1026-1031, 2004.
2. Yoshida A, Tanaka R, Murakami M, Takahashi T, Koyanagi Y, Nakamura M, Ito M, Yamamoto N, and Tanaka Y. Induction of protective immune responses against R5 HIV-1 infection in the hu-PBL-SCID mice by intra-splenic immunization with HIV-1-pulsed dendritic cells: possible involvement of a novel factor of human CD4<sup>+</sup> T cell origin. *J. Virol*. 77 (16) :8719-8728, 2003.
3. Ichiyama K, Yokoyama S, Tanaka Y, Tanaka R, Hirose K, Bannai K, Edamatsu T, Yanaka M, Niitani Y, Kurosaki N, Takaku H, Koyanagi Y, and Yamamoto N. A duodenally absorbable CXCR4 chemokine receptor 4 antagonist, KRH-1636, exhibits a potent and selective anti-HIV-1 activity in vitro and in vivo. *PNAS* 100 (7) :4185-4190, 2003.
4. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, and Bangham CR. Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. *Science* 4;299 (5613) :1713-1716, 2003.

石坂幸人

1. Minemoto, Y., Uchida, S., Ohtsubo, M., Shimura, M., Sasagawa, T., Hirata M., Nakagama, H., Ishizaka, Y., and Yamashita, K. Loss of p53 Induces M-phase retardation following G2 DNA damage Checkpoint abrogation. *Arch. Biochem. Biophys.* 412, 13-19, 2003.

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

- (1) 宮澤正顯 : Miyazawa, M. and M. Clerici, inventors. Marker Genes (Application of polymorphic genetic markers on chromosome 22 for determination of immune resistance against HIV-1 infection) . 国際特許出願

## 厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

## 分担研究報告書

## HIV 感染症の病態と HIV 特異的免疫の解析に関する研究

分担研究者 岩本愛吉 東京大学医科学研究所附属病院長

**研究要旨** HIV 感染者に HIV ペプチド添加樹状細胞をワクチンとして投与し、HIV 感染症の病態を解析する臨床試験を計画した。安全性および倫理性を確保するための手続きを完了し、その実施の初期段階に到達することができた。

**A. 研究目的**

抗ウイルス療法を施行している HIV 感染者に対し、日本人 HIV 感染者に関する研究成果に基づく HIV 由来ペプチドを添加した自己樹状細胞をワクチンとして皮下注射し、その安全性および HIV 特異的細胞性免疫が誘導されるか否かを検討する。また、樹状細胞ワクチンを接種した患者について、抗ウイルス療法を計画的に中断し、自己の免疫能で HIV の増殖を制御できるか否か、誘導された HIV 特異的細胞性免疫が効果を及ぼしたか否かを検討する。

**B. 研究方法**

東京大学医科学研究所附属病院において、上記を第 I 相臨床試験として実施する。臨床試験名「ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断（第 I 相試験）」として、当研究所治験審査委員会に承認申請を行う。承認を得た後も、年度末ごとに実施状況を治験審査委員会へ報告し、継続の許可を得る（参考資料 1）。

**（倫理面への配慮）**

HIV 感染者からの血液採取に関しては、当該組織（東京大学医科学研究所倫理委員会）における倫理審査を受け、既に承認を得ている。承認された内容に従って、患者およびその家族に対して倫理的、人権的な配慮を最大限に講ずる。ヒトゲノム・遺伝

子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年 3 月 29 日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守する。また、ヘルシンキ宣言（2000 年 10 月エジンバラ改訂版）の趣旨に則って、十分な説明のもとでインフォームド・コンセントを得るものとする。

**C. 研究成果**

臨床試験実施のため、プロトコールおよび被験者への説明同意文書を作成した（参考資料 2 および 3）。ワクチンとして使用する自己樹状細胞は、その安全性を確保するために、GMP 基準を満たす P3 レベル細胞培養室で作製する。樹状細胞誘導については標準手技（参考資料 4）を作製し、実際の操作者とそれを確認する 2 名の研究者が標準手技に従って実施をするものとする。

**D. 考察**

本研究では、HIV 感染者に樹状細胞を用いた HIV ペプチドワクチンを接種するという全く新しい試みを行うものである。そのため、その安全性および倫理性を確保するため、週に 1 回トランスレーショナルリサーチコーディネーター (TRC) 会議を開催し、本研究に関与しないメンバーから評価を得ながら研究を行っている。GMP 基準を満たす条件での細胞培養や、治験審査委員会・



## 別紙 4

TRC 会議への対応など、予想以上の人的資源が必要であった。このような実験的医療を行うためには、専属のスタッフの配置が不可欠であると考えられた。

## E. 結論

HIV 感染症の病態を解析する目的で、HIV ペプチド添加樹状細胞をワクチンとして HIV 感染者に投与する臨床試験を計画し、その初期段階に到達した。ワクチン接種者の HIV 特異的免疫を解析し、最終的には自己の免疫能で HIV の増殖を制御できるか否かを検討する。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表

## 1. 論文発表

- (1) Yamada, T., Kaji, N., Odawara, T., Chiba, J., Iwamoto, A., and Kitamura, Y. Proline 78 is crucial for human immunodeficiency virus type 1 Nef to down-regulate class I human-leukocyte antigen. *J. Virol.* 77:1589-1594, 2003.
- (2) Tsunetsugu-Yokota, Y., Morikawa, Y., Isogai, M., Kawana-Tachikawa, A., Odawara, T., Nakamura, T., Grassi, F., Autran, B., and A. Iwamoto. Yeast-derived human immunodeficiency virus type 1 p55(gag) virus-like particles activate dendritic cells (DCs) and induce perforin expression in Gag-specific CD8(+) T cells by cross-presentation of DCs. *J Virol* 77:10250-9, 2003.
- (3) Sakuragi, J., Ueda, S., Iwamoto, A., and Shioda, T. Possible role of dimerization in human immunodeficiency virus type 1 genome RNA packaging. *J. Virol.* 77:4060-4069, 2003.
- (4) Endo, T., Miura, T., Koibuchi, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Odawara, T., Goto, M., Ajiisawa, A., Iwamoto, A., and Nakamura, T. Molecular analysis of human herpesvirus 8 using single nucleotide polymorphisms in open reading frame 26. *J. Clin. Microbiol.* 41: 2492-2497, 2003.
- (5) Miura, T., Goto, M., Hosoya, N., Odawara, T., Kitamura, Y., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Depletion of mitochondrial DNA in HIV-1 infected patients and its amelioration by

antiretroviral therapy. *J. Med. Virol.* 70:497-505, 2003.

- (6) Komuro, I., Yokota, Y., Yasuda, S., Iwamoto, A., and Akagawa, K.S. CSF-induced and HIV-1-mediated distinct regulation of Hck and C/EBP $\beta$  represent a heterogeneous susceptibility of monocyte-derived macrophage to M-tropic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 198:443-453, 2003.
  - (7) Yokomaku, Y., Miura, H., Tomiyama, H., Kawana-Tachikawa, A., Takiguchi, M., Nagai, Y., Iwamoto, A., Matsuda, Z., and Ariyoshi, K. Impaired epitope processing and presentation as a major escape mechanism from CTL recognition in HIV-1 infection. *J. Virol.* 78:1324-1332, 2004.
  - (8) Yamada, T., Watanabe, N., Nakamura, T and Iwamoto, A. Antibody-dependent cellular cytotoxicity via a humoral immune epitope of Nef protein expressed on cell surface. *J. Immunology* 172:2401-2406, 2004.
  - (9) Nakayama, E.E., Inaka, Y., Nagai, Y., Iwamoto, A., and Shioda, T. A CCR2-V64I polymorphism affects stability of CCR2A isoform AIDS, In press, 2004.
2. 学会発表
- (1) Kawana-Tachikawa, A., Hosoya, N., Nakamura, and Iwamoto, A. Efficient antigen presentation to HIV-1 specific CD8T cells using epitope-linked beta2microglobulin and TAP inhibitor. Banff, Alberta, Canada. March 29-April 4, 2003.
  - (2) Koga, I., Hosoya, N., Goto, M., Odawara, T., Nakamura, T., and Iwamoto, A. Phylogenetic analysis of proviruses in a patient under HAART whose viral load increased abruptly from undetectable to more than 10<sup>4</sup> copies/ml with accumulation of nine drug-resistant mutations. 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France. July 13-16, 2003.
  - (3) Furutsuki, T., Hosoya, N., Kawana-Tachikawa, A., Nakamura, T., Odawara, T., Goto, M., Tomizawa, M., Kitamura, Y., Kellerher, A., Cooper, D., and Iwamoto, A. Transmission of CTL escape HIV-1 in Japanese population. 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France. July 13-16, 2003.
  - (4) Endo, T., Miura, T., Koibuchi, T., Nakamura, H., Takahashi, T., Odawara, T.,

## 別紙 4

Goto, M., Ajisawa, A., Iwamoto, A., and Nakamura, T. Molecular epidemiology of human herpesvirus 8 in Japanese HIV-infected patients. ICAAC Chicago, USA. September 15, 2003.

- (5) Hosoya, N., Miura, T., Kawana-Tachikawa, A., Shioda, T., Odawara, T., Nakamura, T., Kitamura, Y., Kano, M., Kato, A., Hironaka, T., Hasegawa, M., Nagai, Y., and Iwamoto, A. Comparison between Sendai virus and Adenovirus vectors in induction of HIV-1 genes into human dendritic cells. the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). San Francisco, USA. Feb. 8-11, 2004.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

## 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

臨研様式第 1 号

平成 16 年 2 月 6 日

## 臨床研究申請書

東京大学医科学研究所附属病院長 殿

申請者  
診療科名・職名 先端医療研究センター感染症分野・教授  
氏名 岩本 愛吉 印  
診療科長氏名 岩本 愛吉 印

下記の臨床研究の実施について申請します。本臨床研究は、病院長の指示・決定を経た後に、東京大学医科学研究所附属病院臨床研究ガイドラインに従って実施します。

### 記

申請区分	<input type="checkbox"/> 新規申請 <input checked="" type="checkbox"/> 継続申請	整理番号	15-13
被験薬等の名称及び成分記号	HIV 由来ペプチド添加自己樹状細胞	一般名及び商品名	なし
課題名	ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断 (実施計画書番号: 作成年月日: 版数: 2.0 版 改訂年月日: 2004/1/23)		
臨床研究の概要	抗ウイルス療法を施行しているヒト免疫不全ウイルス (以下 HIV と略す) 感染者に対し、HIV 由来ペプチドを添加した自己樹状細胞をワクチンとして皮下注射し、HIV 感染者に対するペプチド添加樹状細胞接種の安全性の確認する。また、その結果 HIV 特異的細胞性免疫が誘導されるか否か、抗ウイルス療法を計画的に中断し自己の免疫能で HIV の増殖を制御できるか否かを検討する。		
臨床研究の種類	<input type="checkbox"/> 保険適応外使用 <input type="checkbox"/> 個人輸入医薬品 <input checked="" type="checkbox"/> 細胞療法 <input checked="" type="checkbox"/> 免疫応答 <input type="checkbox"/> その他… <input checked="" type="checkbox"/> 非盲検 <input type="checkbox"/> 単盲検医師 <input type="checkbox"/> 単盲検被験者 <input type="checkbox"/> 二重盲検 <input type="checkbox"/> その他… 海外での開発: <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
分担医師の所属・職名及び氏名	附属病院感染免疫内科・助教授・中村哲也		
実施予定期間及び予定症例数	申請 (今年度)		研究全体 (実施計画書の期間)
	H16 年 4 月 1 日 ~ H17 年 3 月 31 日 今年度: 5 例 (通年: 例)		H14 年 9 月 9 日 ~ H16 年 9 月 8 日 施設数: 1 施設、症例数: 5 例
添付資料	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究実施計画書 (版数: 2.0 版、作成年月日: 2004/1/23 ) <input type="checkbox"/> 被験薬等の概要書 (版数: 版、作成年月日: ) 及び被験薬等の概要 (被験薬等が市販されている場合及び対照薬等有る場合は、それらの添付文書等を添える) <input checked="" type="checkbox"/> 同意説明文書及び同意文書 (版数: 2.0 版、作成年月日: 2004/1/23 ) <input type="checkbox"/> 被験者の副作用等に係わる報告 <input type="checkbox"/> 臨床研究実施計画 (変更) 届出書 <input checked="" type="checkbox"/> その他 (標準手技 2.0 版、作成年月日: 2004/1/23)		
研究会開催予定	<input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (予定時期: )		
使用経費	<input checked="" type="checkbox"/> 校費 <input type="checkbox"/> 患者負担 <input checked="" type="checkbox"/> 診療科研究費		
種別 治験業務手順書 細則第 17 条第 2 項関連第 1 条 (1) ~ (6)	<input type="checkbox"/> (1) 国内未承認薬の院内治験 <input type="checkbox"/> (2) 国内承認薬の適応外使用についての院内治験 <input type="checkbox"/> (3) 国内未承認薬を緊急避難的に使用する場合 <input type="checkbox"/> (4) 国内承認薬の適応外使用を緊急避難的に行う場合 <input type="checkbox"/> (5) 治療用の器具 (device) <input checked="" type="checkbox"/> (6) 新治療法その他		

〈臨床研究実施計画書〉

2004年1月23日 (ver 2.0)

ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の中断  
(第 I 相試験)

東京大学医科学研究所附属病院  
感染免疫内科

## 目次

1	研究の名称.....	4
2	研究者の氏名および担当する役割.....	5
2-1	総括責任医師の氏名及びその担当する役割.....	5
2-2	分担医師、研究者の氏名およびその担当する役割.....	5
2-3	研究に対する助言者の氏名およびその担当する役割.....	5
3	臨床研究の実施施設の名称および所在地.....	6
4	本臨床研究の目的.....	7
5	本臨床研究を計画した背景.....	8
5-1	現在の抗 HIV 療法の問題点.....	8
5-2	抗 HIV 療法の計画的中断と HIV 特異的細胞性免疫.....	8
5-3	細胞障害性 T 細胞が認識する HIV ペプチドの解析.....	9
5-3-1	HLA A24 と結合する HIV ペプチド.....	9
5-3-2	臨床分離 HIV 株の Gag28-9, Gag296-11, Nef138-10, Env584-11 シークエンス.....	10
5-4	HIV 特異的細胞性免疫の定量法.....	11
5-4-1	フローサイトメーターによる IFN- $\gamma$ 産生細胞の検出.....	11
5-4-2	フローサイトメータによる HLA class I テトラマー結合の解析.....	12
5-4-3	ELISPOT による IFN- $\gamma$ 産生細胞の検出.....	12
5-5	樹状細胞の特徴.....	13
5-5-1	樹状細胞を用いる理由.....	13
5-5-2	HIV 感染者末梢血単球からの樹状細胞の誘導.....	14
5-5-3	<i>in vitro</i> での HIV 由来ペプチド添加樹状細胞の抗原提示能.....	15
5-6	国内外での本臨床研究に関連した研究成果.....	15
5-6-1	HIV 感染症に対するワクチン療法.....	15
5-6-2	過去に報告された樹状細胞を用いた免疫療法.....	15
5-6-3	過去に報告された抗 HIV 療法の計画的中断.....	16
6.	本臨床研究の安全性について.....	18
6-1	物質の混入.....	18
6-2	微生物の混入.....	18
6-3	自己免疫の誘導の可能性.....	18
6-4	腫瘍原性.....	19
6-5	細胞数.....	19
7	本臨床研究の実施施設の状況.....	20
8	治療計画.....	21
8-1	症例の選択.....	21
8-2	症例検討会議.....	22
8-3	患者同意取得.....	22
8-4	アフエレーシス、樹状細胞調整（標準手技参照）.....	23
8-5	HIV ペプチド添加樹状細胞接種.....	23
8-6	HIV 特異的免疫のモニタリング.....	23
8-7	HAART の中断とウイルス量の変化の観察.....	23

8-8	HAART の再開	24
8-9	HIV ペプチド添加樹状細胞の再接種	24
8-10	評価方法	24
8-10-1	観察項目	24
8-10-2	HIV 特異的ペプチド添加樹状細胞接種中の観察スケジュール	25
8-10-3	抗 HIV 療法中断中の観察スケジュール	25
8-10-4	有害事象の観察と樹状細胞接種時期の変更	25
8-11	治験の中止基準	25
8-12	重篤な有害事象	26
8-13	実施期間と目標症例数	26
9	本臨床研究の評価	27
9-1	評価項目	27
9-1-1	安全性評価	27
9-1-2	免疫学的評価	27
9-1-3	臨床的評価	27
9-2	本臨床研究の完了	27
10	症例報告用紙と患者情報の保管	28
11	責任・分担医師と研究者の略歴、研究業績	29
11-1	総括責任医師	29
11-2	副責任医師	29
11-3	研究に対する助言者	30
12	文献	34
付1	PERFORMANCE STATUS	39
付2	症例記録用紙 (CRF)	40
	<CFR FORM 1> 参加候補者の適応基準・除外基準の確認	41
	<CRF FORM 2> 参加同意書の確認	42
	<CRF FORM 3> アフェレーシス	43
	<CRF FORM 4> 末梢血単核球調整記録	44
	<CRF FORM 11> 接種した樹状細胞の性状	45
	<CRF FORM 12> 患者情報 (樹状細胞ワクチン接種時及び終了 2 週後)	46
	<CRF FORM 13> HIV 特異的細胞性免疫の解析結果	47
	<CRF FORM 21> 患者情報 (抗 HIV 療法中断中: 8 週目まで)	48
	<CRF FORM 22> 患者情報 (抗 HIV 療法中断中: 9 週目以降)	49
	<CRF FORM 31> 患者情報 (抗 HIV 療法再開中)	50
	<CRF FORM 81> 症例検討会議の議事要旨	51
	<CRF FORM 99> 重篤な有害事象に関する報告書	52
付3	HIV 特異的免疫のモニタリング	53
付4	有害事象の評価	55
	日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 (1997 年)	56

## 1 研究の名称

ヒト免疫不全ウイルス感染症に対する特異的免疫療法と計画的抗ウイルス薬の  
中断（第Ⅰ相試験）

## 2 研究者の氏名および担当する役割

### 2-1 総括責任医師の氏名及びその担当する役割

氏名	所属部局	役職	役割分担
岩本 愛吉	東京大学医科学研究所	教授	責任医師、研究計画の総括

### 2-2 分担医師、研究者の氏名およびその担当する役割

氏名	所属部局	役職	役割分担
中村 哲也	東京大学医科学研究所	助教授	副責任医師、内科的診療
小田原 隆	東京大学医科学研究所	講師	内科的診療、アフエレーシス
井出 冬章	東京大学医科学研究所	大学院生	内科的診療、アフエレーシス
立川 愛	東京大学医科学研究所	技官	樹状細胞作製、免疫学的解析
後藤 美江子	東京大学医科学研究所	技官	樹状細胞作製、安全管理
富澤 麻利子	東京大学医科学研究所	技術補佐員	樹状細胞作製
井関 徹	東京大学医科学研究所	講師	アフエレーシスの指導
高橋 恒夫	東京大学医科学研究所	教授	細胞療法全般の指導
村上 未知子	東京大学医科学研究所	看護師	患者看護

### 2-3 研究に対する助言者の氏名およびその担当する役割

氏名	所属部局	役職	役割分担
滝口 雅文	熊本大学	教授	本臨床計画への助言
横田 恭子	国立感染症研究所	室長	本臨床計画への助言
神奈木 真理	東京医科歯科大学	教授	本臨床計画への助言



### 3 臨床研究の実施施設の名称および所在地

名称：東京大学医科学研究所

所在地：〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

電話：03-3443-8111 (代)

病院長：岩本 愛吉

#### 4 本臨床研究の目的

- (1) HIV 感染者に対するペプチド添加樹状細胞接種の安全性の確認。
- (2) 抗ウイルス療法を施行しているヒト免疫不全ウイルス（以下 HIV と略す）感染者に対し、HIV 由来ペプチドを添加した自己樹状細胞をワクチンとして皮下注射し、HIV 特異的細胞性免疫が誘導されるか否かを検討する。
- (3) HIV 由来ペプチドを添加した自己樹状細胞を接種した患者について、抗ウイルス療法を計画的に中断し、自己の免疫能で HIV の増殖を制御できるか否か、導入した HIV 特異的細胞性免疫が効果を及ぼしたか否かを検討する。

## 5 本臨床研究を計画した背景

### 5-1 現在の抗 HIV 療法の問題点

HIV 感染症に対する抗ウイルス療法は 1990 年代後半から長足の進歩をとげ、多くの症例で HIV の増殖をコントロールすることが出来るようになった。3 剤以上の抗 HIV 薬を併用し HIV の増殖を強力に抑制する抗ウイルス療法を HAART (highly active antiretroviral therapy) と呼ぶ。その結果、CD4 陽性細胞の増加による全般的な細胞性免疫の回復が可能となり、先進国においては日和見疾患による死亡者が減少し始めている。しかしながら、現在行われている HAART では、体内に潜伏感染しているウイルスを排除することは困難で、治療を中断すると短期間でウイルスが再増殖してくることがわかっている (1)。

したがって、現時点では HIV 感染者はほぼ生涯にわたって抗 HIV 薬の服用を続けなければならない、その長期服用による様々な副作用や、患者への経済的負担および服薬に伴う生活上の制限が、HIV 感染者にとって大きな問題となっている。さらに、我が国の HIV 感染者数は今だ増加しつつあり、今後抗 HIV 薬のために費やされる国民医療費の額は膨大になる可能性がある。このような問題を抱える HIV 感染症の治療において、抗 HIV 薬の投与を中断してもウイルスの増殖を長期間抑制し得る方法を開発することは、現在の HIV 研究の最中心的課題である。

### 5-2 抗 HIV 療法の計画的中断と HIV 特異的細胞性免疫

Lisziewicz らは 1999 年に抗ウイルス療法を中断しても血中の HIV が増殖せず CD4 数も保たれた 1 例の HIV 感染者を報告した (2)。これを契機として、いくつかのグループにより計画的に HAART を中断し、患者のもつ HIV 特異的細胞性免疫で HIV 感染症をコントロールしようとする試みが行われた。その結果、慢性感染期から HAART を開始した症例で治療を中断すると HIV の再増殖はほぼ必発で、それと共に HIV 特異的免疫も上昇してくるが、HIV の増殖を制御するには十分ではないことが判明した。これに対し、HIV 感染の非常に早期から HAART を開始した症例で治療を中断すると、やはり HIV の再増殖が見られるが、同時に誘導される強い HIV 特異的免疫により HIV の増殖が低いレベルで制御されることが明らかとなった。

両者の違いは、慢性感染期では HIV 特異的細胞性免疫が選択的に破壊されており十分に強い特異免疫が誘導されないのに対し、HIV 感染初期ではそれが残存している点にあると考えられている。慢性期の HIV 感染者を HAART で治療すると、生体内のウイルス量が激減するため抗原刺激がなくなり、HIV 特異的細胞性免疫が低下する (3)。さらに、HAART により HIV の増殖が抑制されると HIV の感染標的細胞である CD4 陽性細胞が増加し、慢性期の HIV 感染者で HAART 中の患者は、非感染者の状態に近づくと言える。したがって、この状態で抗 HIV 薬を中断すると HIV は免疫監視機構からの制約を受けることなく増殖し、短期間で治療前の状態に戻ってしまう。一方、慢性 HIV 感染者の一部 (約 5%) は、長期未発症者と呼ばれ、自己の免疫能により HIV の増殖をコントロールできることが知られている。

これらの事実は、HIV 特異的細胞性免疫がすでに低下している症例でも何らか

の方法で HIV 特異的細胞性免疫を十分に誘導できれば、抗 HIV 療法を中断しても自己の免疫力で HIV の増殖をコントロール出来る可能性を示唆する。本臨床研究では、この仮説を検証することを目的とする。その第一段階として、HAART によりウイルス量のコントロールされている慢性期 HIV 感染症者に HIV 治療ワクチンを投与し、十分な HIV 特異的細胞性免疫を誘導できるか否かを検討する。治療ワクチンとしては、強力な抗原提示能を持つことが知られている樹状細胞を患者自己末梢血単球より誘導し、これに HIV ペプチドを添加したものをを用いる。第 2 段階として HAART を計画的に中断し、ウイルスの増殖を制御できるか否か、導入した治療ワクチンが効果を示したか否かを検討する。

### 5-3 細胞障害性 T 細胞が認識する HIV ペプチドの解析

#### 5-3-1 HLA A24 と結合する HIV ペプチド

滝口 (熊本大学エイズセンター) らは、日本人で頻度の高い HLA class I の A24 と結合する HIV ペプチドを詳細に解析した (4, 5)。HIV (SF2 株) の Gag、Pol、Nef、Env タンパクのうち、HLA A24 と結合するペプチドを reverse immunogenetics 法により同定し、さらにこれらのペプチドのうち細胞障害性 T リンパ球 (CTL) の標的となりうるものをスクリーニングした。得られた Gag 由来のペプチド 4 種類、Pol 由来 1 種類、Nef 由来 1 種類、Env 由来 7 種類について、12 名の HIV 感染者のうち何名がこれらに対する CTL を持つかを検討した結果を表 5-3-1 に示す。

表 5-3-1 HIV ペプチドに対する HLA A24 患者の細胞傷害活性

ペプチド	各患者 (計 12 名) での細胞傷害活性 (% killing)												反応した患者数
	YY	YK	KM	SG	ICH	OCH	SK	AK	MYZ	AZ	ON	SHG	
Gag 28-9 <sup>1)</sup>	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	4
Gag133-8 <sup>2)</sup>	1	1	3	-4	-1	-9	-2	0	15	3	3	-8	1
Gag263-8 <sup>2)</sup>	3	-5	-5	3	2	-3	6	-1	2	4	7	-2	0
Gag263-10 <sup>2)</sup>	-2	1	2	5	-2	-10	7	1	1	-5	7	0	0
Pol797-8 <sup>2)</sup>	2	0	8	-1	1	0	8	-1	6	7	0	-8	0
Nef138-10 <sup>2)</sup>	54	18	49	33	6	11	14	3	-4	7	55	-8	7
Env310-9 <sup>2)</sup>	2	2	-14	-9	3	5	19	-5	1	0	2	-3	1
Env385-9 <sup>2)</sup>	-9	6	-4	45	4	-1	20	-6	37	-8	6	6	3
Env584-8 <sup>2)</sup>	50	23	41	-3	-5	1	22	26	7	2	-18	0	5
Env584-9 <sup>2)</sup>	33	9	62	10	3	26	4	5	53	0	62	10	7
Env584-11 <sup>2)</sup>	22	16	60	11	2	27	13	14	22	-6	48	3	9
Env679-9 <sup>2)</sup>	1	32	9	15	0	-5	3	5	-2	-6	12	58	3

<sup>1)</sup> 文献 4、<sup>2)</sup> 文献 5

この結果から、Gag28-9、Nef138-10、Env385-9、Env584-11 (Env584-8 と Env584-9 を含む)、Env679-9、Env766-9 の 6 つのエピトープが複数の症例で CTL の標的となっていることが明らかとなった。

また、Dorrell らは Gag296-11 が A24 と結合する強いエピトープであることを発表している (6)。そこで、本臨床研究では、滝口らの報告で比較的多数の症例で CTL 細胞エピトープとなっていた Gag28-9、Nef138-10、Env584-11 と、Dorrell らが同定した Gag296-11 の計 4 ヶ所のペプチドを自己樹状細胞に添加しワクチン